

明 細 書

発明の名称： ピアリアルエーテル型キナゾリン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、エクソン20挿入変異を有するEGFRチロシンキナーゼおよび／またはエクソン20挿入変異を有するHER2チロシンキナーゼ阻害剤に関する。

背景技術

[0002] EGFR (epidermal growth factor receptor: 上皮増殖因子受容体) とは、細胞の増殖に関わる因子を認識することでシグナル伝達を行う、チロシンキナーゼ型の受容体のことである(非特許文献1)。EGFRは細胞膜上に存在するが、この受容体が活性化されると細胞の分化・増殖が起こる。このEGFRは多くの細胞に見られ、過剰発現や遺伝子変異が起こることによってがん化や浸潤・転移に関わるようになる。非小細胞肺癌や大腸がんをはじめとして様々ながん細胞でEGFRが遺伝子増幅或いは遺伝子変異しており、がん細胞の増殖が活発となっている。さらに、遺伝子増幅或いは遺伝子変異している細胞はそうでない細胞と比べ、高い転移性を示すことが分かっている。EGFRチロシンキナーゼのリン酸化を阻害すると、がん細胞の増殖に必要なシグナル伝達を遮断することができ、これによって、がん細胞の増殖を抑制する。EGFR遺伝子の変異としては、活性化変異として、コード蛋白質の858番目のロイシンがアルギニンになる変異(L858R)、エクソン19の欠失変異(exon19del)、コード蛋白質の719番目のグリシンが他のアミノ酸になる変異(G719X)、コード蛋白質の861番目のロイシンがグルタミンになる変異(L861Q)などが非小細胞肺癌などで見られることが知られており(非特許文献2-4)、ゲフィチニブやエルロチニブなどのいわゆる第一世代EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に耐性となったがんにおいては、コード蛋白質の790番目のスレオニンがメチオニンになる変異(T790M)が生じることが知られている(非特許文

献5)。

一方、EGFR遺伝子は、肺がん等でエクソン20挿入変異が起こることが知られておりその結果、EGFR蛋白質に1アミノ酸残基から4アミノ酸残基の挿入変異が見られるが、頻度が多いのは3アミノ酸残基の挿入変異(V769_D770ins.ASV、D770_N771ins.SVD、H773_V774ins.NPH等)である(非特許文献6-8)。

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) は、ヒト上皮細胞増殖因子受容体2型関連がん遺伝子として同定された代表的な増殖因子受容体型のがん遺伝子産物のひとつであり、分子量185kDaのチロシンキナーゼドメインを持つ膜貫通型受容体蛋白である(非特許文献9)。

HER2 (neu, ErbB-2) はEGFRファミリーのひとつであり、ホモダイマー或は他のEGFR受容体であるHER1 (EGFR, ErbB-1)、HER3 (ErbB-3)、HER4 (ErbB-4) とのヘテロダイマー形成によって細胞内チロシン残基が自己リン酸化されて活性化することにより、正常細胞及びがん細胞において細胞の増殖・分化・生存に重要な役割を果たしていることが知られている。HER2は乳がん、胃がん、卵巣がん等様々ながん種において過剰発現している(非特許文献10-15)。HER2遺伝子は、エクソン20挿入変異が肺がん、乳がん、膀胱がん、卵巣がん等で起こることが知られており、1アミノ酸残基から4アミノ酸残基の挿入による変異であり、頻度が多いのは4アミノ酸残基の挿入変異(A775_G776 ins. YVMA, E770_A771 ins. AYVM, A771_Y772 ins. YVMA, Y772_A775 dup)である(非特許文献6、7、16)。

[0003] キナゾリン骨格を有し、がんの治療薬として開発中の化合物としては、ポジオニチブが知られている(特許文献1)。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1: WO2008150118

非特許文献

[0005] 非特許文献1: Das, M. et al., Proc. Natl Acad.Sci. USA , 74, 2790-2794 (1977).

非特許文献2: Kancha, R. et al., Clin. Cancer Res. 15, 460-467 (2009).

非特許文献3: Lee, C. K. et al., J. Clin. Oncol. 33, 1958-1965 (2015).

非特許文献4: Watanabe, S. et al., J. Thorac. Oncol. 9, 189-194 (2014)

.

非特許文献5: Pao, W. et al., PLoS Med. 2, e73 (2005).

非特許文献6: Maria E. A. et al., Clin Cancer Res; 18(18) September 15 , 2012

非特許文献7: Oxnard G.R., J Thorac Oncol. 2013 Feb;8(2):179-184.

非特許文献8: Yoshihisa K. et al., Cancer Sci, September 2016, 107 (9) , 1179-1186

非特許文献9: Coussens L, et al., Science. 1985;230(4730):1132-1139.

非特許文献10: Hardwick R, et al., Eur. J Surg Oncol. 1997 (23):30-35.

非特許文献11: Korkaya H, et al., Oncogene. 2008;27(47):6120-6130.

非特許文献12: Yano T, et al., OncolRep. 2006;15(1):65-71.

非特許文献13: Slamon DJ, et al., Science. 1987;235:177-182.

非特許文献14: Gravalos C, et al., Ann Oncol 19: 1523-1529, 2008.

非特許文献15: Fukushima S et al., Mol Cell Biol 6: 955-958, 1986.

非特許文献16: Hyman D.M., et al., Nature. 2018 Feb 8;554(7691):189-194

発明の概要

発明が解決しようとする課題

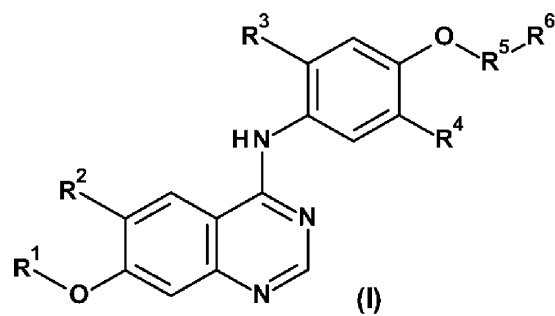
[0006] 本発明は、エクソン20挿入変異を有するEGFRチロシンキナーゼおよび／またはエクソン20挿入変異を有するHER2チロシンキナーゼ阻害作用を有する新規な化合物または製薬上許容される塩を提供するものである。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、次の(1)～(49)に関する。

(1) 一般式 (I)

[0008] [化1]

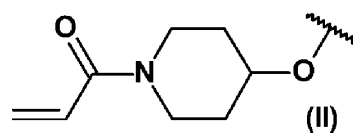


[0009] [式 (I) 中、

R¹は、1乃至3個のハロゲン原子にて置換されていてもよいC₁-C₃アルキル基を示し、

R²は、下記式 (II)

[0010] [化2]



[0011] または、-NH-CO-CH=CH-CH₂-Xを示し、

Xは、下記A群より独立に選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基、下記A群より独立に選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいピロリジニル基、下記A群より独立に選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアゼチジニル基、またはモルホルル基を示し、

R³は、ハロゲン原子を示し、

R⁴は、水素原子またはハロゲン原子を示し、

R⁵は、ベンゼン環、チアゾール環、またはハロゲン原子及びC₁-C₃アルキ

ル基からなる群より独立に選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいピラゾール環を示し、

R^6 は、下記 B 群から独立に選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいオキサジアゾリル基、下記 B 群から独立に選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいトリアゾリル基、下記 B 群から独立に選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいピリジル基、下記 B 群から独立に選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいピリミジル基、下記 B 群から独立に選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいチアジアゾリル基、 $-CO-N(Y)(Z)$ 、または $-CH_2-CO-N(Y)(Z)$ を示し、 Y および Z は、それぞれ独立に、水素原子、1 乃至 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、または 1 乃至 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_3 アルキル基で置換された C_3-C_6 シクロアルキル基を示すか、または

Y 、 Z およびそれらが結合する窒素原子が一緒になって 4 乃至 6 員の含窒素飽和複素環を形成してもよい]

で表される化合物またはその製薬上許容される塩。

A 群：ハロゲン原子、 C_1-C_3 アルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、テトラヒドロフリル基

B 群：ハロゲン原子、 C_1-C_3 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_3 アルコキシ基

[0012] (2) R^1 が、メチル基である、(1) に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(3) R^2 が、上記式 (II) で示される基である、(1) または (2) に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(4) R^3 が、塩素原子またはフッ素原子であり、 R^4 が、水素原子である、(1) 乃至 (3) のいずれか 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(5) R^5 が、ベンゼン環、またはピラゾール環である、(1) 乃至 (4) の

いずれか 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(6) R⁶が、メチル基で置換されていてもよいオキサジアゾリル基、フッ素原子及びメチル基からなる群から独立に選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよいピリジル基、または -CO-NH-Y であり、Y が、1 乃至 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい tert-ブチル基である、(1) 乃至 (5) のいずれか 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(7) 下記群から選ばれるいずれか 1 つの化合物またはその製薬上許容される塩。

N-tert-ブチル-3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{ [1-(プロパー-2-エノイル) ピペリジン-4-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル) アミノ] フェノキシ} -1H-ピラゾール-1-カルボキサミド、

3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{ [1-(プロパー-2-エノイル) ピペリジン-4-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル) アミノ] フェノキシ} -N-(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミド、

1-{4-[(4-{2-クロロ-4-[3-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェノキシ] アニリノ} -7-メトキシキナゾリン-6-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} プロパー-2-エン-1-オン、

1-{4-[(4-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェノキシ] アニリノ} -7-メトキシキナゾリン-6-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} プロパー-2-エン-1-オン、

1-(4-{ [4-(2-フルオロ-4-{ [1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] オキシ} アニリノ} -7-メトキシキナゾリン-6-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル

) プロパー 2-エン-1-オン、および

1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパー 2-エン-1-オン。

[0013] (8) N-tert-ブチル-3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパー 2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド、またはその製薬上許容される塩。

(9) N-tert-ブチル-3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパー 2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド メタンスルホン酸塩。

(10) 3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパー 2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-N-(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド、またはその製薬上許容される塩。

(11) 3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパー 2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-N-(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド 1,5-ナフタレンジスルホン酸塩。

(12) 1-{4-[(4-{2-クロロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパー 2-エン-1-オン、またはその製薬上許容される塩。

(13) 1-{4-[(4-{2-クロロ-4-[3-(5-メチル-1,

3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェノキシ] アニリノ} -7-メトキシキナゾリン-6-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} プロパー2-エン-1-オン メタンスルホン酸塩。

(14) 1- {4- [(4- {2-フルオロ-4- [3- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェノキシ] アニリノ} -7-メトキシキナゾリン-6-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} プロパー2-エン-1-オン、またはその製薬上許容される塩。

(15) 1- (4- { [4- (2-フルオロ-4- { [1- (5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] オキシ} アニリノ) -7-メトキシキナゾリン-6-イル] オキシ} ピペリジン-1-イル) プロパー2-エン-1-オン、またはその製薬上許容される塩。

(16) 1- (4- { [4- (2-フルオロ-4- { [1- (5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] オキシ} アニリノ) -7-メトキシキナゾリン-6-イル] オキシ} ピペリジン-1-イル) プロパー2-エン-1-オン ベンゼンスルホン酸塩。

(17) 1- (4- { [4- (2-フルオロ-4- { [1- (5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] オキシ} アニリノ) -7-メトキシキナゾリン-6-イル] オキシ} ピペリジン-1-イル) プロパー2-エン-1-オン 酒石酸塩。

(18) 1- (4- { [4- (2-フルオロ-4- { [1- (5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] オキシ} アニリノ) -7-メトキシキナゾリン-6-イル] オキシ} ピペリジン-1-イル) プロパー2-エン-1-オン クエン酸塩。

(19) 1- (4- { [4- (2-フルオロ-4- { [1- (6-メチルピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] オキシ} アニリノ) -7-メトキシキナゾリン-6-イル] オキシ} ピペリジン-1-イル) プロパー2-エン-1-オン、またはその製薬上許容される塩。

[0014] (20) 1- (4- { [4- (2-フルオロ-4- { [1- (6-メチルピ

リジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン 塩酸塩。

(21) 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン 1, 5-ナフタレンジスルホン酸塩。

(22) 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン クエン酸塩。

(23) 3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパー-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-N-(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミドの結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、5.78 $\pm$ 0.2、15.48 $\pm$ 0.2、16.38 $\pm$ 0.2、17.24 $\pm$ 0.2、19.28 $\pm$ 0.2、19.90 $\pm$ 0.2、20.42 $\pm$ 0.2、20.82 $\pm$ 0.2、22.04 $\pm$ 0.2および24.50 $\pm$ 0.2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(24) 3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパー-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-N-(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド 1, 5-ナフタレンジスルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、5.74 $\pm$ 0.2、10.32 $\pm$ 0.2、11.58 $\pm$ 0.2、14.62 $\pm$ 0.2、14.94 $\pm$ 0.2、18.72 $\pm$ 0.2、19.60 $\pm$ 0.2、20.84 $\pm$ 0.2、22.96 $\pm$ 0.2および26.42 $\pm$ 0.2か

ら選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(25) 1- {4- [(4- {2-クロロ-4- [3- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェノキシ] アニリノ} -7-メトキシキナゾリン-6-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} プロパー2-エン-1-オンの結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、 4.26 ± 0.2 、 8.66 ± 0.2 、 13.64 ± 0.2 、 14.34 ± 0.2 、 14.98 ± 0.2 、 17.60 ± 0.2 、 19.08 ± 0.2 、 22.10 ± 0.2 、 23.02 ± 0.2 および 25.88 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(26) 1- {4- [(4- {2-クロロ-4- [3- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェノキシ] アニリノ} -7-メトキシキナゾリン-6-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} プロパー2-エン-1-オン メタンスルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、 3.56 ± 0.2 、 7.24 ± 0.2 、 15.02 ± 0.2 、 16.84 ± 0.2 、 17.68 ± 0.2 、 20.26 ± 0.2 、 21.88 ± 0.2 、 22.92 ± 0.2 、 25.76 ± 0.2 および 27.08 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(27) 1- (4- { [4- (2-フルオロ-4- { [1- (5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] オキシ} アニリノ) -7-メトキシキナゾリン-6-イル] オキシ} ピペリジン-1-イル) プロパー2-エン-1-オンの結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、 8.08 ± 0.2 、 10.32 ± 0.2 、 12.90 ± 0.2 、 13.48 ± 0.2 、 13.82 ± 0.2 、 15.44 ± 0.2 、 19.76 ± 0.2 、 23.60 ± 0.2 、 24.24 ± 0.2 および 25.90 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0015] (28) 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン ベンゼンスルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6.22 $\pm$ 0.2、12.16 $\pm$ 0.2、13.60 $\pm$ 0.2、16.26 $\pm$ 0.2、18.50 $\pm$ 0.2、19.58 $\pm$ 0.2、20.58 $\pm$ 0.2、21.06 $\pm$ 0.2、23.30 $\pm$ 0.2および25.76 $\pm$ 0.2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(29) 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン 酒石酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、3.58 $\pm$ 0.2、14.50 $\pm$ 0.2、16.50 $\pm$ 0.2、24.28 $\pm$ 0.2、24.70 $\pm$ 0.2、24.98 $\pm$ 0.2、25.76 $\pm$ 0.2、26.12 $\pm$ 0.2、26.60 $\pm$ 0.2および27.40 $\pm$ 0.2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(30) 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン クエン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、7.36 $\pm$ 0.2、8.74 $\pm$ 0.2、13.62 $\pm$ 0.2、15.32 $\pm$ 0.2、16.32 $\pm$ 0.2、17.56 $\pm$ 0.2、19.02 $\pm$ 0.2、19.44 $\pm$ 0.2、21.28 $\pm$ 0.2および25.02 $\pm$ 0.2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(31) 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピ

リジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル] オキシ} アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル] オキシ} ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オンの結晶であって、Cu K α 放射線を用いた粉末X線回折において、 8.14 ± 0.2 、 10.56 ± 0.2 、 13.10 ± 0.2 、 15.16 ± 0.2 、 15.50 ± 0.2 、 15.92 ± 0.2 、 19.30 ± 0.2 、 20.18 ± 0.2 、 23.92 ± 0.2 および 25.54 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0016] (32) 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル] オキシ} アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル] オキシ} ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン 塩酸塩の結晶であって、Cu K α 放射線を用いた粉末X線回折において、 5.28 ± 0.2 、 5.98 ± 0.2 、 7.70 ± 0.2 、 8.28 ± 0.2 、 10.64 ± 0.2 、 12.60 ± 0.2 、 13.48 ± 0.2 、 16.68 ± 0.2 、 17.66 ± 0.2 および 20.80 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(33) 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル] オキシ} アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル] オキシ} ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン 1,5-ナフタレンジスルホン酸塩の結晶であって、Cu K α 放射線を用いた粉末X線回折において、 8.50 ± 0.2 、 13.98 ± 0.2 、 15.56 ± 0.2 、 16.94 ± 0.2 、 18.28 ± 0.2 、 19.52 ± 0.2 、 20.04 ± 0.2 、 25.16 ± 0.2 、 25.44 ± 0.2 および 26.10 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(34) 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル] オキシ} アニリノ)-

7-メトキシキナゾリン-6-イル] オキシ} ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン クエン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、 5.34 ± 0.2 、 7.32 ± 0.2 、 7.86 ± 0.2 、 8.68 ± 0.2 、 13.56 ± 0.2 、 16.26 ± 0.2 、 17.50 ± 0.2 、 19.36 ± 0.2 、 21.22 ± 0.2 および 24.90 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(35) N-tert-ブチル-3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパー-2-エノイル) ピペリジン-4-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル) アミノ] フェノキシ}-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド メタンスルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、 6.72 ± 0.2 、 8.38 ± 0.2 、 11.10 ± 0.2 、 13.62 ± 0.2 、 16.28 ± 0.2 、 17.92 ± 0.2 、 19.02 ± 0.2 、 21.66 ± 0.2 、 22.40 ± 0.2 および 25.64 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(36) (1) 乃至 (22) のいずれか1つに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または (23) 乃至 (35) のいずれか1つに記載の結晶を有効成分として含有する医薬組成物。

(37) (1) 乃至 (22) のいずれか1つに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または (23) 乃至 (35) のいずれか1つに記載の結晶を有効成分として含有する、エクソン20挿入変異を有するEGFRチロシンキナーゼおよび/またはエクソン20挿入変異を有するHER2チロシンキナーゼ阻害剤。

[0017] (38) (1) 乃至 (22) のいずれか1つに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または (23) 乃至 (35) のいずれか1つに記載の結晶を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(39) 腫瘍が肺がん、乳がん、膀胱がん、または卵巣がんである、(38)

）に記載の抗腫瘍剤。

（４０）腫瘍が、ＥＧＦＲチロシンキナーゼのエクソン２０挿入変異および／またはＨＥＲ２チロシンキナーゼのエクソン２０挿入変異を有する腫瘍である、（３８）または（３９）に記載の抗腫瘍剤。

（４１）（１）乃至（２２）のいずれか１つに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または（２３）乃至（３５）のいずれか１つに記載の結晶を投与することを特徴とする、腫瘍の治療方法。

（４２）腫瘍が肺がん、乳がん、膀胱がん、または卵巣がんである、（４１）に記載の治療方法。

（４３）腫瘍が、ＥＧＦＲチロシンキナーゼのエクソン２０挿入変異および／またはＨＥＲ２チロシンキナーゼのエクソン２０挿入変異を有する腫瘍である、（４１）または（４２）に記載の治療方法。

（４４）腫瘍の治療のための（１）乃至（２２）のいずれか１つに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または（２３）乃至（３５）のいずれか１つに記載の結晶。

（４５）腫瘍が肺がん、乳がん、膀胱がん、または卵巣がんである、（４４）に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または結晶。

（４６）腫瘍が、ＥＧＦＲチロシンキナーゼのエクソン２０挿入変異および／またはＨＥＲ２チロシンキナーゼのエクソン２０挿入変異を有する腫瘍である、（４４）または（４５）に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または結晶。

（４７）腫瘍を治療することに用いるための医薬組成物の製造における、（１）乃至（２２）のいずれか１つに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または（２３）乃至（３５）のいずれか１つに記載の結晶の使用。

（４８）腫瘍が肺がん、乳がん、膀胱がん、または卵巣がんである、（４７）に記載の使用。

（４９）腫瘍が、ＥＧＦＲチロシンキナーゼのエクソン２０挿入変異および／またはＨＥＲ２チロシンキナーゼのエクソン２０挿入変異を有する腫瘍で

ある、（４７）または（４８）に記載の使用。

発明の効果

[0018] 本発明の化合物または製薬上許容される塩は、エクソン２０挿入変異を有するEGFRチロシンキナーゼおよび／またはエクソン２０挿入変異を有するHER2チロシンキナーゼ阻害活性を有し、細胞増殖を抑制する。従って、本発明の化合物またはその製薬上許容される塩は、抗腫瘍剤、特に、肺がん、乳がん、膀胱がん、および／または卵巣がん等の腫瘍の治療剤として有用である。上記腫瘍の中でも、エクソン２０挿入変異を有するEGFRチロシンキナーゼおよび／またはエクソン２０挿入変異を有するHER2チロシンキナーゼを阻害することにより治療することができる腫瘍の治療薬として有効である。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]実施例５に記載の化合物について、Ba/F3-EGFR ins. ASV細胞を用いた増殖抑制試験の結果を示した図である。

[図2]実施例１３に記載の化合物について、Ba/F3-EGFR ins. ASV細胞を用いた増殖抑制試験の結果を示した図である。

[図3]実施例２７に記載の化合物について、Ba/F3-EGFR ins. ASV細胞を用いた増殖抑制試験の結果を示した図である。

[図4]実施例２８に記載の化合物について、Ba/F3-EGFR ins. ASV細胞を用いた増殖抑制試験の結果を示した図である。

[図5]実施例３３に記載の化合物について、Ba/F3-EGFR ins. ASV細胞を用いた増殖抑制試験の結果を示した図である。

[図6]実施例４０に記載の化合物について、Ba/F3-EGFR ins. ASV細胞を用いた増殖抑制試験の結果を示した図である。

[図7]実施例４９に記載の化合物について、Ba/F3-EGFR ins. ASV細胞を用いた増殖抑制試験の結果を示した図である。

[図8]実施例５５に記載の化合物について、Ba/F3-EGFR ins. ASV細胞を用いた増殖抑制試験の結果を示した図である。

[図9]実施例4に記載の化合物について、Ba/F3-HER2 ins. YVMA細胞を用いた増殖抑制試験の結果を示した図である。

[図10]実施例5に記載の化合物について、Ba/F3-HER2 ins. YVMA細胞を用いた増殖抑制試験の結果を示した図である。

[図11]実施例27に記載の化合物について、Ba/F3-HER2 ins. YVMA細胞を用いた増殖抑制試験の結果を示した図である。

[図12]実施例28に記載の化合物について、Ba/F3-HER2 ins. YVMA細胞を用いた増殖抑制試験の結果を示した図である。

[図13]実施例64の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図14]実施例65の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図15]実施例66の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図16]実施例67の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図17]実施例68の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図18]実施例69の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図19]実施例70の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図20]実施例71の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図21]実施例72の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図22]実施例73の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図23]実施例74の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図24]実施例75の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図25]実施例76の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

発明を実施するための形態

- [0020] 本発明において、「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である。
- [0021] 本発明において、「 C_1-C_3 アルキル基」とは、炭素数1乃至3個の直鎖または分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、またはイソプロピル基である。
- [0022] 本発明において、「 C_1-C_6 アルキル基」は、炭素数1乃至6個の直鎖または分枝鎖アルキル基であり、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、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、または4-メチルペンチル基である。
- [0023] 本発明において、「 C_1-C_3 アルコキシ基」とは、上記の C_1-C_3 アルキル基とオキシ基から形成される基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、またはイソプロポキシ基である。
- [0024] 本発明において、「 C_3-C_6 シクロアルキル基」とは、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、またはシクロヘキシル基である。
- [0025] 本発明において、「1乃至3個のハロゲン原子にて置換されていてもよい C_1-C_3 アルキル基」とは、上記 C_1-C_3 アルキル基がハロゲン原子で置換された基であり、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、またはトリフルオロメチル基等の置換基が挙げられる。

[0026] 本発明において、「4乃至6員の含窒素飽和複素環」とは、環内に窒素原子を含む飽和環であり、例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、またはピペリジン環である。

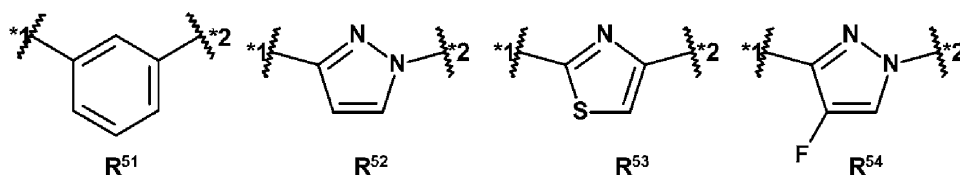
[0027] 次に、一般式 (I) における好適な置換基について説明する。

[0028] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の好適な組み合わせは、 R^1 が、メチル基であり、 R^2 が、上記式 (II) であり、 R^3 がフッ素原子であり、 R^4 が水素原子である。

[0029] R^5 および R^6 の好適な組み合わせは、 R^5 が、ベンゼン環、またはピラゾール環であり、 R^6 が、メチル基で置換されていてもよいオキサジアゾリル基、フッ素原子およびメチル基からなる群より独立に選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいピリジル基、または $-CO-NH-Y$ であり、 Y が、1個のフッ素原子で置換されていてもよいtert-ブチル基である。

[0030] 別の態様における好適な R^5 は、下記 R^{51} 乃至 R^{54} のいずれか1つである。

[0031] [化3]



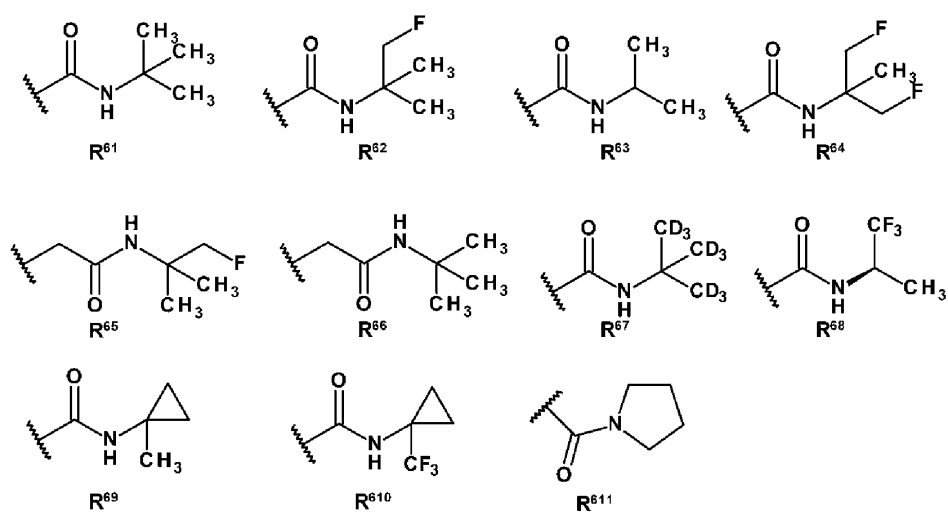
[0032] *1は、酸素原子に結合し、*2は、 R^6 に結合する。

[0033] 別の態様におけるより好適な R^5 は、上記 R^{52} である。

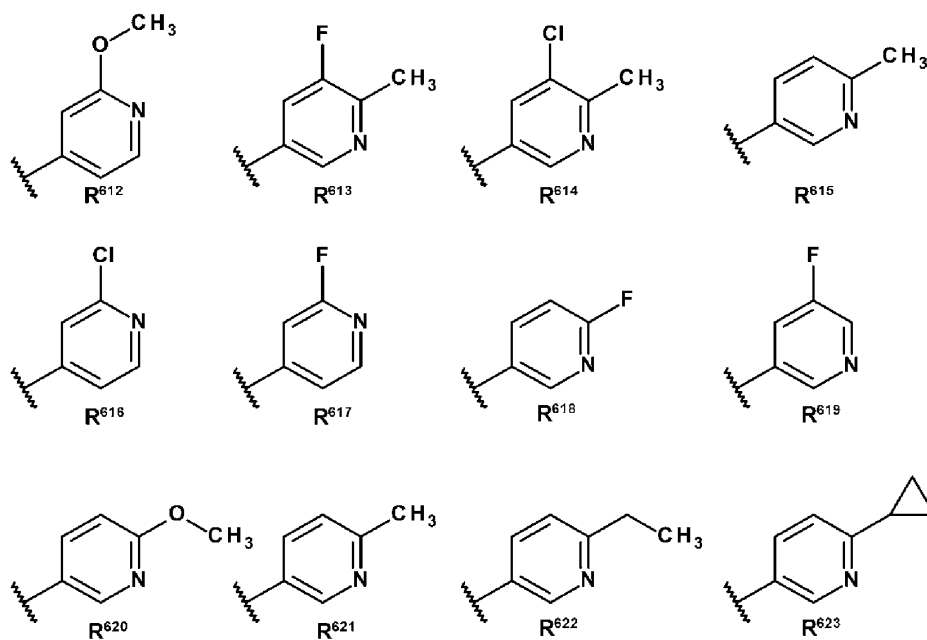
[0034] 別の態様における好適な R^6 は、下記 R^{61} 乃至 R^{632} のいずれか1つである。

[0035]

[化4]

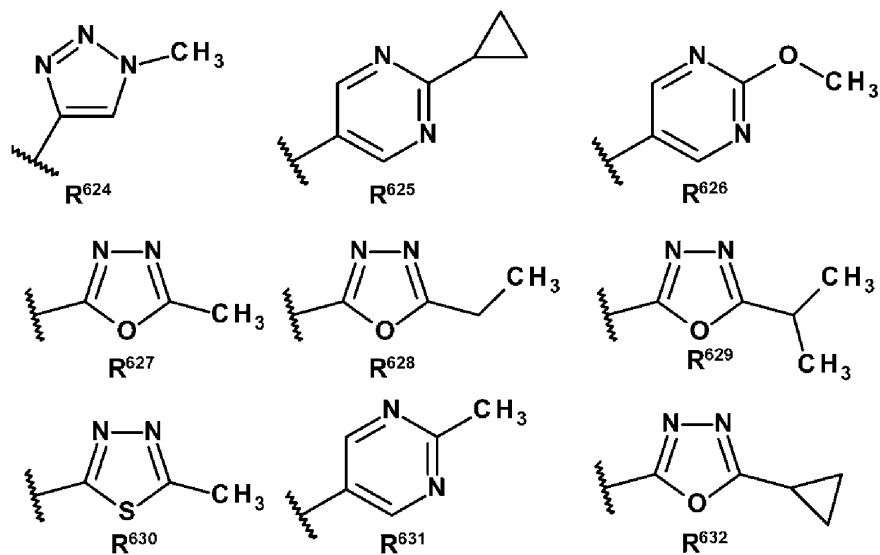


[0036] [化5]



[0037]

[化6]

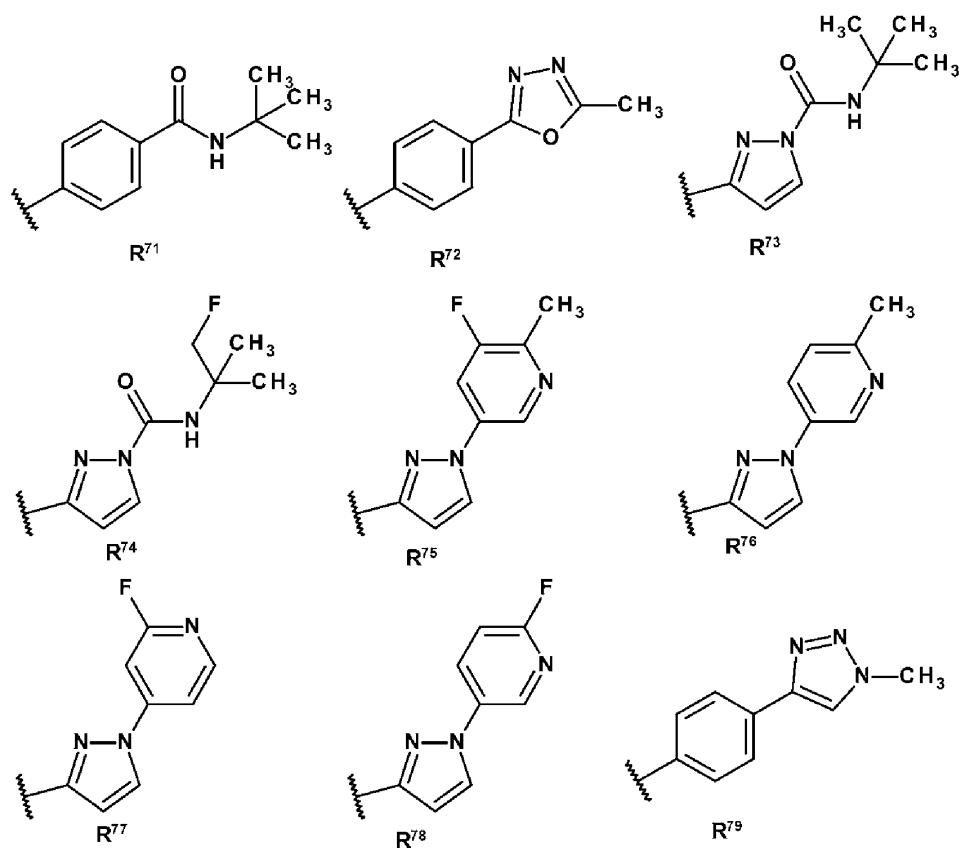


[0038] 別の態様におけるより好適なR⁶は、上記R⁶¹³である。

[0039] 別の態様におけるR⁵およびR⁶の好適な組み合わせは、下記R⁷¹乃至R⁷⁹のいずれか1つである。

[0040]

[化7]



[0041] 別の態様における R⁵ および R⁶ のより好適な組み合わせは、上記 R⁷⁵ である。

別の態様における R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ の好適な組み合わせは、R¹ が、メチル基であり、R² が、上記式 (II) で示される基であり、R³ が、フッ素原子であり、R⁴ が、水素原子であり、R⁵ が、ベンゼン環であり、R⁶ が、メチル基で置換されていてもよいオキサジアゾリル基、または -C(=O)-NH-C(CH₃)₃ である。

別の態様における R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ の好適な組み合わせは、R¹ が、メチル基であり、R² が、上記式 (II) で示される基であり、R³ が

、フッ素原子であり、 R^4 が、水素原子であり、 R^5 が、ピラゾール環であり、 R^6 が、フッ素原子及びメチル基からなる群から独立に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいピリジル基、または $-CO-NH-Y$ であり、
 Y が、1個のフッ素原子で置換されていてもよいtert-ブチル基である。

[0042] 本発明の一般式(1)で表される化合物は、所望により製薬上許容される塩とすることができる。製薬上許容される塩とは、著しい毒性を有さず、医薬として使用され得る塩をいう。本発明の一般式(1)で表される化合物は、塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより塩にすることができる。

[0043] 本発明の一般式(1)で表される化合物が塩基性の基を有する場合、例えば、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、またはヨウ化水素酸のようなハロゲン化水素酸；硝酸、過塩素酸、硫酸、またはリン酸等のような無機酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、またはエタンスルホン酸のような C_1-C_6 アルキルスルホン酸；ベンゼンスルホン酸、またはp-トルエンスルホン酸のようなアリールスルホン酸；酢酸、りんご酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、アスコルビン酸、酒石酸、蔞酸、アジピン酸、またはマレイン酸のような有機酸；グリシン、リジン、アルギニン、オルニチン、グルタミン酸、またはアスパラギン酸のようなアミノ酸等からなる群より選択される酸と任意の割合で組み合わせられて酸付加塩を形成し得る。例えば、塩酸塩は、一塩酸塩、二塩酸塩、三塩酸塩等の形成され得る塩を包含し、フマル酸塩は、一フマル酸塩、1/2フマル酸塩等の形成され得る塩を包含し、クエン酸塩は、一クエン酸塩、2/3クエン酸塩、1/3クエン酸塩等の形成され得る塩を包含する。

[0044] 本発明の一般式(1)で表される化合物の製薬上許容される塩は、(i)その塩基性基がプロトン化された一般式(1)で表される化合物とプロトンが解離した酸とから形成される塩、および、(ii)その塩基性基がプロトン化

されていない一般式（Ⅰ）で表される化合物とプロトンが解離していない酸とから形成される付加体のいずれをも包含し、本発明の「製薬上許容される塩」は、上記（i）または（ii）のいずれをも意味し得る。

[0045] 本発明の一般式（Ⅰ）で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、大気中に放置したり、または、再結晶したりすることにより、水分子を取り込んで、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の化合物または塩に包含される。

[0046] 本発明の一般式（Ⅰ）で表される化合物又はその製薬上許容される塩は、溶媒中に放置されたり、または、再結晶したりすることにより、ある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明の化合物または塩に包含される。

[0047] また、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す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する化合物は、「医薬的に許容されるプロドラッグ化合物」として本発明に包含される。

[0048] 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）等を挙げることができ、一般式（Ⅰ）で表される化合物にヒドロキシ基が存在する場合には、そのヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、そのヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等である。）

等が挙げられる。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、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、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。

[0049] 本発明における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、本発明におけるプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁～198 頁に記載されているような、生理的条件下で一般式（Ⅰ）で表される化合物に変化するものも含まれる。

[0050] 本発明の一般式（Ⅰ）で表される化合物またはその製薬上許容される塩においては、全ての立体異性体が包含される。

[0051] 本発明の一般式（Ⅰ）で表される化合物またはその製薬上許容される塩においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式（Ⅰ）で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

[0052] 本発明の一般式（Ⅰ）で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、このような化合物を構成する原子の 1 以上に、原子同位体の非天然割合も含有し得る。原子同位体としては、例えば、重水素（ ^2H ）、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）又は炭素-14（ ^{14}C ）などが挙げられる。また、前記化合物は、例えば、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）または炭素-14（ ^{14}C ）などの放射性同位体で放射性標識され得る。放射性標識された化合物は、治療または予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、および診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に包含されるものとする。

[0053] 本発明の別の態様としては、一般式（Ⅰ）で表される化合物またはその製

薬上許容される塩の結晶である。

本発明において、結晶とは、その内部構造が三次元的に構成原子や分子の規則正しい繰り返りで出来てなる固体をいい、そのような規則正しい内部構造を持たない無定形の固体、または非晶質体とは区別される。

本発明において、結晶には、一般式（Ⅰ）で表される化合物の結晶、一般式（Ⅰ）で表される化合物の水和物結晶、一般式（Ⅰ）で表される化合物の溶媒和物結晶、一般式（Ⅰ）で表される化合物の製薬上許容される塩の結晶、一般式（Ⅰ）で表される化合物の製薬上許容される塩の水和物結晶、及び一般式（Ⅰ）で表される化合物の製薬上許容される塩の溶媒和物結晶が含まれる。

本発明の水和物結晶は、例えば、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9または5.0水和物の形をとることができ、湿度により水和水の増減が生じることがある。

本発明においては、一般式（Ⅰ）で表される化合物及びその製薬上許容される塩が結晶形態であることは、偏光顕微鏡による観察、粉末X線結晶分析、または、単結晶X線回折測定を利用することによって確認することができる。さらに、結晶の特徴を予め測定しておいた各指標に基づくデータと比較することにより、その結晶のタイプを特定することもできる。よって、本発明の好ましい態様によれば、本発明による結晶は、このような測定手段を利用して結晶であることが確認できるものである。

[0054] 本発明においては、粉末X線回折における回折角度が完全に一致する結晶だけでなく、回折角度が±0.2の範囲内で一致する結晶も本発明に含まれる。これは、一般に、計測器、試料及び試料調製の差に起因して、ピーク値

に内在する変動があることから、一般的な慣行である。粉末X線回折における回折角度 (2θ) は ± 0.2 の範囲内で誤差が生じるから、上記回折角度の値は ± 0.2 程度の範囲内の数値も含むものとして理解される必要があるためである。

本発明の結晶（以下、それぞれ「本発明実施例64の結晶」、「本発明実施例65の結晶」、「本発明実施例66の結晶」、「本発明実施例67の結晶」、「本発明実施例68の結晶」、「本発明実施例69の結晶」、「本発明実施例70の結晶」、「本発明実施例71の結晶」、「本発明実施例72の結晶」、「本発明実施例73の結晶」、「本発明実施例74の結晶」、「本発明実施例75の結晶」、「本発明実施例76の結晶」ということがある）は、医薬の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給することが可能で、吸湿性または安定性に優れるものである。これらの結晶形の相違は、特に、粉末X線回折によって区別される。

本発明実施例64の結晶は、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、回折角度 (2θ) 5.78 ± 0.2 、 15.48 ± 0.2 、 16.38 ± 0.2 、 17.24 ± 0.2 、 19.28 ± 0.2 、 19.90 ± 0.2 、 20.42 ± 0.2 、 20.82 ± 0.2 、 22.04 ± 0.2 および 24.50 ± 0.2 にピークを有するものである。

本発明実施例64の結晶は、例えば、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9または1.0水和物の形をとることができる。好ましくは0.2水和物である。

[0055] 本発明実施例65の結晶は、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、回折角度 (2θ) 4.26 ± 0.2 、 8.66 ± 0.2 、 13.64 ± 0.2 、 14.34 ± 0.2 、 14.98 ± 0.2 、 17.60 ± 0.2 、 19.08 ± 0.2 、 22.10 ± 0.2 、 23.02 ± 0.2 および 25.88 ± 0.2 にピークを有するものである。

本発明実施例65の結晶は、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4または1.5水和物の形を

とることができる。好ましくは1.0水和物である。

本発明実施例66の結晶は、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、回折角度(2 θ) 8.08 $\pm$ 0.2、10.32 $\pm$ 0.2、12.90 $\pm$ 0.2、13.48 $\pm$ 0.2、13.82 $\pm$ 0.2、15.44 $\pm$ 0.2、19.76 $\pm$ 0.2、23.60 $\pm$ 0.2、24.24 $\pm$ 0.2および25.90 $\pm$ 0.2にピークを有するものである。

本発明実施例66の結晶は、例えば、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、または2.0水和物の形をとることができる。好ましくは1.5水和物である。

本発明実施例67の結晶は、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、回折角度(2 θ) 8.14 $\pm$ 0.2、10.56 $\pm$ 0.2、13.10 $\pm$ 0.2、15.16 $\pm$ 0.2、15.50 $\pm$ 0.2、15.92 $\pm$ 0.2、19.30 $\pm$ 0.2、20.18 $\pm$ 0.2、23.92 $\pm$ 0.2および25.54 $\pm$ 0.2にピークを有するものである。

本発明実施例67の結晶は、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4または1.5水和物の形をとることができる。好ましくは1.0水和物である。

本発明実施例68の結晶は、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、回折角度(2 θ) 6.72 $\pm$ 0.2、8.38 $\pm$ 0.2、11.10 $\pm$ 0.2、13.62 $\pm$ 0.2、16.28 $\pm$ 0.2、17.92 $\pm$ 0.2、19.02 $\pm$ 0.2、21.66 $\pm$ 0.2、22.40 $\pm$ 0.2および25.64 $\pm$ 0.2にピークを有するものである。

本発明実施例68の結晶は、例えば、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4または3.5水和物の形をとることができる。好ましくは3.0水和物である。

[0056] 本発明実施例68の結晶は、例えば、一、二または三メタンスルホン酸塩の形をとることができる。好ましくは一メタンスルホン酸塩である。

本発明実施例69の結晶は、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において

、回折角度 (2θ) 5.74 ± 0.2 、 10.32 ± 0.2 、 11.58 ± 0.2 、 14.62 ± 0.2 、 14.94 ± 0.2 、 18.72 ± 0.2 、 19.60 ± 0.2 、 20.84 ± 0.2 、 22.96 ± 0.2 および 26.42 ± 0.2 にピークを有するものである。

本発明実施例 69 の結晶は、例えば、 0.1 、 0.2 、 0.3 、 0.4 、 0.5 、 0.6 、 0.7 、 0.8 、 0.9 または 1.0 水和物の形をとることができる。好ましくは 0.2 水和物である。

[0057] 本発明実施例 69 の結晶は、例えば、 $1/2$ または $-1,5$ -ナフタレンジスルホン酸塩の形をとることができる。好ましくは $1/2$ $1,5$ -ナフタレンジスルホン酸塩である。

本発明実施例 70 の結晶は、 $\text{CuK}\alpha$ 放射線を用いた粉末 X 線回折において、回折角度 (2θ) 3.56 ± 0.2 、 7.24 ± 0.2 、 15.02 ± 0.2 、 16.84 ± 0.2 、 17.68 ± 0.2 、 20.26 ± 0.2 、 21.88 ± 0.2 、 22.92 ± 0.2 、 25.76 ± 0.2 および 27.08 ± 0.2 にピークを有するものである。

本発明実施例 70 の結晶は、例えば、 0.5 、 0.6 、 0.7 、 0.8 、 0.9 、 1.0 、 1.1 、 1.2 、 1.3 、 1.4 または 1.5 水和物の形をとることができる。好ましくは 1.0 水和物である。

[0058] 本結晶実施例 70 の結晶は、例えば、一、二または三メタンスルホン酸塩の形をとることができる。好ましくは一メタンスルホン酸塩である。

本発明実施例 71 の結晶は、 $\text{CuK}\alpha$ 放射線を用いた粉末 X 線回折において、回折角度 (2θ) 6.22 ± 0.2 、 12.16 ± 0.2 、 13.60 ± 0.2 、 16.26 ± 0.2 、 18.50 ± 0.2 、 19.58 ± 0.2 、 20.58 ± 0.2 、 21.06 ± 0.2 、 23.30 ± 0.2 および 25.76 ± 0.2 にピークを有するものである。

本発明実施例 71 の結晶は、例えば、 1.0 、 1.1 、 1.2 、 1.3 、 1.4 、 1.5 、 1.6 、 1.7 、 1.8 、 1.9 または 2.0 水和物の形をとることができる。好ましくは 1.4 水和物である。

[0059] 本発明実施例 7 1 の結晶は、例えば、一、二、三または四ベンゼンスルホン酸塩の形をとることができる。好ましくは一ベンゼンスルホン酸塩である。

。

本発明実施例 7 2 の結晶は、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、回折角度(2 θ) 3.58 $\pm$ 0.2、14.50 $\pm$ 0.2、16.50 $\pm$ 0.2、24.28 $\pm$ 0.2、24.70 $\pm$ 0.2、24.98 $\pm$ 0.2、25.76 $\pm$ 0.2、26.12 $\pm$ 0.2、26.60 $\pm$ 0.2および27.40 $\pm$ 0.2にピークを有するものである。

本発明実施例 7 2 の結晶は、例えば、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4または4.5水和物の形をとることができる。好ましくは3.8水和物である。

[0060] 本発明実施例 7 2 の結晶は、例えば、1/2、一、3/2または二酒石酸塩の形をとることができる。好ましくは一酒石酸塩である。

本発明実施例 7 3 の結晶は、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、回折角度(2 θ) 7.36 $\pm$ 0.2、8.74 $\pm$ 0.2、13.62 $\pm$ 0.2、15.32 $\pm$ 0.2、16.32 $\pm$ 0.2、17.56 $\pm$ 0.2、19.02 $\pm$ 0.2、19.44 $\pm$ 0.2、21.28 $\pm$ 0.2および25.02 $\pm$ 0.2にピークを有するものである。

本発明実施例 7 3 の結晶は、例えば、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9または2.0水和物の形をとることができる。好ましくは1.2水和物である。

[0061] 本発明実施例 7 3 の結晶は、例えば、1/2、一、3/2または二クエン酸塩の形をとることができる。好ましくは一クエン酸塩である。

本発明実施例 7 4 の結晶は、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、回折角度(2 θ) 5.28 $\pm$ 0.2、5.98 $\pm$ 0.2、7.70 $\pm$ 0.2、8.28 $\pm$ 0.2、10.64 $\pm$ 0.2、12.60 $\pm$ 0.2、13.48 $\pm$ 0.2、16.68 $\pm$ 0.2、17.66 $\pm$ 0.2および20.80 $\pm$ 0.2にピークを有するものである。

本発明実施例 7 4 の結晶は、例えば、3. 5、3. 6、3. 7、3. 8、3. 9、4. 0、4. 1、4. 2、4. 3、4. 4 または 4. 5 水和物の形をとることができる。好ましくは 4. 0 水和物である。

[0062] 本発明実施例 7 4 の結晶は、例えば、一、二、三または四塩酸塩の形をとることができる。好ましくは一塩酸塩である。

本発明実施例 7 5 の結晶は、Cu K α 放射線を用いた粉末 X 線回折において、回折角度 (2θ) 8. 50 $\pm$ 0. 2、13. 98 $\pm$ 0. 2、15. 56 $\pm$ 0. 2、16. 94 $\pm$ 0. 2、18. 28 $\pm$ 0. 2、19. 52 $\pm$ 0. 2、20. 04 $\pm$ 0. 2、25. 16 $\pm$ 0. 2、25. 44 $\pm$ 0. 2 および 26. 10 $\pm$ 0. 2 にピークを有するものである。

本発明実施例 7 5 の結晶は、例えば、1. 5、1. 6、1. 7、1. 8、1. 9、2. 0、2. 1、2. 2、2. 3、2. 4 または 2. 5 水和物の形をとることができる。好ましくは 2. 0 水和物である。

本発明実施例 7 5 の結晶は、例えば、1/2、一、3/2 または二 1,5-ナフタレンジスルホン酸塩の形をとることができる。好ましくは 1/2 1,5-ナフタレンジスルホン酸塩である。

本発明実施例 7 6 の結晶は、Cu K α 放射線を用いた粉末 X 線回折において、回折角度 (2θ) 5. 34 $\pm$ 0. 2、7. 32 $\pm$ 0. 2、7. 86 $\pm$ 0. 2、8. 68 $\pm$ 0. 2、13. 56 $\pm$ 0. 2、16. 26 $\pm$ 0. 2、17. 50 $\pm$ 0. 2、19. 36 $\pm$ 0. 2、21. 22 $\pm$ 0. 2 および 24. 90 $\pm$ 0. 2 にピークを有するものである。

本発明実施例 7 6 の結晶は、例えば、1. 5、1. 6、1. 7、1. 8、1. 9、2. 0、2. 1、2. 2、2. 3、2. 4 または 2. 5 水和物の形をとることができる。好ましくは 2. 0 水和物である。

[0063] 本発明実施例 7 6 の結晶は、例えば、1/2、一、3/2 または二クエン酸塩の形をとることができる。好ましくは一クエン酸塩である。

[0064] 本発明において、「腫瘍」とは、悪性腫瘍に限られずあらゆる種類の腫瘍を含み、例えば、カルシノーマ、肉腫、良性腫瘍等を含む。特に、悪性腫瘍

については「がん」と表現する場合もある。

本明細書では、「治療する」及びその派生語は、がんを発症した患者において、がんの臨床症状の寛解、緩和及び／又は悪化の遅延を意味する。

[0065] E G F Rとは、細胞の増殖に関わる因子を認識することでシグナル伝達を行う、チロシンキナーゼ型の受容体のことである。E G F Rは細胞膜上に存在するが、この受容体が活性化されると細胞の分化・増殖が起こる。このE G F Rは多くの細胞に見られ、過剰発現や遺伝子変異が起こることのでがん化や浸潤・転移に関わるようになる。非小細胞肺がんや大腸がんをはじめとして様々ながん細胞でE G F Rが過剰発現或いは遺伝子変異しており、がん細胞の増殖が活発となっている。さらに、過剰発現或いは遺伝子変異している細胞はそうでない細胞と比べ、高い転移性を示すことが分かっている。E G F Rチロシンキナーゼのリン酸化を阻害すると、がん細胞の増殖に必要なシグナル伝達を遮断することができ、これによって、がん細胞の増殖を抑制する。

[0066] E G F R遺伝子の変異としては、活性化変異として、E G F R蛋白質におけるコード蛋白質の858番目のロイシンがアルギニンになる変異(L858R)、エクソン19の欠失変異(exon19del)、コード蛋白質の719番目のグリシンが他のアミノ酸になる変異(G719X)、コード蛋白質の861番目のロイシンがグルタミンになる変異(L861Q)などが非小細胞肺がんなどで見られることが知られている。

[0067] E G F R遺伝子のエクソン20挿入変異とは、E G F R遺伝子のエクソン20領域に塩基が挿入されることによる起こる変異である。その結果として、1アミノ酸残基から4アミノ酸残基が挿入されたE G F R蛋白質が生成する。頻度が多いのは3アミノ酸残基の挿入変異である。例えば、コード蛋白質の769番目のバリンと770番目のアスパラギン酸の間にASVが挿入されたV769_D770ins.ASV、770番目のアスパラギン酸と771番目のアスパラギンの間にSVDが挿入されたD770_N771ins.SVD、および、773番目ヒスチジンと774番目のバリンの間にNPHが挿入されたH773_V774ins.NP

H等が知られている。

HER2はヒト上皮細胞増殖因子受容体2型関連がん遺伝子として同定された代表的な増殖因子受容体型のがん遺伝子産物のひとつであり、分子量185kDaのチロシンキナーゼドメインを持つ膜貫通型受容体蛋白である。HER1(EGFR, ErbB-1)、HER2(neu, ErbB-2)、HER3(ErbB-3)、HER4(ErbB-4)からなるEGFRファミリーのひとつであり、ホモ或は他のEGFRであるHER1、HER3、又はHER4とのヘテロダイマー形成により細胞内チロシン残基が自己リン酸化されて活性化することにより、正常細胞及び腫瘍細胞において細胞の増殖・分化・生存に重要な役割を果たすことが知られている。

[0068] HER2遺伝子のエクソン20挿入変異とは、HER2遺伝子のエクソン20領域に塩基が挿入されることによる起こる変異である。その結果として、1アミノ酸残基から4アミノ酸残基が挿入されたHER2蛋白質が生成する。頻度が多いのは4アミノ酸残基の挿入変異である。例えば、775番目のアラニンと776番目のグリシンの間にYVMAが挿入されたA775_G776 ins, YVMA, 770番目のグルタミン酸と771番目のアラニンの間にAYVMが挿入されたE770_A771 ins, AYVM、および、771番目のアラニンと772番目のチロシンの間にYVMAが挿入されたA771_Y772 ins, YVMA、および、772番目のチロシンから775番目のアラニンまでが重複しているY772_A775dup等があげられる。

本発明の、EGFRチロシンキナーゼおよび／またはHER2チロシンキナーゼの阻害効果は、当業者に通常用いられるキナーゼ阻害活性を測定する方法により測定可能である。

[0069] 本発明の一般式(1)で表される化合物またはその製薬上許容される塩の細胞の増殖阻害活性は、当業者に通常用いられる細胞増殖阻害試験法を用いて調べることができる。例えば、試験例1の方法により測定可能である。

[0070] 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、試験例2の方法により測定可

能である。

[0071] 本発明の一般式(1)で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、腫瘍治療に使用することができる。例えば、肺がん、乳がん、膀胱がん、または卵巣がん等の治療に使用することができる。特に、EGFR遺伝子および／またはHER2遺伝子にエクソン20挿入変異を有する腫瘍の治療に使用することができる。

[0072] EGFR遺伝子および／またはHER2遺伝子に変異が存在するかは、ゲノムDNAの塩基配列を調べる等により確認することができる。

[0073] 本発明の一般式(1)で表される化合物またはその製薬上許容される塩は他の抗腫瘍剤と併用して用いてもよい。例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生物質、抗腫瘍性植物成分、BRM(生物学的応答性制御物質)、ホルモン、ビタミン、抗腫瘍性抗体、分子標的薬、その他の抗腫瘍剤等が挙げられる。

[0074] より具体的に、アルキル化剤としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、ナイトロジェンマスタード-N-オキシドもしくはクロラムブチル等のアルキル化剤、カルボコンもしくはチオテパ等のアジリジン系アルキル化剤、ディブロモマンニトールもしくはディブロモダルシトール等のエポキシド系アルキル化剤、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ニムスチンハイドロクロライド、ストレプトゾシン、クロロゾトシンもしくはラニムスチン等のニトロソウレア系アルキル化剤、ブスルファン、トシル酸インプロスルファンまたはダカルバジン等が挙げられる。

[0075] 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、シタラビンも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。

[0076] 抗腫瘍抗生物質としては、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。

[0077] 抗腫瘍性植物成分としては、例えば、ビンデシン、ピンクリスチンも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ポドフィロトキシン類が挙げられる。

[0078] 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。

[0079] ホルモンとしては、例えば、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プラスチック、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。

[0080] 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。

[0081] 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、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、またはソラフェニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ベムラフェニブ、オシメルチニブ等が挙げられる。

[0082] 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、ピポプロマン、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。

[0083] 本発明の一般式(Ⅰ)で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、種々の形態で投与することができる。その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、乳剤、丸剤、散剤、シロップ剤(液剤)等による経口投与、または注射剤(静脈内、筋肉内、皮下または腹腔内投与)、点滴剤、坐剤(直腸投与)等による非経口投与が挙げられる。これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤等の医薬の製剤技術分野において通常使用し得る補助剤を用いて製剤化することができる。

[0084] 錠剤として使用する場合、担体として、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の潤沢剤等を使用することができる。また、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

[0085] 丸剤として使用する場合、担体として、例えば、グルコース、乳糖、カカオバター、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、寒天等の崩壊剤等を使用することができる。

- [0086] 坐剤として使用する場合、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等が挙げられる。
- [0087] 注射剤として使用する場合、液剤、乳剤または懸濁剤として使用することができる。これらの液剤、乳剤または懸濁剤は、滅菌され、血液と等張であることが好ましい。これら液剤、乳剤または懸濁剤の製造に用いる溶媒は、医療用の希釈剤として使用できるものであれば特に限定はなく、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等が挙げられる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、グルコースまたはグリセリンを製剤中に含んでいてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を含んでいてもよい。
- [0088] また、上記の製剤には、必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等を含めることもでき、更に、他の医薬品を含めることもできる。
- [0089] 上記製剤に含まれる化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常、全組成物中0.5乃至70重量%、好ましくは1乃至30重量%含む。
- [0090] その使用量は患者（温血動物、特に人間）の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1日あたり、上限として2000mg（好ましくは100mg）であり、下限として0.1mg（好ましくは1mg、さらに好ましくは10mg）を成人に対して、1日当り1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。
- [0091] 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。
- [0092] 本発明の一般式（I）で表される化合物またはその製薬上許容される塩は

、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、各種の公知の製造方法を適用して製造することができる。公知の方法としては、例えば、「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、第2版、ACADEMIC PRESS, INC.、1989年、「Comprehensive Organic Transformations」、VCH Publishers Inc.、1989年等に記載された方法がある。

[0093] その際、化合物に存する官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基で保護しておく、または、当該官能基に容易に変換可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。

[0094] このような官能基としては、例えば、アミノ基、ヒドロキシ基、およびカルボキシ基等があり、それらの保護基としては、例えば、T. W. GreeneおよびP. G. Wuts著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (第4版、John Wiley & Sons, Inc.、2006年)」に記載の保護基がある。

[0095] 保護基又は当該官能基に容易に変換可能な基は、化合物製造のための製造方法のそれぞれの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。

[0096] このような方法によれば、当該基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、あるいは所望の基に変換することにより、所望の化合物を得ることができる。

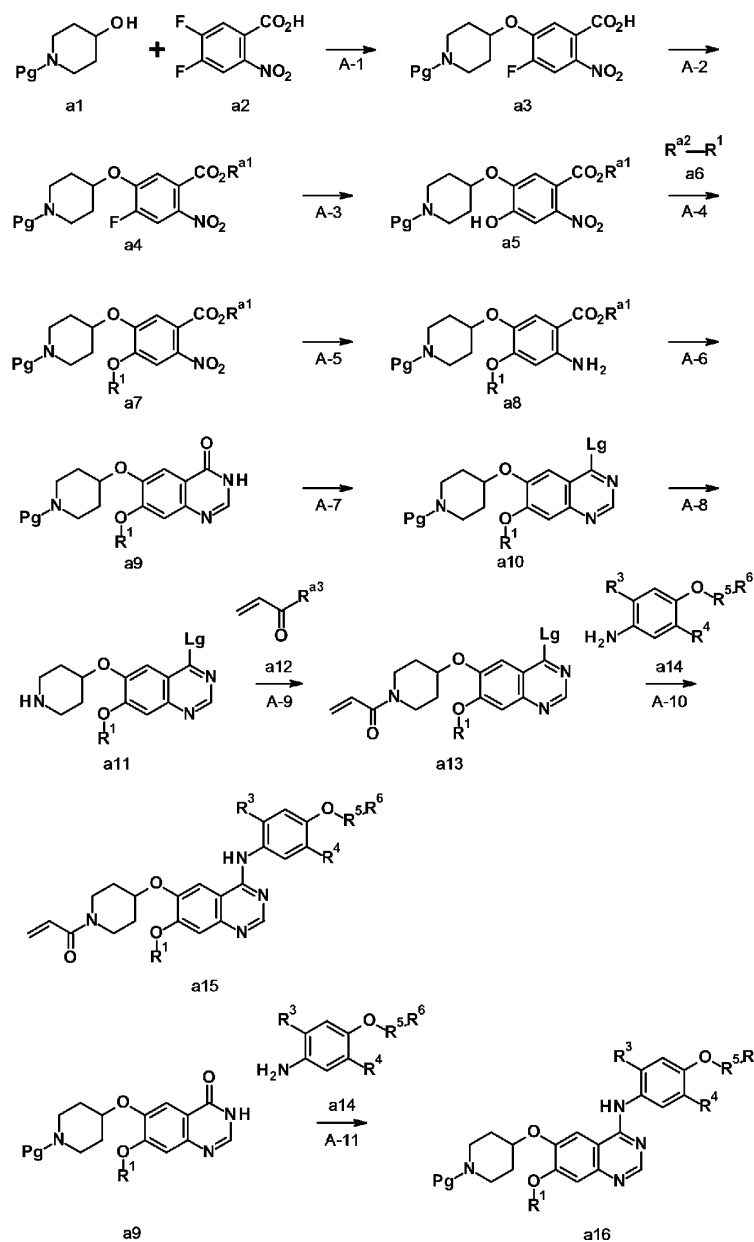
[0097] また、化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様に、原料ないし中間体の段階で特定の基を導入し、あるいは得られた化合物を用いて、反応を行うことで製造できる。プロドラッグを製造するための反応は、通常のエステル化、アミド化、脱水、水素添加等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

[A法]

一般式(1)で表される化合物において、 R^2 が、式(11)である化合物(

a 15) は、以下に示される方法によって製造することができる。それぞれの工程は、反応基質ならびに反応生成物に影響を与えない限りにおいて、必ずしも以下に示す順序に従って実施する必要は無い。

[0098] [化8]



[0099] [式中、 R^1 は、前記(1)に記載の定義と同義である。A法におけるPgは、窒素原子の保護基を示し、例えばtert-ブトキシカルボニル基を示す。A法におけるLgは、脱離基を示し、例えばハロゲン原子等を示す。 R^{a1} は C_1-C_6 アルキル基を示す。 R^{a2} は、Lg、またはヒドロキシ基を示す。 R^{a3} は、窒素原子への縮合反応に用いることができる置換基を示し、例えばハロゲン原子、またはヒドロキシ基等を示す。]

[0100] A-1工程は、化合物a1および化合物a2から、求核置換反応により、化合物a3を得る工程である。本工程における求核置換反応は、例えば、N,N-ジメチルジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基を作用させることで実施することができる。

A-2工程は、化合物a3のカルボキシ基をエステルにて保護し化合物a4を得る工程である。本工程におけるエステル化は、例えば、N,N-ジメチルジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、ヨウ化メチル等のアルキル化剤を作用させることにより実施することができる。

A-3工程は、化合物a4のフッ素原子をヒドロキシ基へと変換し化合物a5を得る工程である。本工程は、例えば、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、N-ヒドロキシアセトアミドを作用させ、加熱することで実施することができる。

A-4工程は、化合物a5から、ヒドロキシ基のアルキル化により、化合物a7を得る工程である。本工程は、例えば、N,N-ジメチルジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウム等の塩基存在下、ヨウ化メチル等のアルキル化剤a6を作用させることで実施することができる。また本工程は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、トリフェニルホスフィン等のホスフィンおよびアゾジカルボン酸ビス(2-メトキシエチル)等のアゾジカルボン酸エステル共存下、アルコールa6を作用させる、光延反応によっても実施することができる。また、一旦ヒドロキシ基に脱離基を有する置換基を導入した後に、再度置換反応を行うことで化合物a7を得ることもできる。

A-5工程は、化合物a7を化合物a8へと変換する工程である。本工程における還元反応は、例えば、エタノール等の溶媒中、パラジウム炭素等の貴金属触媒を用いた接触水素還元、またはメタノール等の溶媒中、酢酸等の酸存在下、亜鉛等の金属を用いたベシャンプ（Bechamp）還元により実施することができる。

[0101] A-6工程は、化合物a8の環化反応により化合物a9を製造する工程である。本工程における環化反応は、例えば、2-メトキシエタノール等の溶媒中、ホルムアミジン酢酸塩等の化合物を作用させ加熱することにより実施することができる。

A-7工程は、化合物a9に脱離基を導入し化合物a10へと変換する工程である。本工程における脱離基の導入は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩化チオニル等のハロゲン化剤を作用させ加熱することにより実施することができる。

A-8工程は、化合物a10のアミノ基を脱保護して化合物a11を得る工程である。本工程における脱保護反応は、アミノ基の脱保護に通常使用される方法を用いることができる。この除去方法（試薬、溶媒、反応条件）は、使用した保護基に応じた脱保護方法であって、さらに、反応基質および反応生成物に影響を与えない方法であれば、いかなる方法も使用することができる。

A-9工程は、化合物a11のアミノ基をアシル化することにより、化合物a13を得る工程である。本工程におけるアシル化反応は、例えば、酸塩化物、酸無水物等のアシル化剤の使用や、縮合剤を用いたカルボン酸成分との縮合により、反応条件に応じた溶媒、反応条件であれば、いかなる方法も使用することができる。

A-10工程は、化合物a13に対して化合物a14を導入し、化合物a15を得る工程である。本工程は、反応基質に応じた溶媒、反応条件であれば、いかなる方法も使用できる。例えば、化合物a14または化合物a14へと変換可能な合成中間体を基質として、塩酸やトリフルオロ酢酸等の酸共

存下で実施することができ、炭酸カリウムや炭酸セシウム等の塩基存在下においても実施することができる。または、それらの添加をしない場合においても、例えば、2-プロパノールやジメチルスルホキシド等の溶媒中にて実施することができる。

A-11工程は、化合物a9に対して化合物a14を導入し、化合物a16を得る工程である。本工程における求核置換反応は、化合物a14または化合物a14へと変換可能な合成中間体を基質として、例えば、アセトニトリル等の溶媒中、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン等の塩基共存下、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート等のホスホニウム系縮合剤を作用させることにより実施することができる。

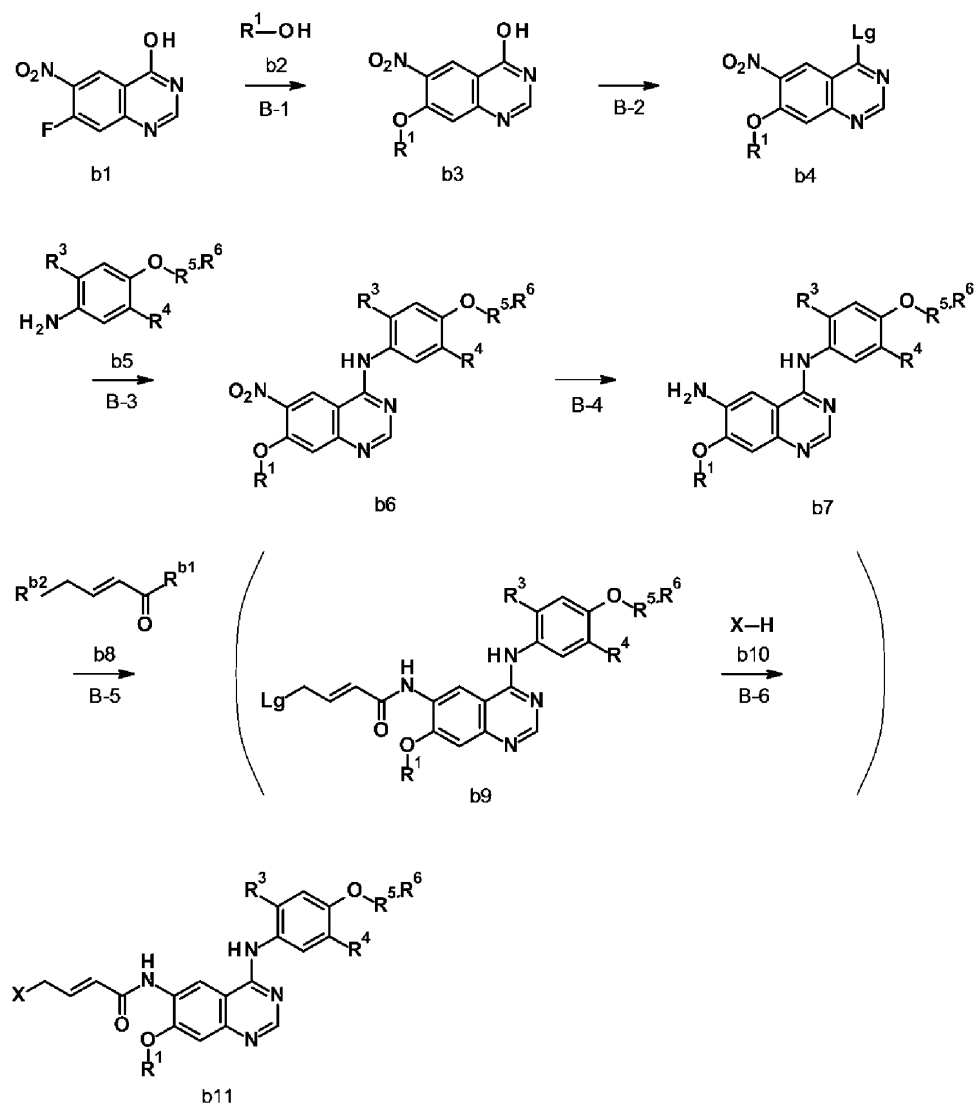
A-10またはA-11工程において、化合物a14へと変換可能な合成中間体を基質として用いた際は、反応基質ならびに反応生成物に影響を与えない任意の合成段階で、後述する一般式(III)で示す化合物の製造方法を用いることにより、化合物a15へと変換することができる。

[0102] [B法]

一般式(I)で表される化合物において R^2 が $-NH-CO-CH=CH-CH_2-X$ である化合物(b11)は下記の方法に従って製造することができる。それぞれの工程は、反応基質ならびに反応生成物に影響を与えない限りにおいて、必ずしも以下に示す順序に従って実施する必要は無い。

[0103]

[化9]



[0104] [式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および X は前記(1)に記載の定義と同義である。B法における Lg は脱離基を示し、例えば、ハロゲン原子を示す。 R^{b1} は窒素原子への縮合反応に用いることができる置換基を示し、例えば、ハロゲン原子またはヒドロキシ基等を示す。 R^{b2} は X 、 Lg 、または Lg へ変換可能な官能基を示し、例えば、ハロゲン原子やヒドロキシ基を示す。

]

B-1工程は、化合物b1から、求核置換反応により、化合物b3を得る工程である。本工程における求核置換反応は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基存在下、アルコールb2を作用させ加熱することにより実施することができる。

B-2工程は、化合物b3に脱離基を導入し化合物b4へと変換する工程である。本工程はA-7工程と同様の条件で実施することができる。

B-3工程は、化合物b4に対する求核置換反応により、化合物b5を導入し、化合物b6を得る工程である。本工程は、化合物b5または化合物b5へと変換可能な合成中間体を基質として、A-10工程と同様の条件で実施することができる。

B-3工程において化合物b5へと変換可能な合成中間体を基質として用いた際は、反応基質ならびに反応生成物に影響を与えない任意の合成段階で、後述する一般式(III)で示す化合物の製造方法により、化合物b11へと変換することができる。

B-4工程は、化合物b6を化合物b7へと変換する工程である。本工程は、A-5工程と同様の条件で実施することができる。

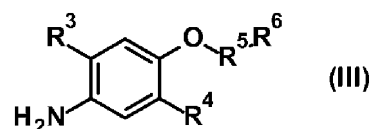
B-5工程は、化合物b7と化合物b8を縮合し、直接化合物b11、または化合物b11の合成前駆体b9を得る工程である。本工程におけるアシル化反応は、反応基質に応じた溶媒、反応条件であれば、いかなる方法も使用できる。例えば、酸塩化物、酸無水物等のアシル化剤によるアシル化、または、縮合剤を用いたカルボン酸との縮合反応を用いることができる。

B-6工程は、化合物b9に置換反応を行い、化合物b11を得る工程である。本工程における置換反応は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、所望のアミンb10を作用させることにより実施することができる。

次に、一般式(III)で示される化合物の製造方法を示す。

[0105]

[化10]



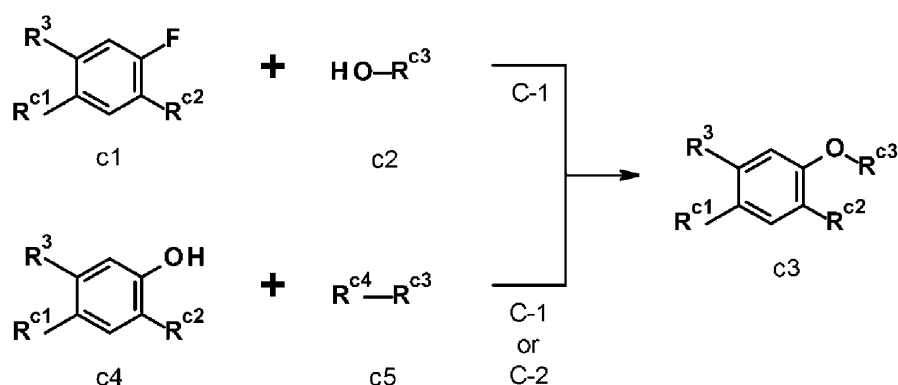
[0106] [式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は前記（１）に記載の定義と同義である。
。]

反応部位ごとの一般的製造方法を順に示すが、それぞれの工程は、反応基質ならびに反応生成物に影響を与えない限りにおいて、必ずしも以下に示す順序に従って実施する必要は無い。また、Ａ法およびＢ法における任意の工程で、一般式（ⅠⅠⅠ）で示される化合物へ変換可能な合成中間体を化合物 a 9、a 10、a 11、a 13、または b 4 等に導入した化合物においても、反応基質ならびに反応生成物に影響を与えない限りにおいて、以下の工程を任意の順序で実施することができる。

[0107] [C法]

一般式（ⅠⅠⅠ）で示される化合物において、ビアリールエーテル部位は、Ｃ法にて製造することができる。

[0108] [化11]



[0109] [式中、 R^{c1} はアミノ基またはアミノ基へ変換可能な置換基を示し、例えば、保護基によって置換されたアミノ基、ニトロ基、エステル、またはカルボキシ基等を示す。 R^{c2} は R^4 または R^4 へ変換可能な置換基を示し、例えば、水素原子、またはハロゲン原子等を示す。 R^{c3} は $-R^5-R^6$ または $-R^5-R^6$ へと変換可能な置換基を示し、例えば、置換されたフェニル基、置換されたピラゾリル基、または置換されたチアゾリル基等を示す。 R^{c4} は、ハロゲン原子を示す。 R^4 、 R^5 、および R^6 は前記(1)に記載の定義と同義である。]

C-1工程は、化合物c1と化合物c2から化合物c3を得る工程、または化合物c4と化合物c5から化合物c3を得る工程である。本工程における求核置換反応は、例えば、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、またはテトラヒドロフラン等の溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を、基質に応じた反応温度で作用させることにより実施することができる。

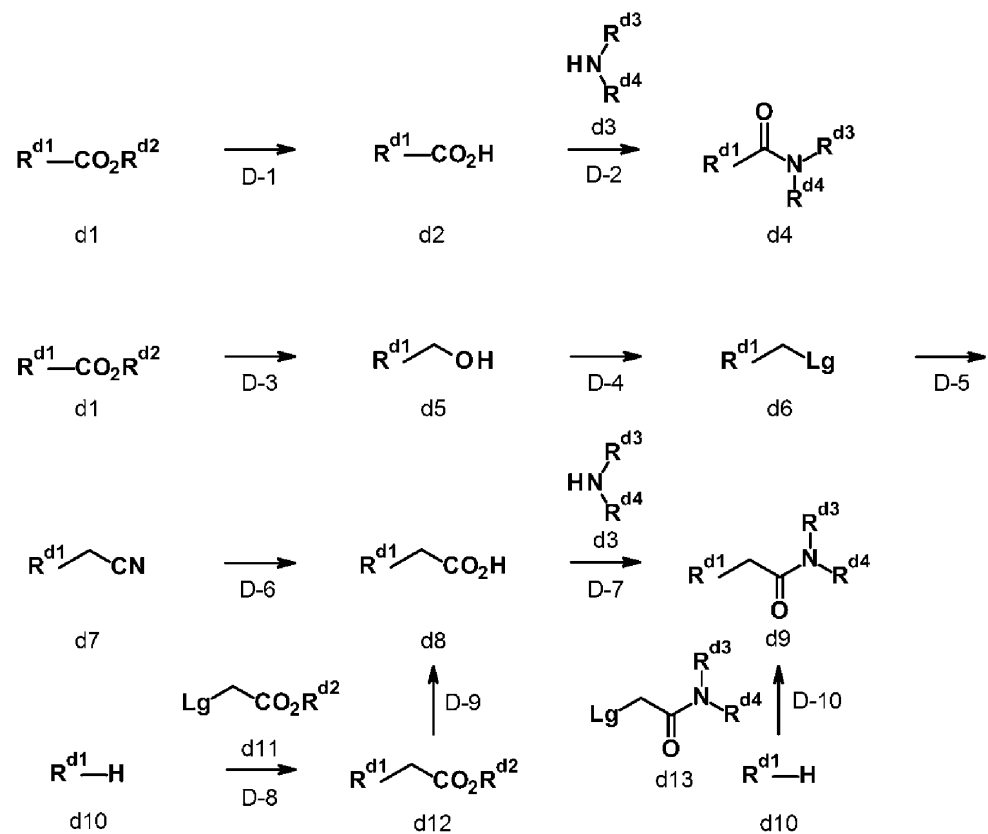
化合物c3は、C-2工程によっても得ることができる。C-2工程は化合物c4と化合物c5とのウルマン(Ullmann)型カップリングにより、化合物c3を得る工程である。本工程におけるカップリング反応は、例えば、ブチロニトリル、1,4-ジオキサン等の溶媒中、炭酸セシウム、または炭酸カリウム等の塩基を用い、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン、またはN,N-ジメチルグリシン等の配位子共存下、ヨウ化銅(I)等の触媒を作用させ加熱することにより実施することができる。

[0110] [D法]

一般式(1)で示される化合物において R^6 が $-CO-N(Y)(Z)$ または $-CH_2-CO-N(Y)(Z)$ である場合、 R^6 部位はD法にて製造することができる。

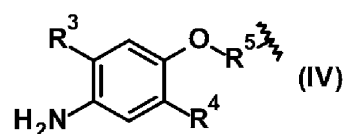
[0111]

[化12]



[0112] [式中、D法におけるL gは、メタンスルホニルオキシ基等の脱離基を示す。
 R^{d1} は、一般式(IV)で示される基

[0113] [化13]



[0114] [式中、 R^3 、 R^4 、および R^5 は前記(1)に記載の定義と同義である。]、
 または一般式(IV)で示される基へ変換可能な置換基を示す。 R^{d2} は、例

例えば、エチル基、tert-ブチル基等のカルボキシ基の保護基を示す。 R^{d3} 、および R^{d4} は、Y、Z、Yへ変換可能な置換基、またはZへ変換可能な置換基を示す。Y、およびZは、前記(1)に記載の定義と同義である。]

D-1工程は、化合物d1を化合物d2へと変換する工程である。本工程は、例えば、 R^{d2} がエチル基等の場合、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基を作用させることにより実施することができる。 R^{d2} がtert-ブチル基の場合には、ジクロロメタン等の溶媒中、トリフルオロ酢酸等の酸を作用させることにより実施することができる。

D-2工程は、化合物d2と化合物d3を縮合させ、化合物d4を得る工程である。本工程におけるアミド化は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基共存下、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート等の縮合剤を作用させることにより実施することができる。

D-3工程は、化合物d1を還元して化合物d5を得る工程である。本工程における還元反応は、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を作用させることにより実施することができる。

[0115] D-4工程は、化合物d5のヒドロキシ基を脱離基へと変換し、化合物d6を得る工程である。本工程における脱離基としては、例えば、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等があげられ、通常用いられる方法(試薬、溶媒、反応条件等)により導入することができる。

D-5工程は、化合物d6に対し、置換反応によりシアノ基を導入し、化合物d7を得る工程である。本工程は、例えば、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、シアン化ナトリウム等を作用させ加熱することにより実施することができる。

D-6工程は、化合物d7を化合物d8へと変換する工程である。本工程における加水分解は、例えば、エタノール等の溶媒中、水酸化ナトリウム水

溶液等の塩基を作用させ加熱することにより実施することができる。

D-7工程は、化合物d8と化合物d3を縮合させ、化合物d9を得る工程である。本工程は、D-2工程と同様の条件で実施することができる。

D-8工程は、化合物d10を化合物d11を用いてアルキル化し、化合物d12を得る工程である。本工程におけるアルキル化は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、クロロ酢酸tert-ブチル等のアルキル化剤を作用させることにより実施することができる。

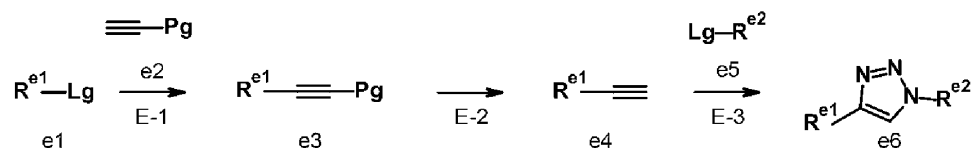
D-9工程は、化合物d12から化合物d8を得る工程である。本工程は、D-1工程と同様の条件で実施することができる。

D-10工程は、化合物d10を化合物d13を用いてアルキル化し、化合物d9を得る工程である。本工程におけるアルキル化は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、N-tert-ブチル-2-クロロアセトアミド等のアルキル化剤を作用させることにより実施することができる。

[0116] [E法]

一般式(Ⅰ)で示される化合物において、R^{e1}がトリアゾール環である場合、R^{e1}-R^{e6}部位はE法にて製造することができる。

[0117] [化14]



[0118] [式中、R^{e1}は、一般式(ⅠV)で示される基または式(ⅠV)で示される基へ変換可能な置換基を示す。R^{e2}は、アルキル基を示す。E法におけるPgは、例えば、トリメチルシリル基等の末端アセチレンの保護基を示す。E法におけるLgは、脱離基を示し、例えば、ハロゲン原子、またはトリフル

オロメタンスルホニルオキシ基等を示す。]

E-1工程は、菌頭反応により化合物e1にアルキニル基を導入する工程である。本工程における菌頭反応は、例えば、トリエチルアミン等の溶媒中、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)等のパラジウム触媒およびヨウ化銅(I)等の銅触媒共存下、化合物e2を添加して加熱することにより実施することができる。

E-2工程は、末端アセチレンを脱保護し化合物e4を得る工程である。本工程における脱保護反応は、末端アセチレンの脱保護に通常用いられる方法により実施することができる。例えば、Pgがトリメチルシリル基の場合、メタノール等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基を作用させることにより実施することができる。

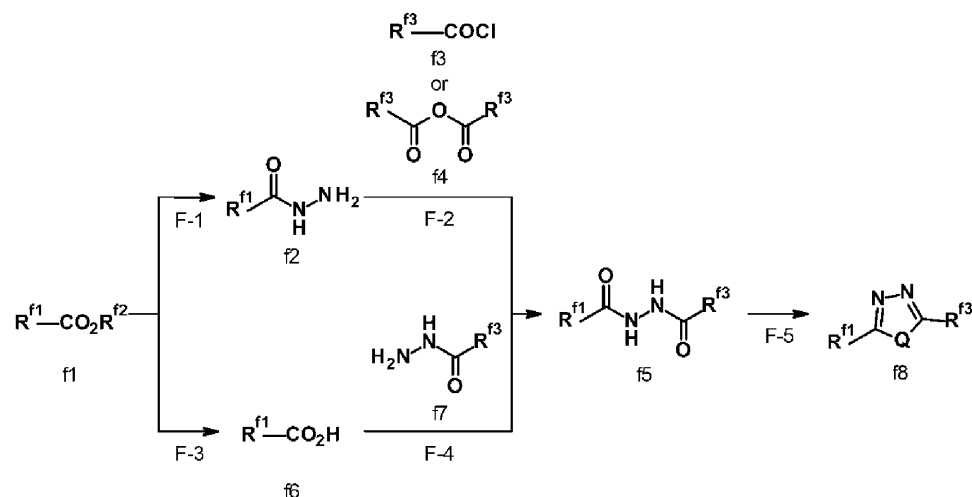
E-3工程は、化合物e4とアジド化合物との1,3-双極子付加環化反応により、化合物e6を得る工程である。本工程における1,3-双極子付加環化反応は、例えば、アセトニトリル等の溶媒中、アジ化ナトリウム等のアジド源、化合物e5（例えば、ヨードメタン等のアルキル化剤）、ヨウ化銅(I)等の触媒を加熱下作用させることにより実施することができる。

[0119] [F法]

一般式(1)で示される化合物において、R⁵が、1,3,4-オキサジアゾール環または1,3,4-チアジアゾール環である場合、R⁵-R⁶部位はF法にて製造することができる。

[0120]

[化15]



[0121] [式中、 R^{f1} は、一般式（ⅠⅤ）で示される基または一般式（ⅠⅤ）で示される基へ変換可能な置換基を示す。 R^{f2} は、 C_1-C_6 アルキル基を示す。 R^{f3} は、B群に記載の基を示す。Qは、酸素原子または硫黄原子を示す。B群は、前記（1）に記載の定義と同義である。]

F-1工程は、化合物 **f1** にヒドラジンを作用させて化合物 **f2** を得る工程である。本工程は、例えば、エタノール等の溶媒中、ヒドラジン-水和物を加熱下作用させることで実施することができる。

F-2工程は、化合物 **f2** をアシル化し、化合物 **f5** を得る工程である。本工程は、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、化合物 **f3**、または化合物 **f4** を作用させることで実施することができる。

F-3工程は、化合物 **f1** から化合物 **f6** を得る工程である。本工程は、D-1工程と同様の条件で実施することができる。

F-4工程は、化合物 **f6** と化合物 **f7** を作用させ、化合物 **f5** を得る工程である。本工程は、D-2工程と同様の条件で実施することができる。

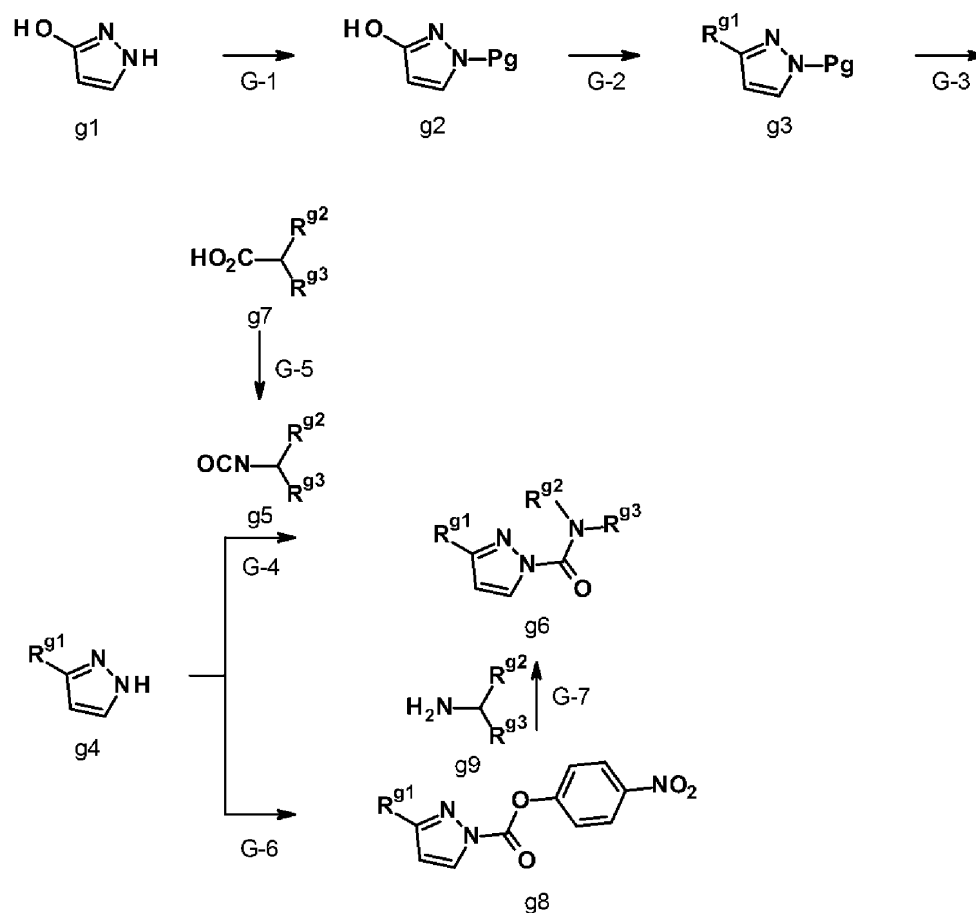
F-5工程は、化合物 **f5** からパール-クノール（Paal-Knorr）型の環化反応により化合物 **f8** を得る工程である。本工程において、1,3,4-オキサジ

アゾール環は、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、トリエチルアミンの共存下、p-トルエンスルホニルクロリドを作用させ加熱することにより得ることができる。1,3,4-チアジアゾール環については、例えば、トルエン等の溶媒中、ローソン試薬を作用させ加熱することにより得ることができる。

[0122] [G法]

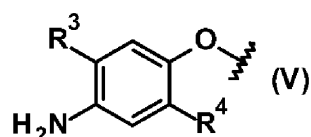
一般式(1)で示される化合物において、 R^5 がピラゾール環であり、 R^6 が $-CO-N(Y)(Z)$ である場合、 R^6 部位はG法にて製造することができる。

[0123] [化16]



[0124] [式中、G法におけるPgは、例えば、tert-ブトキシカルボニル基等のピラゾール窒素原子の保護基を示す。R^{g1}は、一般式(V)で示される基、

[0125] [化17]



[0126] [式中、R³、またはR⁴は前記(1)に記載の定義と同義である。]

または、一般式(V)で示される基へ変換可能な置換基を示す。R^{g2}、R^{g3}はY、Z、Yへ変換可能な置換基、またはZへ変換可能な置換基を示す。Y、Zは前記(1)に記載の定義と同義である。]

G-1工程は、化合物g1を化合物g2へと変換する工程である。本工程における窒素原子の保護は、通常使用される方法を用いることができる。

G-2工程は、化合物g2のヒドロキシ基を修飾し、化合物g3を得る工程である。本工程は、C-1工程と同様の条件で実施することができる。

G-3工程は、化合物g3の窒素原子を脱保護し、化合物g4へと変換する工程である。本工程における窒素原子の脱保護は、通常使用される方法を用いることができる。

G-4工程は、化合物g4と化合物g5を反応させ、化合物g6へと変換する工程である。本工程におけるカルバモイル化は、例えば、1,2-ジクロロエタン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基共存下、加熱することによって実施することができる。

G-5工程は、化合物g7を化合物g5へと変換する工程である。本工程における酸アジド化、続くクルチウス(Curtius)転位反応は、例えば、トルエン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下、ジフェニルリン酸アジドを作用させ加熱することにより実施することができる。

G-6工程は、化合物g4とクロロギ酸4-ニトロフェニルを反応させ、化合

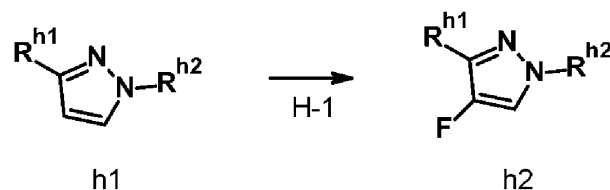
物 g 8 を得る工程である。本工程におけるウレタン化は、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基を共存させることにより実施することができる。

G-7 工程は、化合物 g 8 に化合物 g 9 を反応させ、化合物 g 6 へと変換する工程である。本工程におけるカルバモイル化は、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基を共存させることにより実施することができる。

[0127] [H法]

一般式 (I) で示される化合物において、 R^5 が下記の化合物 h 2 である場合、 R^5 部位は H 法にて製造することができる。

[0128] [化18]



[0129] [式中、 R^{h1} は、一般式 (V) で示される基、または一般式 (V) で示される基へ変換可能な置換基を示す。 R^{h2} は、 R^6 または R^6 へ変換可能な置換基を示す。 R^6 は、前記 (1) に記載の定義と同義である。]

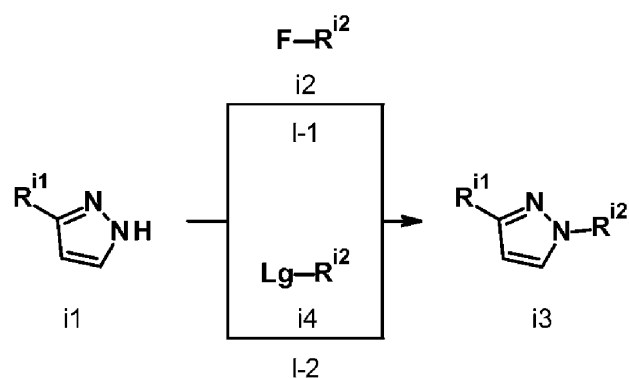
H-1 工程は、化合物 h 1 の 4 位をフッ素化し、化合物 h 2 を得る工程である。本工程におけるフッ素化は、例えば、アセトニトリル等の溶媒中、N-フルオロ-N'-(クロロメチル)トリエチレンジアミン ビス(テトラフルオロボラート)を作用させ、加熱することにより実施することができる。

[I 法]

一般式 (I) で表される化合物において、 R^5 が下記の化合物 i 3 である場合、 R^5-R^6 部位は I 法にて製造することができる。

[0130]

[化19]



[0131] [式中、I法におけるLgは、例えば、ヨード基、ブロモ基等の脱離基を示す。Rⁱ¹は、一般式(V)で示される基、または一般式(V)で示される基へ変換可能な置換基を示す。Rⁱ²は、R⁶またはR⁶へ変換可能な置換基を示す。R⁶は、前記(1)に記載の定義と同義である。]

I-1工程は、化合物i1と化合物i2の求核置換反応により、化合物i3を得る工程である。本工程における求核置換反応は、例えば、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、炭酸セシウム等の塩基存在下で、実施することができる。

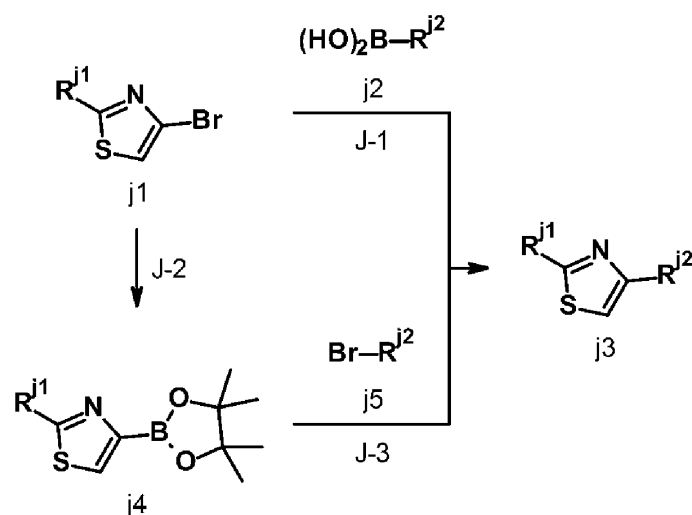
I-2工程は、化合物i1と化合物i4とのウルマン(Ullmann)型カップリングにより、化合物i3を得る工程である。本工程におけるカップリング反応は、例えば、Lgがブロモ基の場合、ジメチルスルホキシド、トルエン等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン、N,N-ジメチルグリシン等の配位子共存下、ヨウ化銅(I)等の金属触媒を作用させ、加熱することにより実施することができる。

[J法]

一般式(I)で示される化合物において、R⁵が、下記の化合物j3である場合、R⁵-R⁶部位は、J法にて製造することができる。

[0132]

[化20]



[0133] [式中、 R^{j1} は、一般式(V)で示される基または一般式(V)で示される基へ変換可能な置換基を示す。 R^{j2} は、 R^6 、または R^6 へ変換可能な置換基を示す。 R^6 は、前記(1)に記載の定義と同義である。]

J-1工程は、化合物j1と化合物j2から化合物j3を得る工程である。本工程におけるカップリング反応は、化合物j1と化合物j2を、例えば、含水1,2-ジメトキシエタン等の溶媒中、炭酸セシウム等の塩基、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物等の金属触媒存在下、加熱することにより実施することができる。

J-2工程は、化合物j1から化合物j4を得る工程である。本工程におけるカップリング反応は、化合物j1を、例えば、1,4-ジオキサン等の溶媒中、酢酸カリウム等の塩基、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物等の金属触媒存在下、ビス(ピナコラト)ジボロンを加熱下作用させることにより実施することができる。

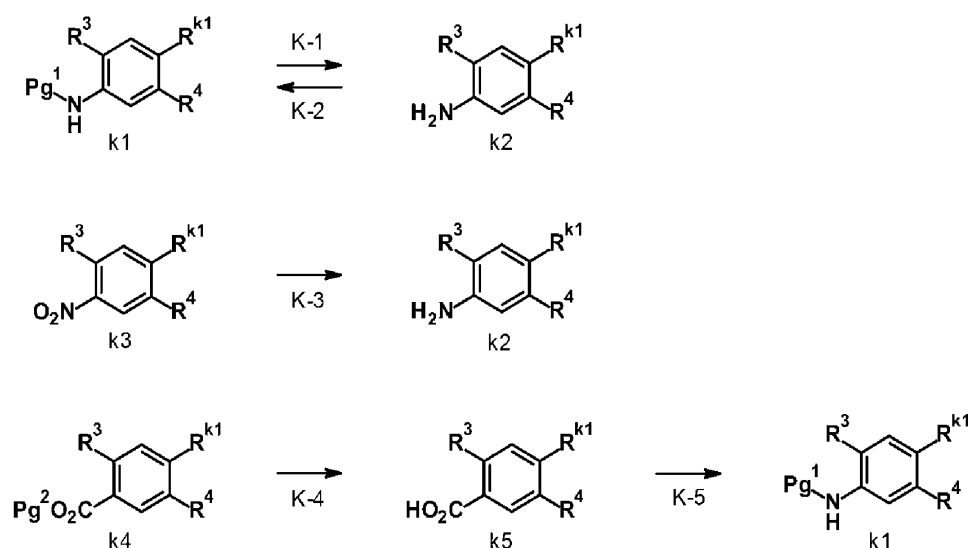
J-3工程は、化合物j4と化合物j5から化合物j3を得る工程である。本工程におけるカップリング反応は、化合物j4と化合物j5を、例えば、

含水1,2-ジメトキシエタン等の溶媒中、炭酸セシウム等の塩基、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物等の金属触媒存在下、加熱することにより実施することができる。

[K法]

一般式(ⅠⅠⅠ)で示される化合物における芳香族アミン部位は、K法にて製造することができる。

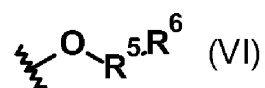
[0134] [化21]



[0135] [式中、 R^3 、 R^4 は前記(1)に記載の定義と同義である。 Pg^1 は、例えば、tert-ブトキシカルボニル基等の窒素原子の保護基を示す。 Pg^2 は、例えば、メチル基、tert-ブチル基等のカルボキシ基の保護基を示す。 R^{k1} は、一般式(VⅠ)で示される基、

[0136]

[化22]



[0137] [式中、 R^5 、 R^6 は前記（１）に記載の定義と同義である。]

または一般式（V I）で示される基へ変換可能な置換基を示す。]

K－１工程は、化合物k １のアミノ基を脱保護して化合物k ２を得る工程である。本工程における脱保護反応は、アミノ基の脱保護に通常使用される方法により実施することができる。例えば、 Pg^1 がtert-ブトキシカルボニル基の場合、ジクロロメタン等の溶媒中、トリフルオロ酢酸等の酸を作用させることにより実施することができる。

K－２工程は、化合物k ２のアミノ基を保護して化合物k １を得る工程である。本工程におけるアミノ基の保護は、アミノ基の保護に通常使用される方法により実施することができる。例えば、 Pg^1 がtert-ブトキシカルボニル基の場合、テトラヒドロフラン等の溶媒中、二炭酸ジ-tert-ブチル等を作用させることにより実施することができる。

K－３工程は、化合物k ３から化合物k ２を得る工程である。本工程は、A－５工程と同様の条件で実施することができる。

K－４工程は、化合物k ４から化合物k ５を得る工程である。本工程における脱保護反応は、カルボキシ基の脱保護に通常使用される方法により実施することができる。例えば、 Pg^2 がtert-ブチル基の場合、ジクロロメタン等の溶媒中、トリフルオロ酢酸等の酸を作用させることにより実施することができる。

K－５工程は、化合物k ５から化合物k １を得る工程である。本工程における酸アジド化、続くクルチウス（Curtius）転位反応を経るカルバメート化は、例えば、 Pg^1 がtert-ブトキシカルボニル基の場合、トルエン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下、化合物k ５にジフェニルリン酸アジ

ドを作用させ加熱してイソシアン酸エステルを得た後に、tert-ブタノールを加熱下作用させることにより実施することができる。

上記の方法で製造された化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈殿、蒸留、クロマトグラフィー、分別再結晶、再結晶等により単離、精製することができる。

実施例

[0138] 以下に、参考例、実施例を挙げて、本発明についてさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、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。

プロトン核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$) は、日本電子社製400 MHz、あるいは、バリアン社製400 MHz 核磁気共鳴装置を用いて測定した。スペクトルデータの表記は、意義のあるピークについて示しており、化学シフト（テトラメチルシランを標準物質とした相対ppm (δ) として示した)、プロトン数、ピーク分裂の多重度 (s: 一重線; d: 二重線; t: 三重線; q: 四重線; m: 多重線; br: ブロードなどとして示した)、ならびに、明示できる場合はスピン結合定数をJ値 (単位はHz) として示した。

質量スペクトル (MS m/z) は、電子スプレーイオン化法 (ESI) あるいは、大気圧化学イオン化法 (APCI) を用いて測定した。質量スペクトルのデータは、逆相高速液体クロマトグラフィーカラム (Agilent システム; カラム: Develosil Combi-RP-5, 2.0×50 mm、Cadenza CD-C18, 3.0×75 mm、あるいは ZORBAX SB-C18, $1.8 \mu\text{m}$, 2.1×50 mm; 溶媒: 0.1%ギ酸含有アセトニトリル/水系、あるいは0.01%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル/水系) を通過後の最大イオン化ピーク (ほとんどの場合に最大UV吸収ピークと一致) について示した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、市販のパック済みカラムと自動分取精製装置 (バイオタージ社製 SP1、山善社製 EPCLC-W-Prep2XY、昭光サ

イエンス社製 Purif- α 2等)を用いて行い、移動相に用いた複数の溶媒種のみを記述した。溶出は薄層クロマトグラフィー (TLC) による観察下に行い、TLCプレートとしてメルク社製のシリカゲル60 F₂₅₄または60 NH₂ F₂₅₄s、和光純薬工業社製のNH₂シリカゲル60 F₂₅₄プレートもしくは富士シリシア化学社製 CHROMATOREX NH TLCを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーに用いた移動相を、検出方法としてはUV検出器もしくは呈色試薬を、それぞれ採用した。

分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) は、メルク社製のシリカゲル60 F₂₅₄プレート、和光純薬工業社製のシリカゲル70 PF₂₅₄プレート、NH₂シリカゲル60 F₂₅₄プレートを用いて行ない、移動相に用いた複数の溶媒種のみを記述した。

分取高速液体クロマトグラフィー (分取HPLC) は、野村化学社製逆相用カラム (Develosil Combi-RP-5) を用いて行い、移動相に0.1%ギ酸含有アセトニトリル/水系を用いた。

これらクロマトグラフィーに用いた溶媒量や溶媒比率、その変換タイミング、及びグラジエント方法は示さないが、ここで用いた精製・分離方法は通常の化学合成の知識・技術をもってすれば容易に再現できると考えられる。

[0139] 実施例における粉末X線回折測定における機器および測定条件は以下のとおりである。

機種: Rigaku Rint TTR-III

サンプルホルダー: 無反射試料ホルダー

試料: 適量

X線発生条件: 50 kV, 300 mA

波長: 1.54 Å (銅のK α 線)

測定温度: 室温

走査速度: 20° /min

走査範囲: 2~40°

サンプリング幅: 0.02°

サンプル調製: 数mgの結晶をスパーテルで採取し、無反射試料ホルダーにの

せ、薬包紙で平たくした。その後、上述の条件にてピークパターンを解析した。

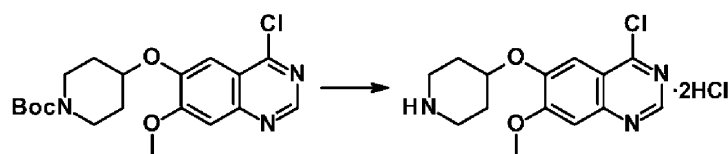
実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

Ac: アセチル基、Bn: ベンジル基、Boc: *tert*-ブトキシカルボニル基、*t*Bu: *tert*-ブチル基、Cbz: ベンジルオキシカルボニル基、 CDCl_3 : 重クロロホルム、 CD_3OD : 重メタノール、 DMSO : ジメチルスルホキシド、Et: エチル基、Me: メチル基、Ms: メタンスルホニル基、TMS: トリメチルシリル基。

[0140] 参考例および実施例において特に記載のない場合、ヘキサンは*n*-ヘキサンを示す。

[0141] [参考例A1] 4-クロロ-7-メトキシ-6-[(ピペリジン-4-イル)オキシ]キナゾリン二塩酸塩

[0142] [化23]

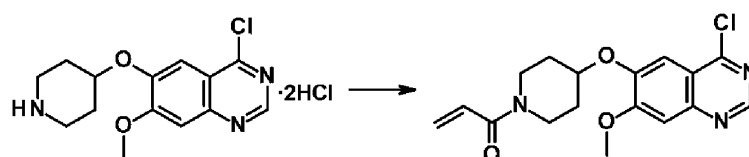


[0143] 4-[(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 742-746) (5.37 g, 13.6 mmol) のテトラヒドロフラン (55 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 (17 mL) を加え、室温にて4時間攪拌した。さらに4 mol/L 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 (38 mL) を加え、室温にて14時間攪拌した。反応液をヘキサンにて希釈し、析出した固体をろ取、50℃にて減圧乾燥し、未精製の標記化合物 (5.14 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.82-2.01 (2H, m), 2.08-2.26 (2H, m), 3.02-3.34 (4H, m), 4.03 (3H, s), 4.95-5.08 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.71-8.96 (1H, m), 8.91 (1H, s). MS m/z : 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0144] [参考例A2] 1-{4-[(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパン-2-エン-1-オン

[0145] [化24]



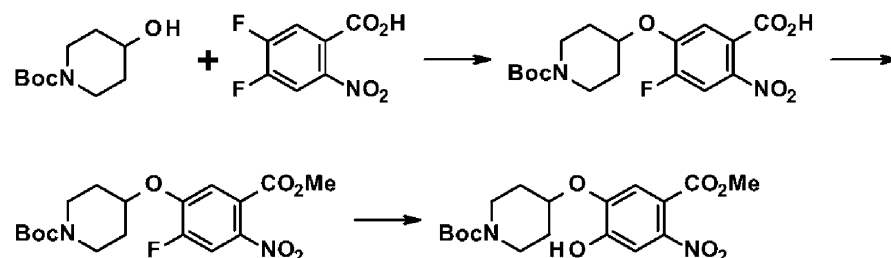
[0146] 参考例A1で製造した4-クロロ-7-メトキシ-6-[(ピペリジン-4-イル)オキシ]キナゾリン二塩酸塩 (5.14 g) のジクロロメタン (250 mL) 懸濁液に、0℃にてトリエチルアミン (7.54 mL, 54.1 mmol) を滴下し、0℃にて30分間攪拌した。0℃にて塩化アクリロイル (1.32 mL, 16.2 mmol) のジクロロメタン (16.3 mL) 溶液を滴下し、0℃にて1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にて希釈し、ジクロロメタン (×3) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後減圧濃縮した。残留物をヘキサンにて共沸し、標記化合物 (4.63 g, 13.3 mmol, 2工程収率97.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93–2.15 (4H, m), 3.55–3.67 (1H, m), 3.76–3.95 (3H, m), 4.05 (3H, s), 4.80–4.89 (1H, m), 5.73 (1H, dd, $J = 10.9, 1.8$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J = 17.0, 10.9$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.46 (1H, s), 8.88 (1H, s). MS m/z : 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0147] [参考例A3] 4-[2-ヒドロキシ-5-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

[0148]

[化25]



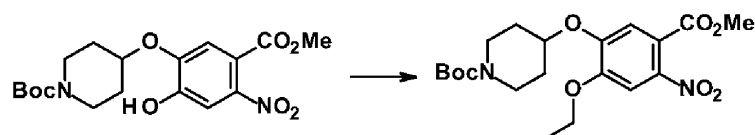
[0149] 4,5-ジフルオロ-2-ニトロ安息香酸 (2.03 g, 10.0 mmol)、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.03 g, 20.0 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (油性 60%, 800 mg, 20.0 mmol) を加え、徐々に室温に昇温し、19時間攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下濃縮し、5-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}-4-フルオロ-2-ニトロ安息香酸を粗生成物として得た。これ以上の精製は行わず、次の工程に使用した。5-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}-4-フルオロ-2-ニトロ安息香酸のN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、ヨウ化メチル (1.24 mL, 20.0 mmol)、炭酸カリウム (2.76 g, 20.0 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下濃縮し、4-[2-フルオロ-5-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを粗生成物として得た。これ以上の精製は行わず、次の工程に使用した。4-[2-フルオロ-5-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルのジメチルスルホキド (20 mL) 溶液に、N-ヒドロキシアセトアミド (2.25 g, 30.0 mmol)、炭酸カリウム (6.90 g, 50.0 mmol) を加え、80℃にて1時間攪拌した。放冷後、反応液に1 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、

無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、不溶物をろ去後、減圧下濃縮した。残留物に酢酸エチルおよび2-プロパノールを加え、析出した固体をろ取することで、標記化合物 (2.9 g, 7.3 mmol, 収率73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.76-1.79 (2H, m), 2.04-2.06 (2H, m), 3.22-3.28 (2H, m), 3.84-3.88 (5H, m), 4.61-4.67 (1H, m), 6.09 (1H, br s), 7.14 (1H, s), 7.49 (1H, s). MS m/z : 297 $[\text{M-Boc+H}]^+$.

[0150] [参考例A4] 4-[2-エトキシ-5-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

[0151] [化26]



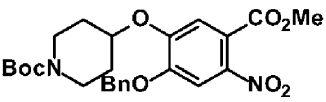
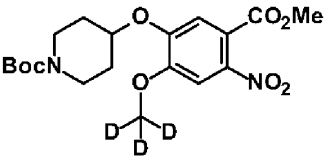
[0152] 4-[2-ヒドロキシ-5-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (198 mg, 0.500 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、ヨウ化エチル (0.080 mL, 1.0 mmol)、炭酸カリウム (104 mg, 0.750 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製することで、標記化合物 (210 mg, 0.494 mmol, 収率99.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (12H, br s), 1.83 (2H, br s), 1.93 (2H, br s), 3.39 (2H, br s), 3.69 (2H, br s), 3.90 (3H, br s), 4.15 (2H, br s), 4.60 (1H, br s), 7.11 (1H, br s), 7.43 (1H, br s). MS m/z : 425 $[\text{M+H}]^+$.

同様の方法により対応するハロゲン化アルキルを用い以下の化合物を合成した。

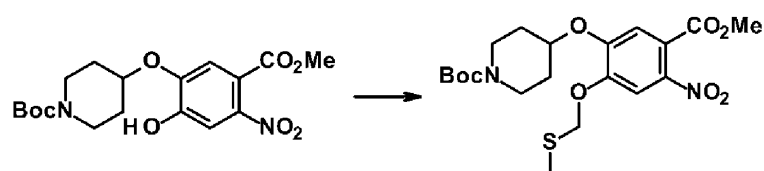
[0153]

[表1]

参考例	化合物	ハロゲン化アルキル
A5	4-[2-(ベンジルオキシ)-5-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル  $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 1.47 (9H, s), 1.83-1.84 (2H, m), 1.92-1.94 (2H, m), 3.36-3.38 (2H, m), 3.65-3.70 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.59-4.68 (1H, m), 5.19 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.37-7.40 (5H, m), 7.53 (1H, s). MS m/z: 387 $[\text{M} \cdot \text{Boc} + \text{H}]^+$.	臭化ベンジル (100°Cにて攪拌)
A6	4-[5-(メトキシカルボニル)-2-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ]-4-ニトロフェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル  MS m/z: 314 $[\text{M} \cdot \text{Boc} + \text{H}]^+$.	ヨウ化メチル- d_3

[0154] [参考例A7] 4-{5-(メトキシカルボニル)-2-[(メチルスルファニル)メトキシ]-4-ニトロフェノキシ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

[0155] [化27]

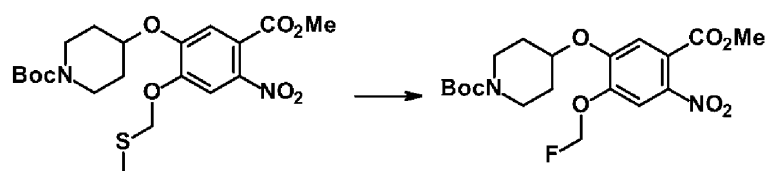


[0156] 4-[2-ヒドロキシ-5-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (119 mg, 0.300 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、クロロメチルメチルスルフィド (0.050 mL, 0.60 mmol)、水素化ナトリウム (油性 60%, 24 mg, 0.60 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を水にて希釈、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製することで、標記化合物 (133 mg, 0.291 mmol, 収率97.1%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.79-1.85 (2H, m), 1.95-1.96 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.34-3.40 (2H, m), 3.70-3.72 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.60-4.64 (1H, m), 5.28 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.57 (1H, s). MS m/z: 357 [M+H]⁺.

[0157] [参考例A8] 4-[2-(フルオロメトキシ)-5-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

[0158] [化28]



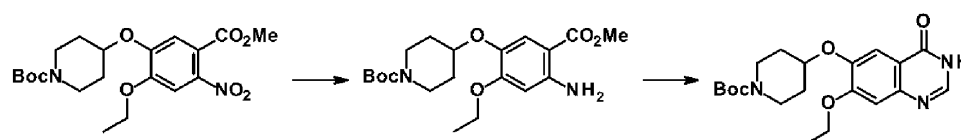
[0159] 4-{5-(メトキシカルボニル)-2-[(メチルスルファニル)メトキシ]-4-ニトロフェノキシ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (133 mg, 0.291 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、塩化スルフリル (0.035 mL, 0.44 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (1.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 0.583 mL, 0.583 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (

酢酸エチル/ヘキサン)にて精製することで、標記化合物 (53 mg, 0.12 mmol, 収率43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.83–1.84 (2H, m), 1.95–1.97 (2H, m), 3.34–3.40 (2H, m), 3.70–3.72 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.64–4.65 (1H, m), 5.77 (2H, d, $J = 53.5$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.79 (1H, s).

[0160] [参考例A9] 4-[(7-エトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

[0161] [化29]



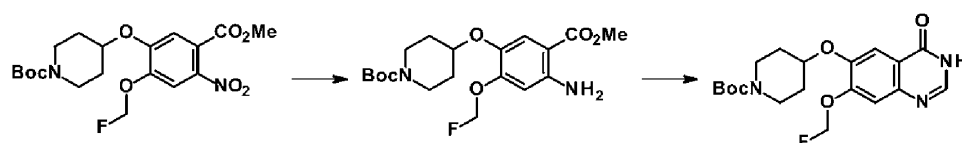
[0162] 4-[2-エトキシ-5-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (210 mg, 0.494 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素(M)Wet (21 mg)を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で7時間攪拌した。不溶物をろ去後、減圧下濃縮し、4-[4-アミノ-2-エトキシ-5-(メトキシカルボニル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを粗生成物として得た。これ以上の精製は行わず、次の工程に使用した。4-[4-アミノ-2-エトキシ-5-(メトキシカルボニル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの2-メトキシエタノール (3 mL) 溶液に、ホルムアミジン酢酸塩 (154 mg, 1.48 mmol)を加え、3時間加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下濃縮し、析出した固体をろ取することで、標記化合物 (145 mg, 0.372 mmol, 収率75.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49–1.51 (12H, br m), 1.87 (2H, br s), 1.96 (2H, br s), 3.39 (2H, br s), 3.74 (2H, br s), 4.20 (2H, br s), 4.63 (1H, br

s), 7.15 (1H, br s), 7.67 (1H, br s), 7.99 (1H, br s), 10.69 (1H, br s). MS m/z: 390 [M+H]⁺.

[0163] [参考例A10] 4-{[7-(フルオロメトキシ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

[0164] [化30]



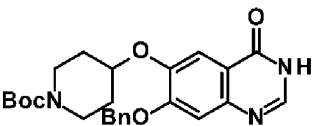
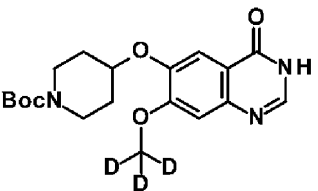
[0165] 4-[2-(フルオロメトキシ)-5-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (53 mg, 0.12 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液に、酢酸 (1 mL)、亜鉛 (40 mg, 0.62 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下濃縮し、4-[4-アミノ-2-(フルオロメトキシ)-5-(メトキシカルボニル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを粗生成物として得た。これ以上の精製は行わず、次の工程に使用した。4-[4-アミノ-2-(フルオロメトキシ)-5-(メトキシカルボニル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの2-メトキシエタノール (3 mL) 溶液に、ホルムアミジン酢酸塩 (39 mg, 0.37 mmol) を加え、3時間加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンおよびジクロロメタン/メタノール) にて精製することで、標記化合物 (38 mg, 0.097 mmol, 収率78%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, br s), 1.85 (2H, br s), 2.00 (2H, br s), 3.37 (2H, br s), 3.76 (2H, br s), 4.68 (1H, br s), 5.86 (2H, d, J = 5

2.7 Hz), 7.48 (1H, br s), 7.71 (1H, br s), 8.02 (1H, br s), 10.94 (1H, br s). MS m/z : 394 $[M+H]^+$.

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

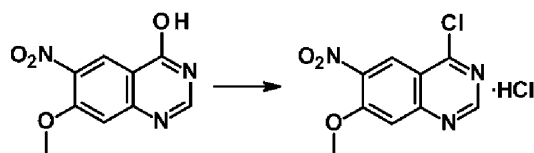
[0166] [表2]

参考例	化合物	中間体
A11	4-[[7-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル]オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ: 1.48 (9H, s), 1.87-1.88 (2H, m), 1.95-1.98 (2H, m), 3.38-3.40 (2H, m), 3.71-3.73 (2H, m), 4.66-4.66 (1H, m), 5.25 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.35-7.44 (6H, m), 7.68 (1H, s), 7.96 (1H, s). MS m/z: 396 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.	参考例 A5
A12	4-([7-[(H_3)メチルオキシ]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル]オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ: 1.47 (9H, s), 1.82-1.85 (2H, m), 2.01 (2H, br s), 3.26-3.32 (2H, m), 3.84 (2H, br s), 4.62-4.66 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 9.51 (1H, br s). MS m/z: 379 $[M+H]^+$.	参考例 A6

[0167] [参考例A13] 4-クロロ-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン塩酸塩

[0168]

[化31]

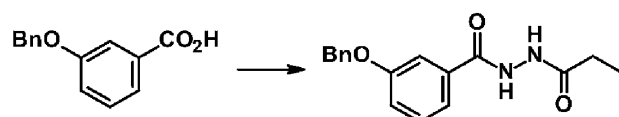


[0169] 7-メトキシ-6-ニトロキノリン-4-オール(407 mg, 1.84 mmol) の塩化チオニル (4 mL)懸濁液に、N,N-ジメチルホルムアミド (0.007 mL, 0.09 mmol) を加え、加熱還流下3時間攪拌した。反応液を放冷後、減圧下濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、不溶物をろ取した後、ジエチルエーテルでさらに洗浄した。減圧下60℃にて乾燥させることで標記化合物 (381 mg, 1.38 mmol, 収率75.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 4.05 (3H, s), 7.45 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.54 (1H, s). MS m/z : 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例B1] 3-(ベンジルオキシ)-N'-プロパノイルベンゾヒドラジド

[0170] [化32]



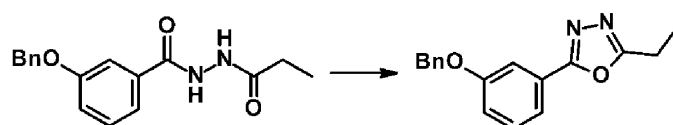
[0171] 3-ベンジルオキシ安息香酸 (2.00 g, 8.76 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (355 mg, 2.63 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) に溶解し、プロパノヒドラジド (772 mg, 8.76 mmol) と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (2.18 g, 11.4 mmol) を加えて19時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、水と食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサン (

1:2) 混合溶媒で洗浄して、標記化合物 (2.10 g, 7.04 mmol, 収率80.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.06 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.19 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 5.17 (2H, s), 7.21 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.32–7.36 (1H, m), 7.38–7.43 (3H, m), 7.51–7.44 (4H, m), 9.84 (1H, s), 10.27 (1H, s). MS m/z : 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例B2] 2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール

[0172] [化33]



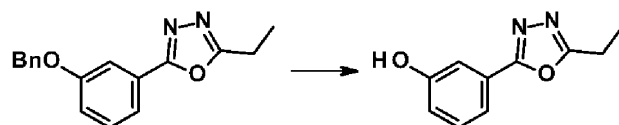
[0173] 3-(ベンジルオキシ)-N'-プロパノイルベンゾヒドラジド (2.10 g, 7.04 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.96 mL, 14.1 mmol) とp-トルエンスルホニルクロリド (2.01 g, 10.6 mmol) を加えて18時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈した後、食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標記化合物 (1.75 g, 6.24 mmol, 収率88.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.96 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 5.14 (2H, s), 7.13 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.32–7.37 (1H, m), 7.39–7.47 (5H, m), 7.61–7.64 (1H, m), 7.68–7.67 (1H, m). MS m/z : 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例B3] 3-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノール

[0174]

[化34]

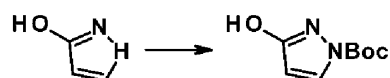


[0175] 2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール (1.75 g, 6.24 mmol) を酢酸エチル (8 mL)、エタノール (8 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素(M)Wet (300 mg) を加えた。常圧の水素雰囲気下、1.5時間攪拌した後、セライトろ過で触媒を除去した。ろ液を濃縮後、生じた固体を酢酸エチル/ヘキサン (1:3) 混合溶媒で洗浄して、標記化合物 (1.02 g, 5.36 mmol, 収率85.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (3H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.97 (2H, q, $J = 7.7$ Hz), 6.48 (1H, s), 7.05 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.95 (1H, s). MS m/z : 191 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例B4] 3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル

[0176] [化35]



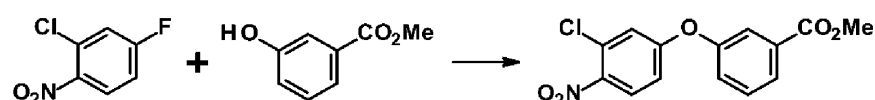
[0177] 1H-ピラゾール-3-オール (3.00 g, 35.7 mmol)、トリエチルアミン (7.5 mL, 54.1 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 懸濁液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (8.60 g, 39.4 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液を滴下し、一晩室温で放置した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) にて精製、得られた生成物をヘキサンでさらに洗浄し、標記化合物 (4.90 g, 26.6 mmol, 収率74.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63 (9H, s), 5.90 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.82 (1H, b

r s). MS m/z: 129 [M-tBu+H]⁺

[参考例C1] 3-(3-クロロ-4-ニトロフェノキシ)安息香酸メチル

[0178] [化36]

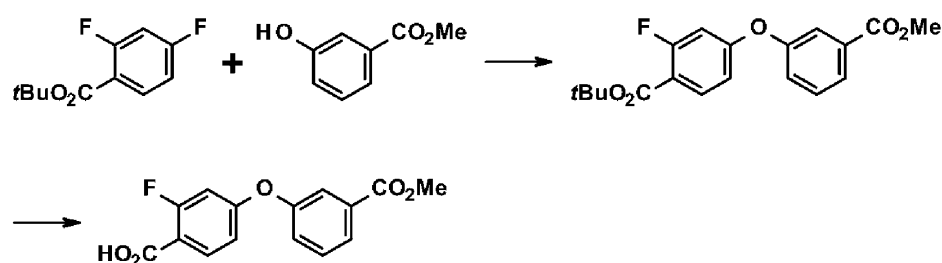


[0179] 2-クロロ-4-フルオロニトロベンゼン (16.1 g, 91.7 mmol) および 3-ヒドロキシ安息香酸メチル (14.1 g, 92.5 mmol) のジメチルスルホキシド (100 mL) 溶液に、室温にて炭酸セシウム (44.8 g, 138 mmol) を加え、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて希釈し、不溶物をセライトろ過、酢酸エチルにて洗浄した。洗浄液を水 (×3) および飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルパッドに通し、酢酸エチルを用いて溶出した。溶出液を減圧濃縮し、得られた残留物にメタノールを加えてスラリーとした。固体をろ取後、減圧乾燥し、標記化合物 (27.2 g, 88.5 mmol, 収率96.5%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.94 (3H, s), 6.91–6.96 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28–7.32 (1H, m), 7.54 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.73–7.76 (1H, m), 7.94–8.01 (2H, m).

[参考例C2] 2-フルオロ-4-[3-(メトキシカルボニル)フェノキシ]安息香酸

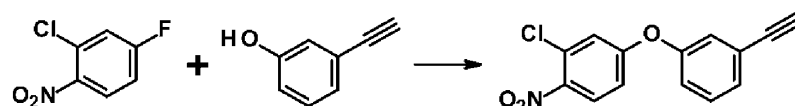
[0180] [化37]



[0181] 2,4-ジフルオロ安息香酸 tert-ブチル (J. Org. Chem. 2003, 68, 770-778) (6.35 g, 29.6 mmol) および3-ヒドロキシ安息香酸メチル (4.65 g, 30.6 mmol) のジメチルスルホキシド (40 mL) 溶液に、室温にて炭酸セシウム (14.5 g, 44.5 mmol) を加え、40℃にて10時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル/ヘキサン (1:1) 混合溶媒にて希釈し、セライトパッドを通し不溶物をろ過、同混合溶媒を用いて溶出した。溶出液を水および飽和食塩水で洗浄し、有機層を減圧濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残留物のジクロロメタン (32 mL) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (8 mL) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残留物にジクロロメタンを加えて共沸操作を2回行った。得られた残留物に酢酸エチル60 mLを加え、加熱還流させて溶解させた。反応混合物にヘキサン120 mLを加え、加熱還流しながら20分間攪拌した。反応混合物を攪拌しながら室温に戻した。固体をろ取し、酢酸エチル/ヘキサン混合溶媒にて洗浄、減圧乾燥し、標記化合物 (4.05 g, 14.0 mmol, 収率80.8%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.93 (3H, s), 6.71 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 6.78-6.84 (1H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.75-7.77 (1H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 8.01 (1H, t, J = 8.5 Hz).

[参考例C3] 2-クロロ-4-(3-エチニルフェノキシ)-1-ニトロベンゼン

[0182] [化38]



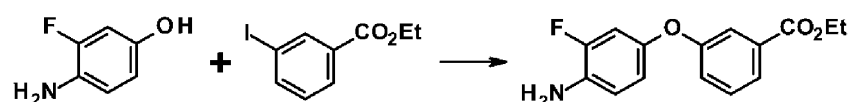
[0183] 2-クロロ-4-フルオロニトロベンゼン (2.23 g, 12.7 mmol)、3-ヒドロキシフェニルアセチレン (1.50 g, 12.7 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (13 mL) 溶液に、炭酸カリウム (2.63 g, 19.0 mmol) を加え、55℃にて1.5時間攪

拌した。反応終了後、水にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）にて精製、標記化合物（2.19 g, 8.00 mmol, 収率63.1%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.15 (1H, s), 6.93 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 7.05–7.11 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.38–7.42 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

[参考例C4] 3-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)安息香酸エチル

[0184] [化39]



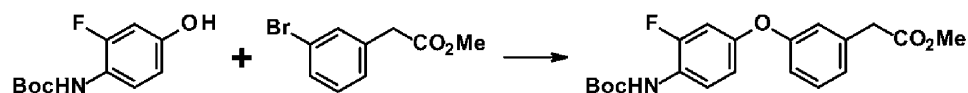
[0185] 3-ヨード安息香酸エチル(25.0 g, 90.6 mmol)、4-アミノ-3-フルオロフェノール (23.1 g, 181 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.89 g, 4.7 mmol)、炭酸カリウム (56.3 g, 407 mmol) およびtrans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (2.9 mL, 18 mmol) のブチロニトリル (226 mL) 懸濁液を、窒素雰囲気下60℃にて86時間攪拌した。反応混合物をトルエンにて希釈し、セライトパッドを通し、トルエンを用いて溶出した。溶出液を減圧濃縮して得られた残留物を、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）にて精製し、標記化合物（4.94 g, 18.0 mmol, 収率19.8%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.66 (2H, br s), 4.38 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 6.68–6.84 (3H, m), 7.16 (1H, dt, $J = 8.9, 1.8$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.61–7.63 (1H, m), 7.74–7.78 (1H, m).

[参考例C5] (3-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}フェニル)酢酸メチル

[0186]

[化40]



[0187] 2-(3-ブロモフェニル)酢酸メチル (3.67 mL, 21.3 mmol)、ヨウ化銅(I) (2.02 g, 10.6 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (2.21 g, 21.4 mmol)、(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)カルバミン酸tert-ブチル (4.83 g, 21.3 mmol)、炭酸セシウム (14.2 g, 43.5 mmol) の1,4-ジオキサン (45 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下90℃にて7.5時間攪拌した。反応液を放冷後、セライトろ過した。不溶物を酢酸エチルで洗浄し、ろ液と併せて減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、減圧下60℃にて乾燥させることで、標記化合物 (5.64 g, 15.0 mmol, 収率70.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 3.60 (2H, s), 3.70 (3H, s), 6.58 (1H, br s), 6.73–7.06 (5H, m), 7.25–7.32 (1H, m), 7.99 (1H, br s). MS m/z : 276 $[\text{M-Boc+H}]^+$.

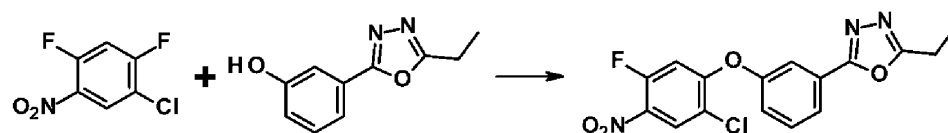
同様の方法により対応するハロベンゼンから以下の化合物を合成した。

[0188] [表3]

参考例	化合物	ハロベンゼン
C6	[4-(3-ブロモフェノキシ)-2-フルオロフェニル]カルバミン酸 tert-ブチル $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 1.53 (9H, s), 6.61 (1H, br s), 6.74–6.83 (2H, m), 6.89–6.94 (1H, m), 7.10–7.12 (1H, m), 7.16–7.25 (2H, m), 8.03 (1H, br s).	1-ブロモ-3-ヨードベンゼン

[0189] [参考例C7] 2-[3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)フェニル]-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール

[0190] [化41]

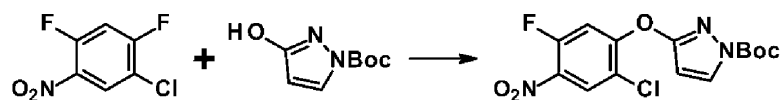


[0191] 3-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノール (250 mg, 1.31 mmol) と5-クロロ-2,4-ジフルオロニトロベンゼン (318 μ L, 2.63 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (450 μ L, 2.63 mmol) を加えた。室温で7時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標記化合物 (441 mg, 1.21 mmol, 収率92.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.97 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.63 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.79-7.78 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 7.9$ Hz). MS m/z : 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例 C8] 3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル

[0192] [化42]



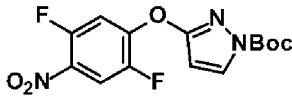
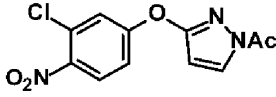
[0193] 5-クロロ-2,4-ジフルオロニトロベンゼン (6.30 g, 32.6 mmol)、3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル (6.00 g, 32.6 mmol) のN,N-ジ

メチルホルムアミド (65 mL) 溶液に、0℃で炭酸カリウム (9.00 g, 65.1 mmol) を加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈、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、ろ過した後減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) および再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標記化合物 (5.05 g, 14.1 mmol, 収率43.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (9H, s), 6.19 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 7.9$ Hz). MS m/z : 258 $[\text{M-Boc+H}]^+$

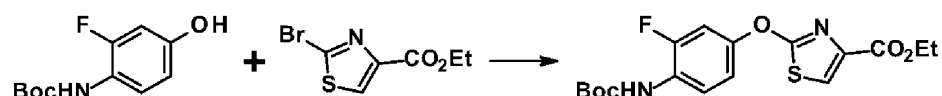
同様の方法により対応するハロベンゼンおよび中間体から以下の化合物を合成した。

[0194] [表4]

参考例	化合物	ハロベンゼン
		中間体
C9	3-(2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル 	2,4,5-トリフルオロニトロベンゼン
		参考例 B4
C10	1-[3-(3-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノン 	2-クロロ-4-フルオロニトロベンゼン
		1-(3-ヒドロキシピラゾール-1-イル)エタノン (W0 2015/041360 A1)

[0195] [参考例C11] 2-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル

[0196] [化43]



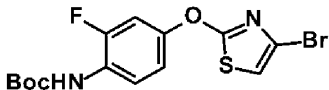
[0197] (2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル(9.62 g, 42.3 mmol)、2-ブromo-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (10.0 g, 42.4 mmol)、炭酸セシウム (20.0 g, 61.4 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 懸濁液を、60℃にて8.5時間攪拌した。反応液を水にて希釈、酢酸エチル (×2) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製した。粗精製物を酢酸エチル/ヘキサン (1:9) にてスラリーとし固体をろ取、50℃にて減圧乾燥し標記化合物 (11.2 g, 29.3 mmol, 収率69.1%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.53 (9H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.69 (1H, br s), 7.04-7.16 (2H, m), 7.72 (1H, s), 8.06-8.23 (1H, m). MS m/z: 383 [M+H]⁺.

同様の方法により対応するブromoチアゾールから以下の化合物を合成した。

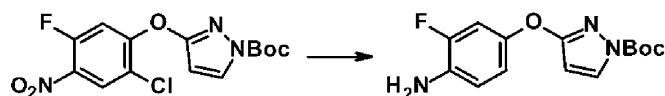
[0198]

[表5]

参考例	化合物	プロモチアゾール
C12	{4-[(4-ブromo-1,3-チアゾール-2-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル}カルバミン酸 tert-ブチル  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.53 (9H, s), 6.69 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.01-7.14 (2H, m), 8.15 (1H, s). MS m/z: 389 [M(⁷⁹Br)+H]⁺, 391 [M(⁸¹Br)+H]⁺.	2,4-ジブromo-1,3-チアゾール

[0199] [参考例D1] 3-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル

[0200] [化44]



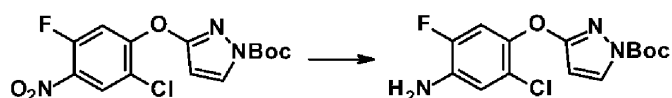
[0201] 3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル (10.0 g, 28.0 mmol) のエタノール (200 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (19.4 mL, 140 mmol)、10%パラジウム炭素(M)Wet (5.01 g) を加え、常圧の水素雰囲気下50℃にて9.5時間攪拌した。窒素置換後室温にて12.5時間放置し、触媒をろ別、エタノールにて洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (6.43 g, 21.9 mmol, 収率78.4%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.63 (9H, s), 3.63 (2H, br s), 5.89 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.74 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.80-6.85 (1H, m), 6.91 (1H, dd, J = 11.5, 2.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 3.0 Hz). MS m/z: 238 [M-tBu+H]⁺.

[参考例D2] 3-(4-アミノ-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1

-カルボン酸 tert-ブチル

[0202] [化45]

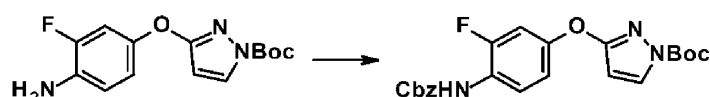


[0203] 3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル (6.00 g, 16.8 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL)、エタノール (30 mL) 溶液に、5%硫黄修飾白金炭素 (1.0 g) を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で5.5時間攪拌した。触媒をろ過した後エタノールにて洗浄、母液を濃縮することによって、標記化合物 (純度98%, 5.63 g, 16.8 mmol, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (9H, s), 5.89 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 3.0$ Hz). MS m/z : 272 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$.

[参考例D3] 3-(4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-フルオロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル

[0204] [化46]



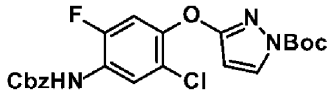
[0205] 3-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル (6.14 g, 20.9 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に炭酸カリウム (5.79 g, 41.9 mmol) およびクロロギ酸ベンジル (4.2 mL, 30 mmol) を加え、60℃にて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、アミノシリカゲルパッドを通し、酢酸エチルを用いて溶出した。溶出液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサ

ン)にて精製した。減圧下60℃にて乾燥させることで標記化合物 (8.15 g, 19.1 mmol, 収率91.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63 (9H, s), 5.22 (2H, s), 5.92-5.99 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.94-7.04 (2H, m), 7.31-7.48 (5H, m), 7.91-8.17 (2H, m). MS m/z : 450 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

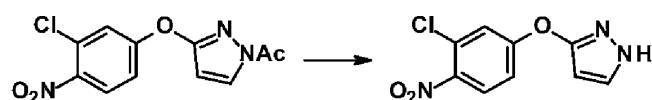
同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0206] [表6]

参考例	化合物	中間体
D4	3-(4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル  $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 1.62 (9H, s), 5.22 (2H, s), 5.97 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.87 (1H, br s), 7.14 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 7.35-7.43 (5H, m), 7.96 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.29 (1H, br s).	参考例 D2

[参考例E1] 3-(3-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール

[0207] [化47]

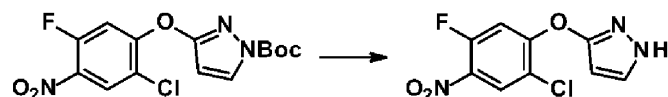


[0208] 1-[3-(3-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノン (970 mg, 3.44 mmol) のテトラヒドロフラン (7 mL)、メタノール (7 mL) 溶液に、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (6.9 mL, 6.9 mmol) を滴下し、室温にて30分間攪拌した。反応液を水で希釈、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過した後、減圧下濃縮した。減圧下乾燥させることで、標記化合物 (純度95%, 871 mg, 3.44 mmol, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 9.1, 3.$

0 Hz), 7.29 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 9.64 (1H, br s). MS m/z : 240 $[M+H]^+$.

[参考例E2] 3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール
[0209] [化48]



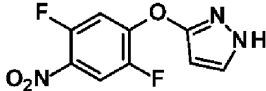
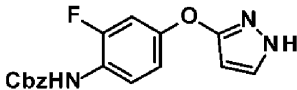
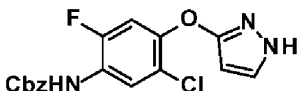
[0210] 3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸
tert-ブチル(9.0 g, 25 mmol) のジクロロメタン (18 mL) 溶液に、トリフ
ルオロ酢酸 (12 mL) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮
し、残留物を酢酸エチルで希釈、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫
酸ナトリウムで乾燥、ろ過した後減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標記化合物
(6.36 g, 24.7 mmol, 収率98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.11 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 12.1$ Hz)
, 7.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 9.67 (1H, br s)
. MS m/z : 258 $[M+H]^+$.

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

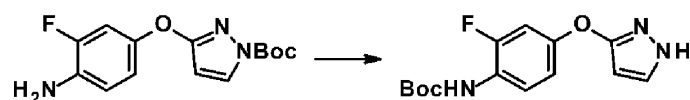
[0211]

[表7]

参考例	化合物	中間体
E3	3-(2, 5-ジフルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.94-8.02 (1H, m), 9.70 (1H, br s). MS m/z: 242 [M+H]⁺.	参考例 C9
E4	[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-3-イルオキシ)フェニル]カルバミン酸ベンジル  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.21 (2H, s), 5.89 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.74-6.98 (3H, m), 7.30-7.50 (6H, m), 8.02 (1H, s), 9.55 (1H, s). MS m/z: 328 [M+H]⁺.	参考例 D3
E5	{5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]フェニル}カルバミン酸ベンジル  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.22 (2H, s), 5.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.82 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.33-7.44 (5H, m), 7.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, br s).	参考例 D4

[0212] [参考例E6] [2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-3-イルオキシ)フェニル]カルバミン酸 tert-ブチル

[0213] [化49]



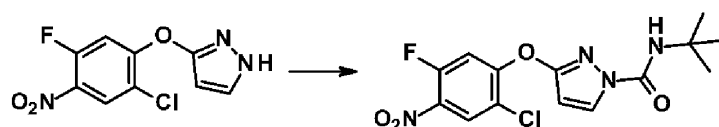
[0214] 3-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチ

ル (23.9 g, 81.3 mmol) に、二炭酸ジ-tert-ブチル (39.0 g, 179 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を加え、15時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、1-メチルピペラジン (22.4 mL, 203 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルにて希釈、1 mol/L 塩酸 (×2)、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後減圧濃縮した。残留物をメタノール (410 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.13 g, 8.13 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルにて希釈、水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル/ヘキサン (1:9) 混合溶媒にてスラリーとし、固体をろ取、50℃にて減圧乾燥し、標記化合物 (20.3 g, 69.3 mmol, 収率85.2%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.52 (9H, s), 5.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.59 (1H, br s), 6.88-6.96 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98 (1H, br s), 9.79 (1H, br s). MS m/z: 294 [M+H]⁺.

[参考例F1] N-tert-ブチル-3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

[0215] [化50]



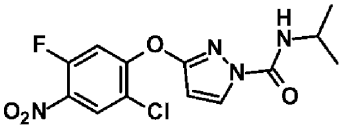
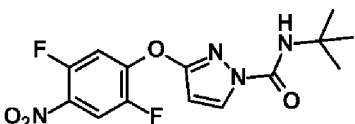
[0216] 3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール (1.93 g, 7.49 mmol) の1,2-ジクロロエタン (37 mL) 溶液に、トリエチルアミン (4.15 mL, 29.9 mmol)、イソシアン酸 tert-ブチル (2.57 mL, 22.5 mmol) を加え、室温で30分間、50℃で2時間攪拌後、室温で一晩放置した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/ヘキサ

ン)にて精製し、標記化合物 (2.39 g, 6.70 mmol, 収率89.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 6.15 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 7.3$ Hz). MS m/z : 258 $[\text{M-CONHtBu+H}]^+$.

同様の方法により対応する中間体およびイソシアン酸エステルから以下の化合物を合成した。

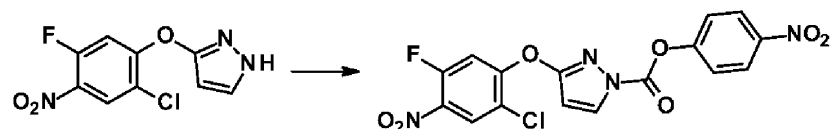
[0217] [表8]

参考例	化合物	中間体
		イソシアン酸 エステル
F2	3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-N-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.05-4.17 (1H, m), 6.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.59 (1H, br s), 7.12 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).	参考例 E2
		イソシアン酸 イソプロピル
F3	N-tert-ブチル-3-(2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 6.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.69 (1H, s), 7.19-7.27 (1H, m), 7.99-8.08 (1H, m), 8.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS m/z : 242 $[\text{M-CONHtBu+H}]^+$.	参考例 E3
		イソシアン酸 tert-ブチル

[0218] [参考例F4] 3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸4-ニトロフェニル

[0219]

[化51]

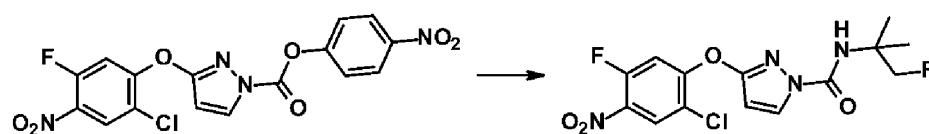


[0220] 3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール (1.33 g, 5.16 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、氷冷下、クロロギ酸4-ニトロフェニル (1.14 g, 5.67 mmol)、トリエチルアミン (1.00 mL, 7.22 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液をジクロロメタンにて希釈、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (純度97%, 2.26 g, 5.16 mmol, 定量的) を得た。粗精製のまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.39 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.46–7.53 (3H, m), 8.26–8.30 (2H, m), 8.34–8.39 (2H, m).

[参考例F5] 3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-N-(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

[0221] [化52]



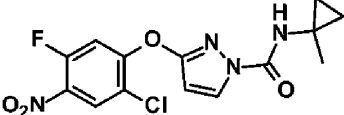
[0222] 3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸4-ニトロフェニル (純度97%, 333 mg, 0.761 mmol) のジクロロメタン (12 mL) 懸濁液に、氷冷下1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-アミン塩酸塩 (106 mg, 0.831 mmol)、トリエチルアミン (0.273 mL, 1.97 mmol) を加え、0°Cで4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈、水、飽和食塩水で順次洗浄し

た。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過した後減圧下溶媒を留去、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）にて精製し、標記化合物（126 mg, 0.336 mmol, 収率44.2%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (6H, d, J = 1.8 Hz), 4.51 (2H, d, J = 47.4 Hz), 6.17 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.78 (1H, br s), 7.13 (1H, d, J = 11.5 Hz), 8.22 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.28 (1H, d, J = 7.9 Hz).

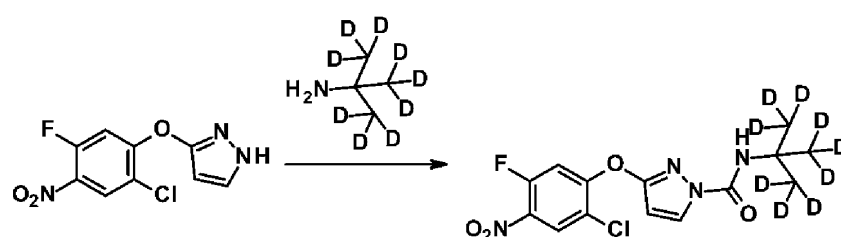
同様の方法により対応するアミンから以下の化合物を合成した。

[0223] [表9]

参考例	化合物	アミン
F6	3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-N-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.71-0.78 (2H, m), 0.86-0.93 (2H, m), 1.47 (3H, s), 6.16 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.03 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 11.0 Hz), 8.21-8.32 (2H, m).	1-メチルシクロプロピルアミン塩酸塩

[0224] [参考例F7] 3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-N-[2-(²H₃)メチル(²H₆)プロパン-2-イル]-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

[0225] [化53]



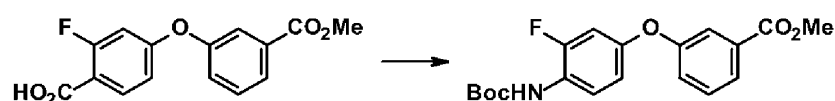
[0226] 3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール (438 mg, 1.70 mmol) のクロロホルム (34 mL) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (0.707

mL, 5.10 mmol)、クロロギ酸4-ニトロフェニル (377 mg, 1.87 mmol) を加え、0℃で30分間、室温で1.5時間攪拌後、2-アミノ-2-メチル-d₃-プロパン-1,1,1,3,3,3-d₆ (175 mg, 2.13 mmol) を加え、室温で4.5時間攪拌した。次に、減圧下溶媒を留去し、残留物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (148 mg, 0.405 mmol, 収率 23.8%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.15 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.69 (1H, br s), 7.10 (1H, d, J = 11.5 Hz), 8.23 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.28 (1H, d, J = 7.3 Hz)

[参考例G1] 3-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}安息香酸メチル

[0227] [化54]



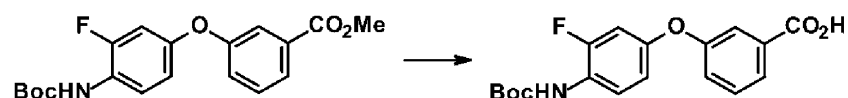
[0228] 2-フルオロ-4-[3-(メトキシカルボニル)フェノキシ]安息香酸 (4.73 g, 16.3 mmol) のトルエン (81 mL) 懸濁液に、0℃にてトリエチルアミン (2.7 mL, 19.4 mmol) およびジフェニルリン酸アジド (4.2 mL, 19 mmol) を加え、室温にて30分間、100℃にて45分間攪拌した。反応混合物にtert-ブチルアルコール (7.64 mL, 81.4 mmol) を加え、100℃にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、粗精製の標記化合物 (純度93%, 6.36 g, 16.3 mmol, 定量的) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.53 (9H, s), 3.90 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.73–6.82 (2H, m), 7.16–7.22 (1H, m), 7.36–7.43 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.02 (1H, s).

[参考例G2] 3-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}

シ)安息香酸

[0229] [化55]



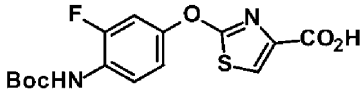
[0230] 3-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}安息香酸メチル（純度93%, 3.66 g, 9.39 mmol）のメタノール（20 mL）、テトラヒドロフラン（40 mL）溶液に、室温にて1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（20.0 mL, 20.0 mmol）を加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合物に1 mol/L 塩酸（20.0 mL, 20.0 mmol）を加えて中和し、減圧濃縮した。得られた残留物に水を加えて希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過後、減圧濃縮した。得られた固体を水およびヘキサンで洗浄後、減圧乾燥し、標記化合物（2.97 g, 8.54 mmol, 収率90.9%）を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.46 (9H, s), 6.83–6.89 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.42–7.44 (1H, m), 7.49–7.60 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.96 (1H, s), 13.18 (1H, s).

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

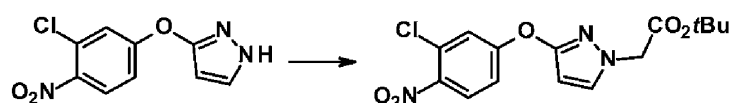
[0231]

[表10]

参考例	化合物	中間体
G3	2-[4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.47 (9H, s), 7.14-7.22 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz), 7.63-7.70 (1H, m), 8.00 (1H, s), 9.10 (1H, s), 13.03 (1H, s). MS m/z: 355 [M+H]⁺.	参考例 C11

[0232] [参考例G4] [3-(3-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸 tert-ブチル

[0233] [化56]

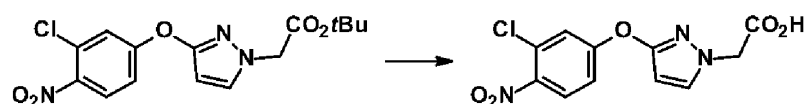


[0234] 3-(3-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール (純度98%, 1.41 g, 5.76 mmol)、炭酸カリウム (1.63 g, 11.8 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 懸濁液に、クロロ酢酸 tert-ブチル (1.01 mL, 7.07 mmol) を加え、50℃にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、ろ過した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (1.96 g, 5.53 mmol, 収率96.6%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 4.72 (2H, s), 5.96-6.03 (1H, m), 7.09-7.16 (1H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.95-8.00 (1H, m). MS m/z: 298 [M-tBu+H]⁺.

[参考例G5] [3-(3-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸

[0235] [化57]

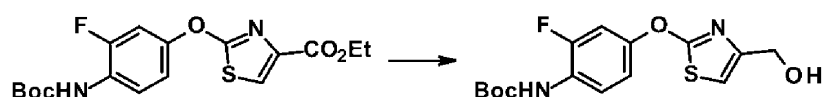


[0236] [3-(3-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸 tert-ブチル (500 mg, 1.41 mmol) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (3.0 mL, 39 mmol) を滴下、同温度にて1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、ろ過した後、減圧下溶媒を留去することで、粗精製の標記化合物 (477 mg) を得た。さらに精製することなく次の反応に用いた。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 4.92 (2H, s), 6.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.42 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 9.1 Hz), 13.15 (1H, br s). MS m/z: 298 [M+H]⁺.

[参考例G6] (2-フルオロ-4-{[4-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

[0237] [化58]



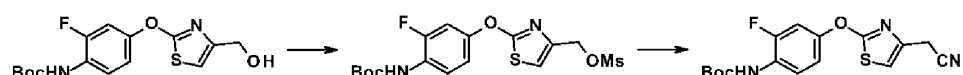
[0238] 2-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (919 mg, 2.40 mmol) のジクロロメタン (12 mL) 溶液に、氷冷下、水素化ジイソブチルアルミニウム (1 mol/Lトルエン溶液, 9.5 mL, 9.5 mmol) を5分間かけて滴下し、同温度にて10分間攪拌した。反応液を室温に昇温し、40分間攪拌した後、0℃に冷却し、飽和ロッシェル塩水溶液、水を順次加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し

、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）にて精製し、減圧下60℃にて乾燥させることで、標記化合物（595 mg, 1.75 mmol, 収率72.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 2.20 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.58 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.65–6.79 (2H, m), 7.01–7.14 (2H, m), 8.13 (1H, s). MS m/z : 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例G7] (4-{[4-(シアノメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}-2-フルオロフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

[0239] [化59]



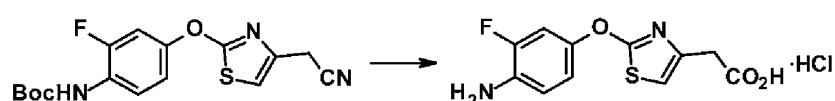
[0240] (2-フルオロ-4-{[4-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル（595 mg, 1.75 mmol）のジクロロメタン（17 mL）溶液に、トリエチルアミン（0.315 mL, 2.27 mmol）、メタンスルホニルクロリド（0.260 mg, 2.27 mmol）を加え、室温にて16時間攪拌した。さらに、反応液にトリエチルアミン（0.0484 mL, 0.349 mmol）、メタンスルホニルクロリド（0.040 mg, 0.35 mmol）を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下濃縮し、次の反応にそのまま用いた。得られた残留物（805 mg）のジメチルスルホキシド（17 mL）溶液にシアン化カリウム（350 mg, 5.38 mmol）を加え、室温にて1.5時間、50℃にて2時間攪拌した。反応液を放冷後、水を加えた。酢酸エチル（×2）で抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）にて精製した。減圧下60℃にて乾燥させることで標記化合物（527 mg, 1.51 mmol）を得た。

, 収率86.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 3.73 (2H, s), 6.55–6.76 (1H, m), 6.83 (1H, s), 6.98–7.14 (2H, m), 8.07–8.23 (1H, m). MS m/z : 294 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$.

[参考例G8] [2-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-1,3-チアゾール-4-イル]酢酸塩酸塩

[0241] [化60]



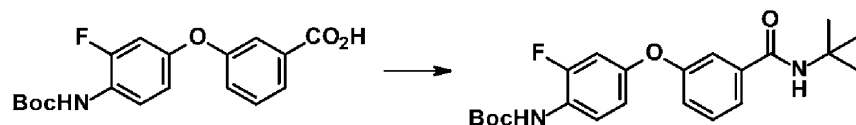
[0242] (4-{[4-(シアノメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}-2-フルオロフェニル)カルバミン酸 *tert*-ブチル(398 mg, 1.14 mmol) のエタノール (5.68 mL)、水 (1.42 mL) 懸濁液に、4 mol/L 水酸化カリウム水溶液 (1.42 mL, 5.68 mmol) を加え、90°C にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残留物を水で希釈し、ジエチルエーテルにて洗浄した。氷冷下、水層を1 mol/L 塩酸 (5.70 mL, 5.70 mmol) にて中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下濃縮した。得られた残留物のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、室温にて4 mol/L 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 (4 mL, 16 mmol) を滴下し、反応混合物を50°C にて2時間攪拌した。反応混合物をヘキサンにて希釈し、固体をろ取、得られた固体をヘキサンで洗浄後、減圧乾燥し、標記化合物 (320 mg, 1.05 mmol, 収率92.2%) を得た。

MS m/z : 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例H1] {4-[3-(*tert*-ブチルカルバモイル)フェノキシ]-2-フルオロフェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチル

[0243]

[化61]



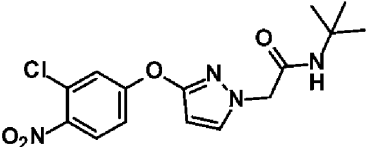
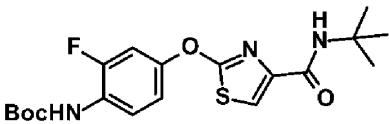
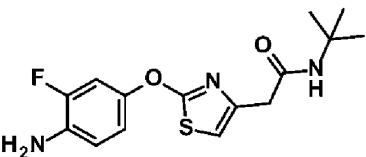
[0244] 3-{4-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}安息香酸 (600 mg, 1.73 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1*H*-1,2,3-トリアゾロ[4,5-*b*]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート (852 mg, 2.24 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (0.44 mL, 2.6 mmol) および *tert*-ブチルアミン (0.272 mL, 2.59 mmol) の*N,N*-ジメチルホルムアミド (6.9 mL) 溶液を室温にて一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水および飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物を、酢酸エチル/ヘキサン (1:2) 混合溶媒にて希釈、シリカゲルパッドに通し、同溶媒にて溶出した。溶出液を減圧濃縮し、標記化合物 (685 mg, 1.70 mmol, 収率98.5%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.53 (9H, s), 5.89 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.74-6.81 (2H, m), 7.06-7.11 (1H, m), 7.33-7.44 (3H, m), 8.01 (1H, s).

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0245]

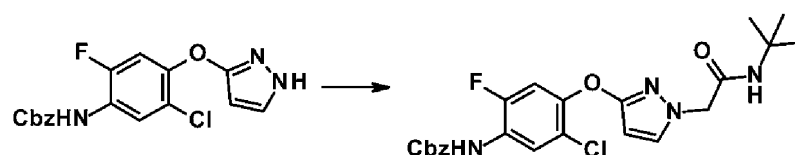
[表11]

参考例	化合物	中間体
H2	N-tert-ブチル-2-[3-(3-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (9H, s), 4.61 (2H, s), 6.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z: 353 [M+H]⁺.	参考例 G5
H3	(4-[[4-(tert-ブチルカルバモイル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ]-2-フルオロフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 1.54 (9H, s), 6.70 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.03-7.09 (2H, m), 7.58 (1H, s), 8.10-8.22 (1H, m).	参考例 G3
H4	2-[2-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-1,3-チアゾール-4-イル]-N-tert-ブチルアセトアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (9H, s), 3.42 (2H, s), 3.76 (2H, s), 6.44-6.56 (2H, m), 6.74-6.82 (1H, m), 6.86-6.93 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz). MS m/z: 324 [M+H]⁺.	参考例 G8

[0246] [参考例H5] [4-({1-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]-1H-ピラゾール-3-イル} オキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル]カルバミン酸ベンジル

[0247]

[化62]



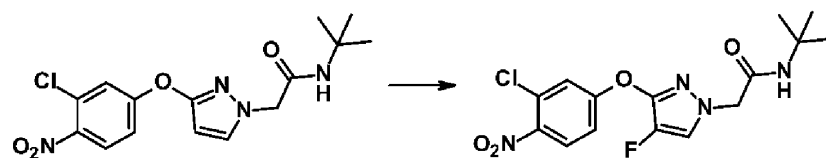
[0248] {5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]フェニル}カルバミン酸ベンジル(5.94 g, 16.4 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (32 mL) 溶液に、氷冷下、炭酸カリウム (3.4 g, 25 mmol)、N-tert-ブチル-2-クロロアセトアミド (2.95 g, 19.7 mmol) を加え、室温で1時間、50℃で2時間攪拌した。さらに、N-tert-ブチル-2-クロロアセトアミド (246 mg, 1.64 mmol)、炭酸カリウム (340 mg, 2.46 mmol) を追加し、50℃で1.5時間攪拌した。再びN-tert-ブチル-2-クロロアセトアミド (120 mg, 0.802 mmol)、炭酸カリウム (170 mg, 1.23 mmol) を追加し、50℃で1.5時間攪拌した。反応液を氷冷し、酢酸エチルで薄め、水を加えて抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過した後減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (3.06 g, 6.44 mmol, 収率39.2%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (9H, s), 4.53 (2H, s), 5.23 (2H, s), 5.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.07 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.34–7.45 (5H, m), 8.28 (1H, br s). MS m/z: 475 [M+H]⁺.

[参考例I1] N-tert-ブチル-2-[3-(3-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド

[0249]

[化63]



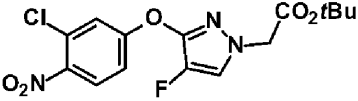
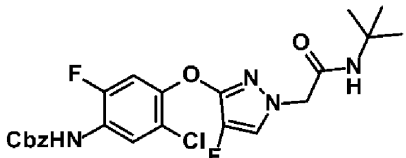
[0250] N-tert-ブチル-2-[3-(3-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド (260 mg, 0.737 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 溶液に、N-フルオロ-N'-(クロロメチル)トリエチレンジアミン ビス(テトラフルオロボラート) (784 mg, 2.21 mmol) を加え、60℃にて7.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルで薄め、水、飽和重曹水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、ろ過した後、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (65 mg, 0.18 mmol, 収率24%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (9H, s), 4.53 (2H, s), 5.74 (1H, br s), 7.13 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z: 371 [M+H]⁺.

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

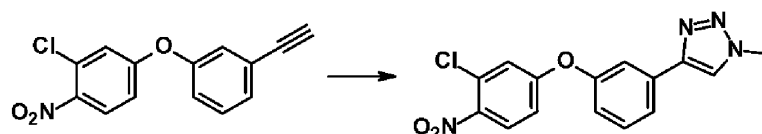
[0251]

[表12]

参考例	化合物	中間体
I2	[3-(3-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸 tert-ブチル  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 4.64 (2H, s), 7.10-7.16 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.43 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.98 (1H, d, J = 9.2 Hz).	参考例 G4
I3	[4-({1-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル]カルバミン酸ベンジル  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (9H, s), 4.42-4.49 (2H, m), 5.23 (2H, s), 5.80-5.85 (1H, m), 6.82-6.86 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.33-7.44 (6H, m), 8.31 (1H, br s). MS m/z: 493 [M+H]⁺.	参考例 H5

[0252] [参考例J1] 4-[3-(3-クロロ-4-ニトロフェノキシ)フェニル]-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール

[0253] [化64]



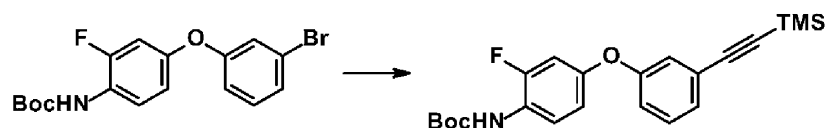
[0254] 2-クロロ-4-(3-エチニルフェノキシ)-1-ニトロベンゼン (700 mg, 2.56 mmol) のアセトニトリル (13 mL) 溶液に、アジ化ナトリウム (333 mg, 5.12 mmol)、ヨードメタン (0.287 mL, 4.60 mmol)、ヨウ化銅(I) (487 mg, 2.56 mmol)

l) を順次加え、室温にて2時間、45℃にて4時間攪拌後、室温で6日間放置した。反応液を酢酸エチル、水にて希釈、セライトろ過後、ろ液を酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール）にて精製し、標記化合物（547 mg, 1.65 mmol, 収率64.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.17 (3H, s), 6.97 (1H, dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.47–7.53 (1H, m), 7.59–7.61 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J = 9.2$ Hz). MS m/z : 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例J2] (2-フルオロ-4-{3-[(トリメチルシリル)エチニル]フェノキシ}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

[0255] [化65]

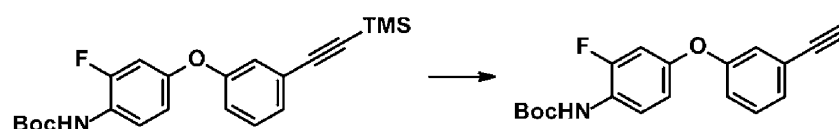


[0256] [4-(3-ブロモフェノキシ)-2-フルオロフェニル]カルバミン酸tert-ブチル (1.16 g, 3.03 mmol) のトリエチルアミン (6 mL) 溶液に、トリメチルシリルアセチレン (0.63 mL, 4.6 mmol)、ヨウ化銅(I) (58 mg, 0.30 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (213 mg, 0.303 mmol) を加え、窒素雰囲気下、90℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルにて希釈、不溶物をろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）にて精製し、標記化合物 (649 mg, 1.62 mmol, 収率53.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.24 (9H, s), 1.53 (9H, s), 6.58 (1H, br s), 6.74–6.81 (2H, m), 6.94–6.98 (1H, m), 7.03–7.05 (1H, m), 7.18–7.27 (2H, m), 8.00 (1H, br s).

[参考例J3] [4-(3-エチニルフェノキシ)-2-フルオロフェニル]カルバミン酸tert-ブチル

[0257] [化66]

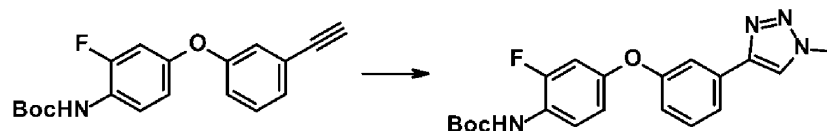


[0258] (2-フルオロ-4-{3-[(トリメチルシリル)エチニル]フェノキシ}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (648 mg, 1.62 mmol) のジクロロメタン (5 mL)、メタノール (5 mL) 溶液に、炭酸カリウム (112 mg, 0.810 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチル、水を加え抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (471 mg, 1.44 mmol, 収率88.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.59 (1H, br s), 6.74–6.83 (2H, m), 6.96–7.01 (1H, m), 7.06–7.09 (1H, m), 7.20–7.32 (3H, m), 8.01 (1H, br s).

[参考例J4] {2-フルオロ-4-[3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェノキシ]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル

[0259] [化67]



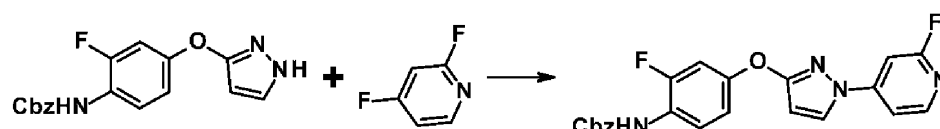
[0260] [4-(3-エチニルフェノキシ)-2-フルオロフェニル]カルバミン酸tert-ブチル (150 mg, 0.458 mmol) のメタノール (6 mL)、水 (2.5 mL) 懸濁液に、アジ

化ナトリウム (60 mg, 0.92 mmol)、ヨードメタン (0.051 mL, 0.82 mmol)、炭酸カリウム (95 mg, 0.69 mmol)、硫酸銅(II)五水和物 (23 mg, 0.092 mmol)、L-アスコルビン酸ナトリウム (36 mg, 0.18 mmol)、ピリジン (0.018 mL, 0.22 mmol) を加え室温で4日間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈、水、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精製し、標記化合物 (33 mg, 0.086 mmol, 収率19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 4.14 (3H, s), 6.59 (1H, br s), 6.78-6.86 (2H, m), 6.94-6.98 (1H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.00 (1H, br s).

[参考例K1] (2-フルオロ-4-{[1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}フェニル)カルバミン酸ベンジル

[0261] [化68]

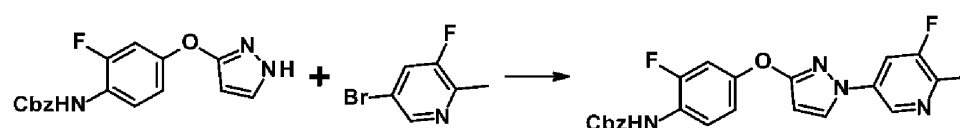


[0262] [2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-3-イルオキシ)フェニル]カルバミン酸ベンジル (839 mg, 2.56 mmol) および2,4-ジフルオロピリジン (365 mg, 3.17 mmol) のジメチルスルホキシド (13 mL) 溶液に、室温にて炭酸セシウム (2.11 g, 6.48 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて希釈した。不溶物をろ別し、酢酸エチルを用いて溶出した。溶出液を水および飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過した後に減圧濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (924 mg, 2.19 mmol, 収率85.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.23 (2H, s), 6.12 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.85 (1H, br s), 7.00–7.07 (2H, m), 7.13–7.18 (1H, m), 7.34–7.44 (6H, m), 7.92 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.10 (1H, br s), 8.22 (1H, d, $J = 6.1$ Hz). MS m/z : 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例K2] (2-フルオロ-4-{[1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}フェニル)カルバミン酸 ベンジル

[0263] [化69]



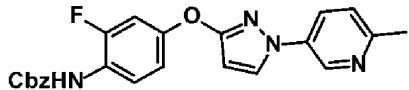
[0264] [2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-3-イルオキシ)フェニル]カルバミン酸ベンジル (201 mg, 1.63 mmol)、ヨウ化銅(I) (62.8 mg, 0.330 mmol)、5-ブromo-3-フルオロ2-メチルピリジン (178 mg, 0.936 mmol)、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.096 mL, 0.61 mmol) および炭酸カリウム (230 mg, 2.21 mmol) のトルエン (6.0 mL) 懸濁液を、100°Cの油浴上にて一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて希釈し、シリカゲルパッドおよびセライトパッドを通し、酢酸エチルを用いて溶出した。溶出液を減圧濃縮して得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (86.0 mg, 0.197 mmol, 収率32.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 5.23 (2H, s), 6.06 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.82 (1H, br s), 6.96–7.06 (2H, m), 7.32–7.46 (5H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.07 (1H, br s), 8.59 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

同様の方法により対応するブromo体から以下の化合物を合成した。

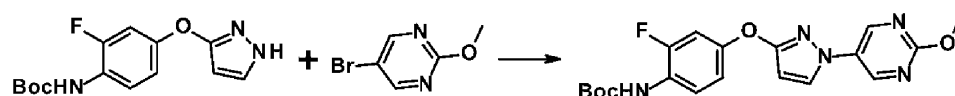
[0265]

[表13]

参考例	化合物	プロモ体
K3	(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}フェニル)カルバミン酸 ベンジル  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.59 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.04 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.81 (1H, br s), 6.94-7.05 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32-7.45 (5H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.06 (1H, br s), 8.78 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS m/z: 419 [M+H]⁺.	5-ブromo-2-メチルピリジン

[0266] [参考例K4] (2-フルオロ-4-{[1-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

[0267] [化70]



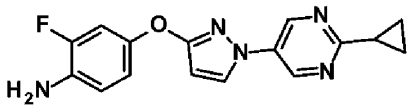
[0268] [2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-3-イルオキシ)フェニル]カルバミン酸 tert-ブチル(193 mg, 0.657 mmol)、5-ブromo-2-メトキシピリミジン (188 mg, 0.993 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (72.8 mg, 0.706 mmol)、ヨウ化銅(I) (64.4 mg, 0.338 mmol)、炭酸カリウム (267 mg, 1.93 mmol) のジメチルスルホキシド (3 mL) 溶液を、窒素雰囲気下80℃にて6時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、減圧下60℃にて乾燥させることで標記化合物 (48.2 mg、0.120 mmol、収率18.3%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 4.07 (3H, s), 6.02-6.07 (1H, m), 6.57

-6.66 (1H, m), 6.94-7.06 (2H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 8.04 (1H, br s), 8.80 (2H, s). MS m/z: 402 [M+H]⁺.

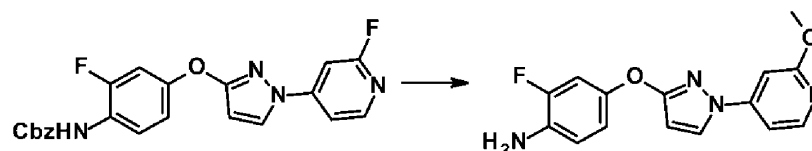
同様の方法により対応するブロモ体から以下の化合物を合成した。

[0269] [表14]

参考例	化合物	ブロモ体
K5	4-[[1-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ]-2-フルオロアニリン  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.03-1.21 (4H, m), 2.25-2.37 (1H, m), 3.65 (2H, br s), 6.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.74-6.80 (1H, m), 6.83-6.89 (1H, m), 6.96 (1H, dd, J = 11.6, 3.1 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.85 (2H, s). MS m/z: 312 [M+H]⁺.	5-ブロモ-2-シクロプロピルピリミジン

[0270] [参考例K6] 2-フルオロ-4-[[1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ]アニリン

[0271] [化71]



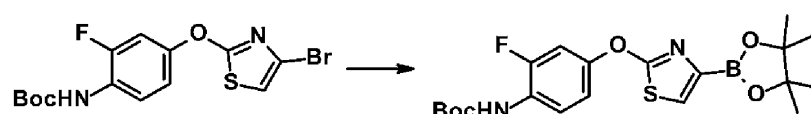
[0272] (2-フルオロ-4-[[1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}フェニル)カルバミン酸ベンジル(304 mg, 0.719 mmol) のメタノール (3 mL)、テトラヒドロフラン (3 mL) 混合溶液に、室温にて28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (0.425 mL, 2.16 mmol) を加え、同温度にて一晩攪拌した。反応混合物にヒドラジン-水和物 (0.4 mL, 8 mmol) を室温にて加え、同温度にて一晩攪拌した。反応混合物に1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL) を室温にて加え、70℃にて9時間攪拌した。反応混合物を室温に

戻した後に、1 mol/L 塩酸を加えてpHを8-9に調整し、水を加えて希釈、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過した後に減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）にて精製し、標記化合物（165 mg, 0.548 mmol, 収率76.3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.65 (2H, s), 3.97 (3H, s), 5.99 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.74-6.80 (1H, m), 6.84-6.89 (1H, m), 6.93-6.99 (2H, m), 7.16 (1H, dd, $J = 5.8, 2.1$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 5.5$ Hz). MS m/z : 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例L1] (2-フルオロ-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)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

[0273] [化72]



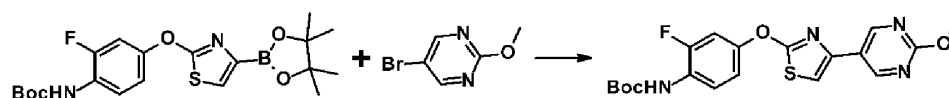
[0274] {4-[4-(4-ブロモ-1,3-チアゾール-2-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル}カルバミン酸 tert-ブチル (3.10, 7.96 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (650 mg, 0.796 mmol)、酢酸カリウム (2.36 g, 24.1 mmol) およびビス(ピナコラト)ジボロン (2.44 g, 9.61 mmol) の1,4-ジオキサン (60 mL) 懸濁液を90℃にて6時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて希釈し、セライトろ過を行い、酢酸エチルを用いて溶出した。溶出液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）にて精製した。粗精製物にヘキサンを加えてスラリーとし、静置後デカンテーションによりヘキサンを分離、固体を減圧乾燥して標記化合物 (2.47 g, 5.65 mmol,

収率71.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (12H, s), 1.53 (9H, s), 6.65 (1H, s), 6.99–7.10 (2H, m), 7.50 (1H, s), 8.09 (1H, s).

[参考例L2] (2-フルオロ-4-{[4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

[0275] [化73]



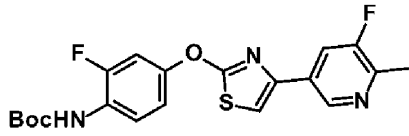
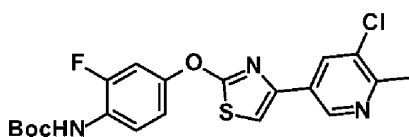
[0276] (2-フルオロ-4-{[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル(400 mg, 0.917 mmol)、5-ブromo-2-メトキシピリミジン (209 mg, 1.10 mmol)、炭酸セシウム (907 mg, 2.78 mmol) および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (75.4 mg, 0.0923 mmol) の水(0.50 mL)、1,2-ジメトキシエタン (10.0 mL) 懸濁液を、マイクロ波照射下120℃にて1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて希釈し、セライトろ過し、酢酸エチルを用いて溶出した。溶出液を減圧濃縮して得られた残留物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (314 mg, 0.750 mmol, 収率81.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 4.05 (3H, s), 6.70 (1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.09–7.20 (2H, m), 8.09–8.23 (1H, m), 8.90 (2H, s). MS m/z : 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

同様の方法により対応するブromo体から以下の化合物を合成した。

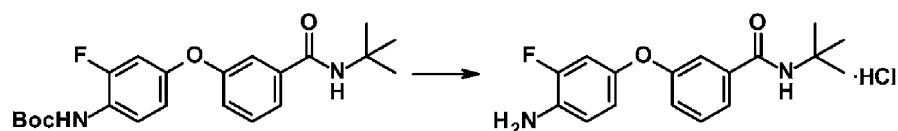
[0277]

[表15]

参考例	化合物	プロモ体
L3	(2-フルオロ-4-[[4-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 2.54 (3H, d, J = 3.1 Hz), 6.71 (1H, br s), 7.08 (1H, s), 7.09-7.20 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 8.09-8.22 (1H, m), 8.71 (1H, s). MS m/z: 420 [M+H]⁺.	5-プロモ-3-フルオロ-2-メチルピリジン
L4	(2-フルオロ-4-[[4-(5-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 2.64 (3H, s), 6.72 (1H, br s), 7.08 (1H, s), 7.10-7.19 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.10-8.23 (1H, m), 8.78 (1H, d, J = 2.5 Hz).	5-プロモ-3-クロロ-2-メチルピリジン

[0278] [参考例M1] 3-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-N-tert-ブチルベンズアミド塩酸塩

[0279] [化74]



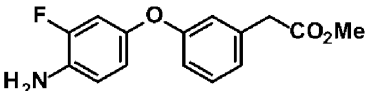
[0280] {4-[3-(tert-ブチルカルバモイル)フェノキシ]-2-フルオロフェニル}カルバミン酸 tert-ブチル(685 mg, 1.70 mmol) のエタノール (10 mL) 懸濁液に、

室温にて4 mol/L 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 (10 mL, 40 mmol) を加え、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残留物にトルエンおよびエタノールを加えた後に減圧濃縮して固化させた。得られた残留物にジエチルエーテルを加えてスラリーとし、ろ過後減圧乾燥し、粗精製の標記化合物 (純度86.0%, 619 mg, 1.57 mmol, 収率92.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 1.35 (9H, s), 6.74 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 6.90–7.29 (3H, m), 7.34–7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.79 (1H, s).

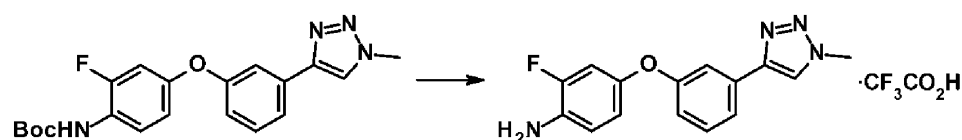
同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0281] [表16]

参考例	化合物	中間体
M2	[3-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)フェニル]酢酸メチル塩酸塩  $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ: 3.61 (3H, s), 3.70 (2H, s), 6.77–6.85 (1H, m), 6.87–7.09 (4H, m), 7.16–7.40 (2H, m). MS m/z: 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	参考例 C5

[0282] [参考例M3] 2-フルオロ-4-[3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェノキシ]アニリントリフルオロ酢酸塩

[0283] [化75]



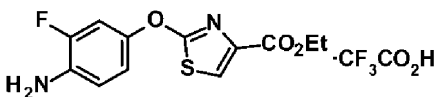
[0284] {2-フルオロ-4-[3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェノキシ]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル (33 mg, 0.086 mmol) のジクロロメタン

(1.5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL, 7 mmol) を滴下し、室温にて 1.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (純度 92%, 37 mg, 定量的) を得た。粗精製のまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.17 (3H, s), 6.69–6.86 (3H, m), 6.94–6.99 (1H, m), 7.31–7.34 (1H, m), 7.36–7.41 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.74 (1H, s).

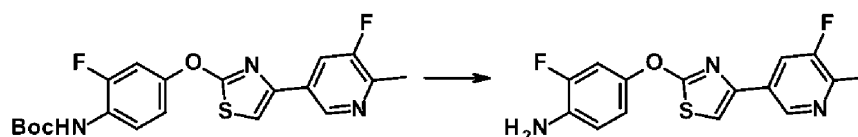
類似した方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0285] [表17]

参考例	化合物	中間体
M4	2-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-1,3-チアゾール-4-カルボ ン酸エチル  MS m/z: 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	参考例 C11

[0286] [参考例M5] 2-フルオロ-4-{{[4-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}アニリン

[0287] [化76]



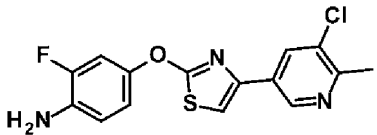
[0288] (2-フルオロ-4-{{[4-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (279 mg, 0.666 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残留物に飽和重曹水を加えてクエンチし、ジクロロメタンを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過した後に減圧濃縮して得られ

た残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）にて精製し標記化合物（189 mg, 0.591 mmol, 収率88.8%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (3H, d, $J = 2.5$ Hz), 3.78 (2H, br s), 6.81 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 6.95–6.99 (1H, m), 7.03–7.09 (2H, m), 7.71–7.77 (1H, m), 8.72 (1H, t, $J = 1.5$ Hz). MS m/z : 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

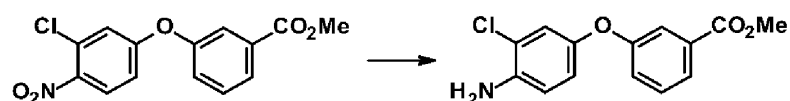
同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0289] [表18]

参考例	化合物	中間体
M6	2-フルオロ-4-([4-(5-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ)アニリン  $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 2.64 (3H, s), 3.79 (2H, br s), 6.78–6.85 (1H, m), 6.95–6.98 (1H, m), 7.03–7.09 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.79 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).	参考例 L4

[0290] [参考例N1] 3-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)安息香酸メチル

[0291] [化77]



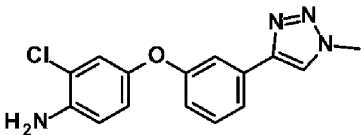
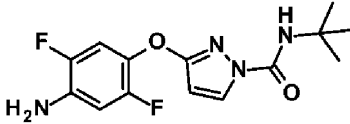
[0292] 3-(3-クロロ-4-ニトロフェノキシ)安息香酸メチル(6.59 g, 21.4 mmol) および鉄粉(4.78 g, 85.7 mmol)のエタノール(36 mL)、水(30 mL)、テトラヒドロフラン(54 mL)混合物に、90℃にて攪拌しながら、塩化アンモニウム(119 mg, 2.23 mmol)を加え、90℃にて3時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドおよびアミノシリカゲルパッドに通し、エタノールを用いて溶出した。溶出液を減圧濃縮し、得られた残留物に酢酸エチルを加えて希釈し、シ

リカゲルパッドを通し、酢酸エチルを用いて溶出した。溶出液を減圧濃縮し、粗精製の標記化合物（純度 95%, 6.26 g, 21.4 mmol, 定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.89 (3H, s), 3.97 (2H, br s), 6.74–6.85 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.13–7.16 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.54–7.58 (1H, m), 7.71–7.74 (1H, m). MS m/z : 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

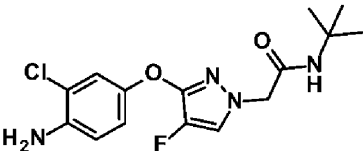
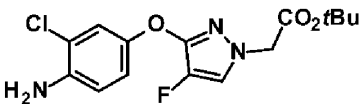
同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0293] [表19-1]

参考例	化合物	中間体
N2	2-クロロ-4-[3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェノキシ]アニリン  $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 3.95 (2H, br s), 4.14 (3H, s), 6.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.33–7.40 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.71 (1H, s). MS m/z: 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	参考例 J1
N3	3-(4-アミノ-2,5-ジフルオロフェノキシ)-N-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 1.46 (9H, s), 3.77 (2H, br s), 5.84 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.56–6.65 (1H, m), 6.75 (1H, br s), 6.91–7.01 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS m/z: 212 $[\text{M-CONHtBu}+\text{H}]^+$.	参考例 F3

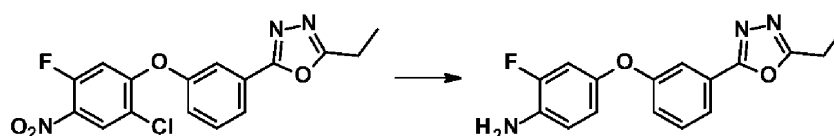
[0294]

[表19-2]

参考例	化合物	中間体
N4	2-[3-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル]-N-tert-ブチルアセトアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (9H, s), 3.92 (2H, s), 4.45 (2H, br s), 5.93 (1H, br s), 6.69-6.76 (1H, m), 6.87-6.94 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.30-7.35 (1H, m). MS m/z: 341 [M+H]⁺.	参考例 I1
N5	[3-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸 tert-ブチル  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 3.89 (2H, br s), 4.58 (2H, s), 6.69-6.75 (1H, m), 6.89-6.94 (1H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m). MS m/z: 342 [M+H]⁺.	参考例 I2

[0295] [参考例N6] 4-[3-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]-2-フルオロアニリン

[0296] [化78]



[0297] 2-[3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)フェニル]-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール (441 mg, 1.21 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素(M)Wet (100 mg, 1.88 mmol) およびトリエチルアミン (498 μL, 6.06 mmol) を加えた。常圧の水素雰囲気下、50℃で5時間攪拌した後

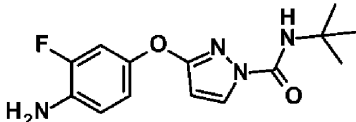
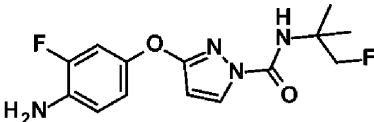
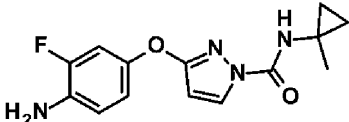
、セライトろ過にて触媒を除去した。ろ液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して、標記化合物（292 mg, 0.976 mmol, 収率 80.5%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.95 (2H, q, $J = 7.7$ Hz), 3.66 (2H, br s), 6.71 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 6.76–6.82 (2H, m), 7.09–7.12 (1H, m), 7.43 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.56–7.59 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J = 8.2$ Hz). MS m/z : 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

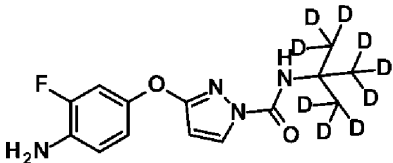
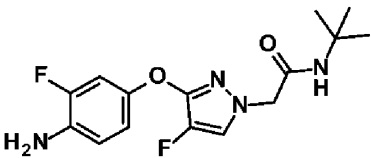
[0298]

[表20-1]

参考例	化合物	中間体
N7	3-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-N-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 3.65 (2H, br s), 5.84 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.73-6.83 (3H, m), 6.88 (1H, dd, J = 11.5, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 3.0 Hz). MS m/z: 293 [M+H]⁺.	参考例 F1
N8	3-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-N-(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (6H, d, J = 1.8 Hz), 3.66 (2H, br s), 4.51 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.86 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.73-6.82 (2H, m), 6.84-6.92 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 3.0 Hz). MS m/z: 311 [M+H]⁺.	参考例 F5
N9	3-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-N-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68-0.77 (2H, m), 0.85-0.98 (2H, m), 1.47 (3H, s), 3.59-3.78 (2H, m), 5.89 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.74-6.85 (2H, m), 6.87-6.94 (1H, m), 7.13 (1H, br s), 8.09 (1H, d, J = 3.0 Hz). MS m/z: 194 [M-C₅H₈NO+H]⁺.	参考例 F6

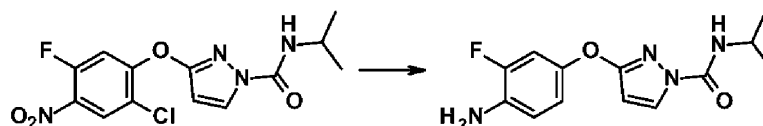
[0299]

[表20-2]

参考例	化合物	中間体
N10	3-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-N-[2-(²H₃)メチル(²H₆)プロパン-2-イル]-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.66 (2H, br s), 5.84 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.73-6.84 (3H, m), 6.86-6.91 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 3.0 Hz). MS m/z: 302 [M+H]⁺.	参考例 F7
N11	2-[3-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル]-N-tert-ブチルアセトアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (9H, s), 3.60 (2H, br s), 4.45 (2H, s), 5.94 (1H, br s), 6.70-6.80 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J = 11.5, 2.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 4.3 Hz). MS m/z: 325 [M+H]⁺.	参考例 I3

[0300] [参考例N12] 3-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-N-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

[0301] [化79]

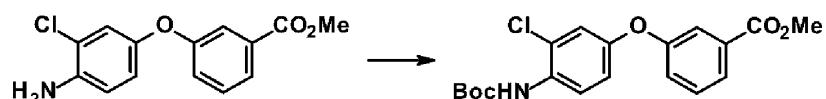


[0302] 3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-N-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (157 mg, 0.458 mmol) のエタノール (5 mL)、

テトラヒドロフラン (5 mL) 混合溶液に、10%パラジウムカーボン粉末 (含水晶) Kタイプ (エヌイーケムキャット) (60 mg) を加え、常圧の水素雰囲気下、室温にて激しく 1 時間攪拌した。10%パラジウムカーボン粉末 (含水晶) Kタイプ (エヌイーケムキャット) (40 mg) を追加し、常圧の水素雰囲気下、45℃で10時間攪拌した。さらに10%パラジウムカーボン粉末 (含水晶) Kタイプ (エヌイーケムキャット) (40 mg) を追加し、常圧の水素雰囲気下、45℃で2.5時間攪拌した。反応液をろ過後減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後減圧下濃縮、残留物にエタノール (3 mL)、テトラヒドロフラン (3 mL)、10%パラジウムカーボン粉末 (含水晶) Kタイプ (エヌイーケムキャット) (60 mg) を加え、常圧の水素雰囲気下、45℃で7時間攪拌した。さらに10%パラジウムカーボン粉末 (含水晶) Kタイプ (エヌイーケムキャット) (40 mg) を追加し、常圧の水素雰囲気下、45℃で3.5時間攪拌した。反応液をろ過した後、エタノールにて洗浄した。母液を減圧下濃縮後、ジクロロメタンにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過した後減圧下濃縮し、残留物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (76 mg, 0.27 mmol, 収率60%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.66 (2H, br s), 4.04-4.14 (1H, m), 5.86 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.64-6.71 (1H, m), 6.73-6.82 (2H, m), 6.89 (1H, dd, J = 11.5, 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 3.0 Hz). MS m/z: 279 [M+H]⁺.

[参考例01] 3-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-クロロフェノキシ}安息香酸メチル

[0303] [化80]

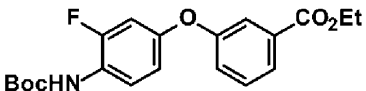


[0304] 3-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)安息香酸メチル(純度97%, 13.9 g, 48.7 mmol) および二炭酸ジ-tert-ブチル (22.0 g, 101 mmol) の混合物を、50℃にて5時間、90℃にて3時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) および、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (9.87 g, 26.1 mmol, 収率53.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 3.88 (3H, s), 6.88-6.93 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 7.73-7.79 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

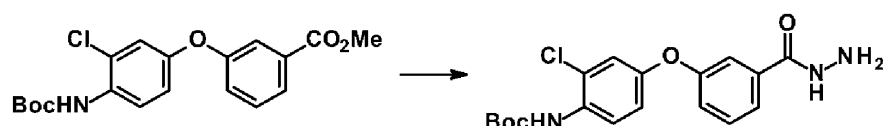
同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0305] [表21]

参考例	化合物	中間体
02	3-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}安息香酸エチル  $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 1.38 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.53 (9H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 6.60 (1H, br s), 6.73-6.83 (2H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.40 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.62-7.66 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.94-8.11 (1H, m). MS m/z 320 [M-tBu+H]$^+$.	参考例 C4

[0306] [参考例03] {2-クロロ-4-[3-(ヒドラジニルカルボニル)フェノキシ]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル

[0307] [化81]

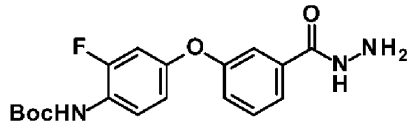


[0308] 3-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-クロロフェノキシ}安息香酸メチル (2.81 g, 7.44 mmol) のエタノール (24.8 mL) 懸濁液に、室温にてヒドラジーン水和物 (1.8 mL, 37 mmol) を加え、加熱還流下14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (2.53 g, 6.69 mmol, 収率90.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 4.08 (2H, s), 6.85-7.16 (4H, m), 7.30-7.49 (4H, m), 8.13 (1H, d, $J = 9.1$ Hz). MS m/z : 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

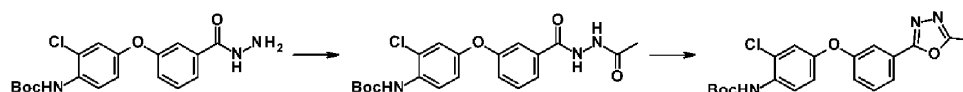
同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0309] [表22]

参考例	化合物	中間体
04	{2-フルオロ-4-[3-(ヒドラジニルカルボニル)フェノキシ]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル  $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 1.53 (9H, s), 4.08 (2H, br s), 6.61 (1H, br s), 6.75-6.84 (2H, m), 7.08-7.48 (5H, m), 7.94-8.11 (1H, m). MS m/z 306 $[\text{M}+\text{tBu}+\text{H}]^+$.	参考例 02

[0310] [参考例05] {2-クロロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル

[0311] [化82]



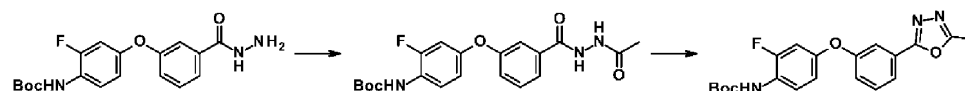
[0312] {2-クロロ-4-[3-(ヒドラジニルカルボニル)フェノキシ]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル (506 mg, 1.34 mmol) およびトリエチルアミン (0.28 mL, 2

.0 mmol) のジクロロメタン (14 mL) 溶液に、0℃にて塩化アセチル (0.128 mL, 1.81 mmol) を滴下し、0℃にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えてクエンチし、水にて希釈後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧濃縮した。得られた残留物に、p-トルエンスルホンクロリド (0.33 g, 1.7 mmol), トリエチルアミン (0.28 mL, 2.0 mmol) およびジクロロメタン (6.7 mL) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (289 mg, 0.718 mmol, 収率53.6%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 2.61 (3H, s), 6.87–7.01 (2H, m), 7.05–7.17 (2H, m), 7.46 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.56–7.60 (1H, m), 7.75–7.81 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z: 402 [M+H]⁺.

[参考例06] {2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル

[0313] [化83]



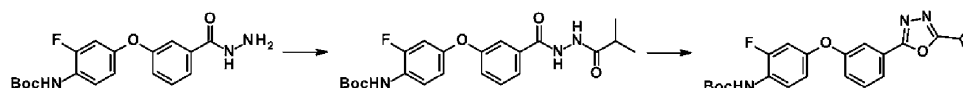
[0314] {2-フルオロ-4-[3-(ヒドラジニルカルボニル)フェノキシ]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル (15.8 g, 43.6 mmol) のジクロロメタン (145 mL) 懸濁液に、室温にて無水酢酸 (4.33 mL, 45.8 mmol) を滴下し、反応混合物を室温にて5時間攪拌した。反応混合物を水にて希釈し、有機層と水層を分離後、水層をジクロロメタン/メタノール (9:1) 混合溶媒で抽出した。有機層を併せて無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、アミノシリカゲルパッドに通し、同混合溶媒を用いて溶出、溶出液を減圧濃縮した。得られた粗精製の(4-{3-[(2-アセチルヒドラジニル)カルボニル]フェノキシ}-2-フルオロフェニル)カルバミ

ン酸 *tert*-ブチル(17.1 g) にトリエチルアミン (12 mL, 87 mmol)、*p*-トルエンスルホニルクロリド (12.5 g, 65.4 mmol) およびジクロロメタン (220 mL) を加え、反応溶液を室温にて一晩攪拌した。反応混合物を水にて希釈し、有機層と水層を分離後、水層を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後、アミノシリカゲルパッドに通し、ジクロロメタンを用いて溶出した。溶出液を減圧濃縮して得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (14.9 g, 38.8 mmol, 収率88.9%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 2.61 (3H, s), 6.62 (1H, br s), 6.78-6.87 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.57-7.61 (1H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 7.96-8.13 (1H, m). MS m/z 386 [M+H]⁺.

[参考例07] (2-フルオロ-4-{3-[5-(プロパン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェノキシ}フェニル)カルバミン酸 *tert*-ブチル

[0315] [化84]



[0316] {2-フルオロ-4-[3-(ヒドラジニルカルボニル)フェノキシ]フェニル}カルバミン酸 *tert*-ブチル (318 mg, 0.881 mmol)、トリエチルアミン (0.244 mL, 1.76 mmol) のジクロロメタン (9 mL) 溶液に、氷冷下イソブチリルクロリド (0.139 mL, 1.32 mmol) を加え、同温度にて1.5時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、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させ、ろ過後、減圧下濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解させ、トリエチルアミン (0.366 mL, 2.64 mmol)、*p*-トルエンスルホニルクロリド (250 mg, 1.31 mmol) を加え、室温にて17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン)、アミ

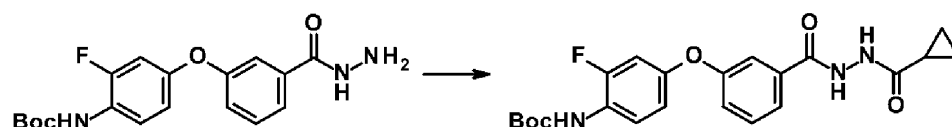
ノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）にて精製した。減圧下60℃にて乾燥させることで標記化合物（196 mg, 0.474 mmol, 収率53.8%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (6H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.53 (9H, s), 3.21-3.33 (1H, m), 6.61 (1H, br s), 6.77-6.87 (2H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 7.97-8.11 (1H, m).

MS m/z : 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例08] [4-(3-{[2-(シクロプロピルカルボニル)ヒドラジニル]カルボニル}フェノキシ)-2-フルオロフェニル]カルバミン酸tert-ブチル

[0317] [化85]



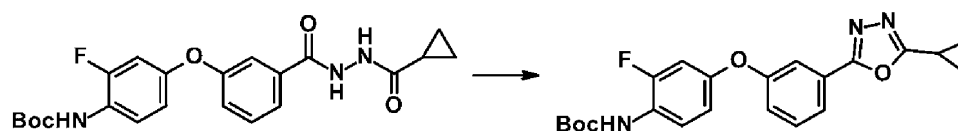
[0318] {2-フルオロ-4-[3-(ヒドラジニルカルボニル)フェノキシ]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル (800 mg, 2.21 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、0℃にてトリエチルアミン (614 μL , 4.43 mmol) とシクロプロパンカルボニルクロリド (239 μL , 2.66 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌した後、食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して、標記化合物 (452 mg, 1.05 mmol, 収率47.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86-0.91 (2H, m), 1.05-1.09 (2H, m), 1.50-1.55 (1H, m), 1.53 (9H, s), 6.60 (1H, br s), 6.76-6.81 (2H, m), 7.15 (1H, dd, $J = 7.3, 2.4$ Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.02 (1H, br s), 8.57-8.61 (1H, m), 8.85-8.81 (1H, m). MS m/z : 374 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$.

[参考例09] {4-[3-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェ

ノキシ]-2-フルオロフェニル}カルバミン酸tert-ブチル

[0319] [化86]

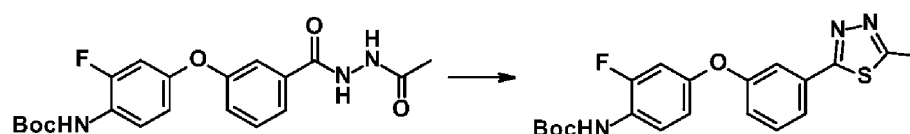


[0320] [4-(3-{[2-(シクロプロピルカルボニル)ヒドラジニル]カルボニル}フェノキシ)-2-フルオロフェニル]カルバミン酸 tert-ブチル (452 mg, 1.05 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、0℃にてトリエチルアミン (293 μ L, 2.11 mmol) とp-トルエンスルホニルクロリド (301 mg, 1.58 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈、食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 (382 mg, 0.928 mmol, 収率88.2%) を得た。

MS m/z: 412 [M+H]⁺.

[参考例010] {2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェノキシ]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル

[0321] [化87]



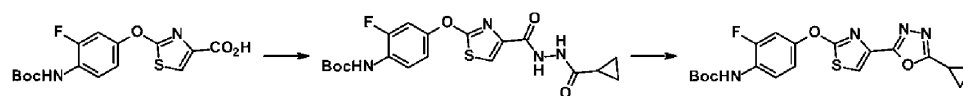
[0322] 参考例06で得られた、(4-{3-[(2-アセチルヒドラジニル)カルボニル]フェノキシ}-2-フルオロフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル(624 mg, 1.55 mmol) のトルエン (6.0 mL) 溶液に、室温にてローソン試薬 (770 mg, 1.90 mmol) を加え、反応混合物を100℃にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを

加えて希釈し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別後、減圧下にて溶媒を留去して得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）にて精製し、標記化合物（103 mg, 0.257 mmol, 収率16.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 2.82 (3H, s), 6.61 (1H, br s), 6.76–6.89 (2H, m), 7.04–7.12 (1H, m), 7.42 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.56–7.58 (1H, m), 7.62–7.66 (1H, m), 8.04 (1H, br s). MS m/z : 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例011] (4-{[4-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}-2-フルオロフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

[0323] [化88]



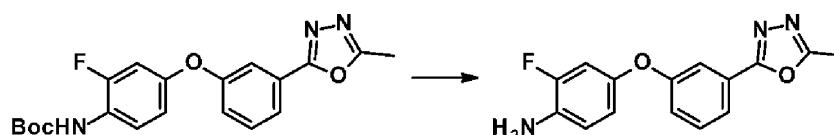
[0324] 2-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (902 mg, 2.55 mmol)、シクロプロパンカルボン酸ヒドラジド (386 mg, 3.86 mmol)、トリエチルアミン (1.1 mL, 7.6 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、室温にて1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート (1.45 g, 3.82 mmol) を加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加えて希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過し、減圧濃縮した。得られた残留物 (1.31 g)、トリエチルアミン (1.8 mL, 13 mmol)、p-トルエンスルホンクロリド (983 mg, 5.15 mmol) のクロロホルム (50 mL) 懸濁液を室温にて6時間攪拌した。さらに反応混合物にトリエチルアミン (1.1 mL, 7.6 mmol) およびp-トルエンスルホンクロリド (973 mg, 5.10 mmol) を室温にて加え、室温にて一晩攪拌した。反応

液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）にて精製した。減圧下60℃にて乾燥させることで、標記化合物（950 mg, 2.27 mmol, 収率89.2%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07–1.31 (4H, m), 1.54 (9H, s), 2.13–2.28 (1H, m), 6.65–6.78 (1H, m), 7.03–7.19 (2H, m), 7.55–7.69 (1H, m), 8.09–8.22 (1H, m).

[参考例P1] 2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリン

[0325] [化89]



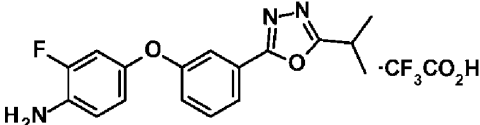
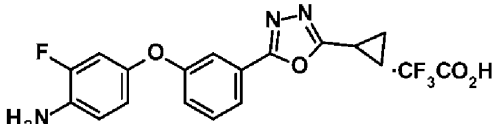
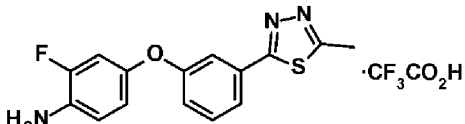
[0326] {2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル (6.71 g, 17.4 mmol) のジクロロメタン (80 mL) 溶液を水浴につけながら、トリフルオロ酢酸 (20 mL) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、ジクロロメタンを用いて共沸操作を行い、残留物 (15.0 g) を得た。得られた残留物の一部 (7.90 g) をジクロロメタンにて希釈し、氷冷下、0.2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和した。有機層と水層を分離後、水層をジクロロメタンにて抽出した。有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過後減圧濃縮して得られた残留物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン）にて精製し、得られた粗精製物をヘキサン/ジエチルエーテル混合溶媒で固化、減圧乾燥し標記化合物 (2.18 g, 7.63 mmol, 収率43.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.61 (3H, s), 3.66 (2H, br s), 6.68–6.84 (3H, m), 7.10–7.13 (1H, m), 7.43 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.53–7.57 (1H, m), 7.69–7.73 (1H, m).

.74 (1H, m). MS m/s 286 [M+H]⁺.

参考例P1の前半工程と同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0327] [表23]

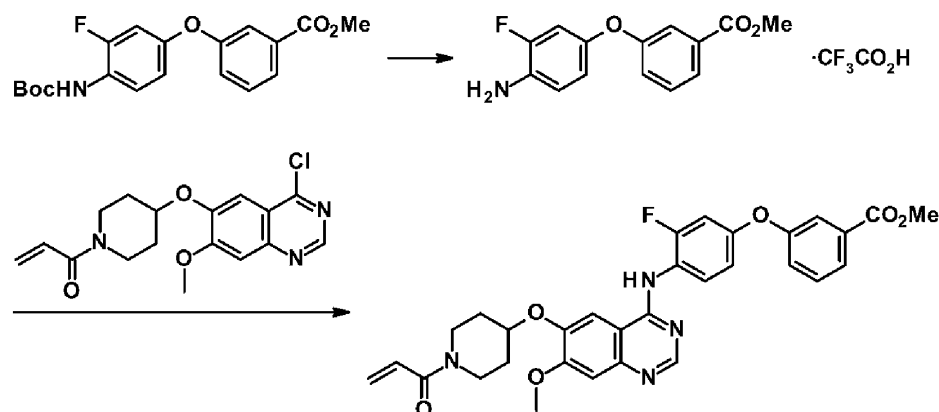
参考例	化合物	中間体
P2	2-フルオロ-4-[3-[5-(プロパン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェノキシ]アニリントリフルオロ酢酸塩 	参考例 07
P3	4-[3-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]-2-フルオロアニリントリフルオロ酢酸塩  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24-1.27 (4H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 6.71-6.75 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 6.88 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.3, 2.4 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.53-7.54 (1H, m), 7.70-7.67 (1H, m).	参考例 09
P4	2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリントリフルオロ酢酸塩 	参考例 010

[0328] [参考例Q1]

3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}安息香酸メチル

[0329]

[化90]



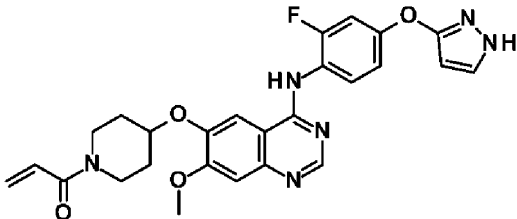
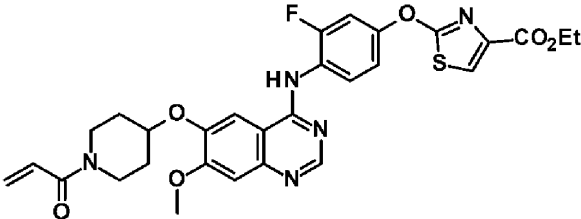
[0330] 3-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}安息香酸メチル (純度93%, 2.50 g, 6.40 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (5 mL) を加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残留物にトルエンを加えて共沸操作を行った。得られた残留物に2-プロパノール (40 mL) および1-{4-[(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン (2.11 g, 6.07 mmol) を加え、50℃にて3時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムにて希釈、アミノシリカゲルを加えて不溶物をろ過後、クロロホルム/メタノール (9:1) 混合溶媒を用いて溶出した。溶出液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精製し、標記化合物 (3.36 g, 5.86 mmol, 収率96.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88–2.11 (4H, m), 3.49–3.62 (1H, m), 3.67–3.77 (1H, m), 3.82–4.04 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.67–4.76 (1H, m), 5.72 (1H, dd, $J = 10.7, 1.8$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J = 17.1, 1.8$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J = 17.1, 10.7$ Hz), 6.84–6.94 (2H, m), 7.15–7.19 (1H, m), 7.21–7.33 (3H, m), 7.45 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.68–7.71 (1H, m), 7.8

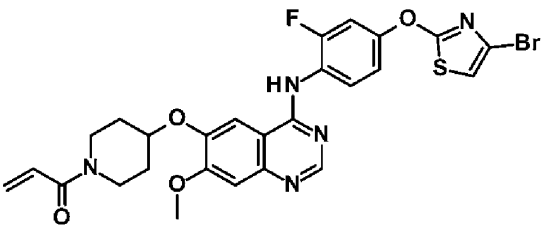
3 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.33-8.41 (1H, m), 8.68 (1H, s). MS m/z: 573 [M+H]⁺.

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0331] [表24-1]

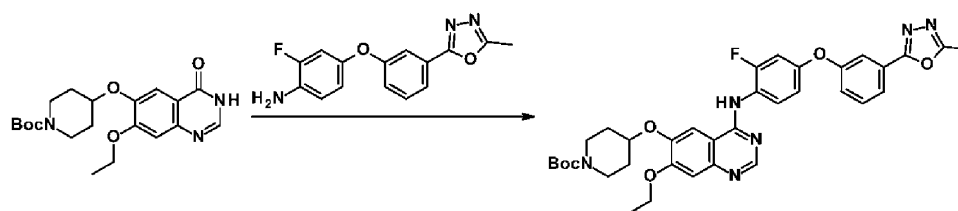
参考例	化合物	中間体
Q2	1-[4-({4-[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-3-イルオキシ)アニリノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}オキシ)ピペリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.67-1.79 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 3.81-3.91 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.69-4.78 (1H, m), 5.65 (1H, dd, J = 10.6, 2.4 Hz), 5.91-5.96 (1H, m), 6.08 (1H, dd, J = 16.7, 2.4 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 16.7, 10.6 Hz), 6.93-6.99 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.47 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.66 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.17 (1H, s), 12.26 (1H, br s). MS m/z: 505 [M+H]⁺.	参考例 D1
Q3	2-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.91-2.09 (4H, m), 3.51-3.62 (1H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 3.83-3.98 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.69-4.77 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.6, 1.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.17-7.29 (4H, m), 7.32 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.59 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.70 (1H, s). MS m/z: 594 [M+H]⁺.	参考例 C11

[0332] [表24-2]

参考例	化合物	中間体
Q4	1-{4-[(4-{4-[(4-ブromo-1,3-チアゾール-2-イル)オキシ]-2-フルオロアニリノ}-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパン-2-エン-1-オン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.61-1.77 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 3.37-3.57 (2H, m), 3.83-3.99 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.72-4.83 (1H, m), 5.69 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.12 (1H, dd, J = 16.9, 2.5 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 16.9, 10.4 Hz), 7.23 (1H, s), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 7.66 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.52 (1H, s). MS m/z: 600 [M(⁷⁹Br)+H]⁺, 602 [M(⁸¹Br)+H]⁺.	参考例 C12

[0333] [参考例Q5] 4-[(7-エトキシ-4-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ}キナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

[0334] [化91]



[0335] 4-[(7-エトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン

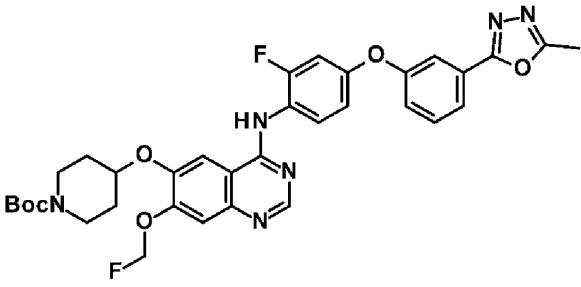
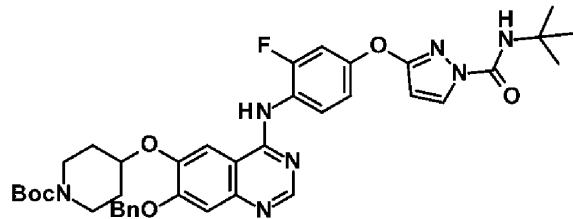
ン-1-カルボン酸 tert-ブチル (145 mg, 0.372 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 懸濁液に、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (214 mg, 0.484 mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン (0.083 mL, 0.56 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物の2-プロパノール (5 mL) 懸濁液に、2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリン (106 mg, 0.372 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.128 mL, 1.68 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精製することで、標記化合物 (240 mg, 0.365 mmol, 収率98.2%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s), 1.54 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.85–1.88 (2H, m), 1.95–1.98 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.34–3.40 (2H, m), 3.74–3.78 (2H, m), 4.23 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.62–4.63 (1H, m), 6.89–6.94 (2H, m), 7.19–7.95 (5H, m), 7.51 (1H, J = 7.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.28 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.63 (1H, s). MS m/z: 657 [M+H]⁺.

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

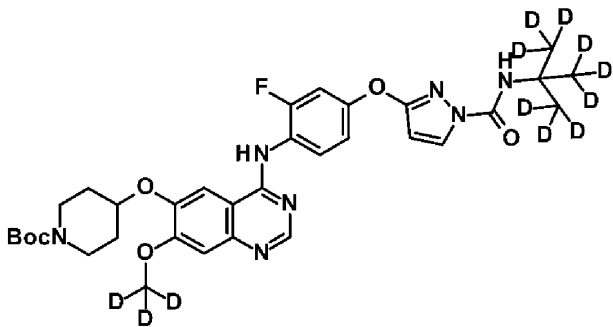
[0336]

[表25-1]

参考例	化合物	中間体
Q6	4-[[7-(フルオロメトキシ)-4-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ}キノゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.89-1.90 (2H, m), 1.99-2.01 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.36-3.42 (2H, m), 3.76-3.78 (2H, m), 4.66-4.67 (1H, m), 5.91 (2H, d, J = 53.1 Hz), 6.92-6.95 (2H, m), 7.22-7.28 (3H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.62 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.41 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.70 (1H, s). MS m/z: 661 [M+H]⁺.	参考例 A10
		参考例 P1
Q7	4-[[7-(ベンジルオキシ)-4-(4-{[1-(tert-ブチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}-2-フルオロアニリノ)キノゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル  MS m/z: 726 [M+H]⁺.	参考例 A11
		参考例 N7

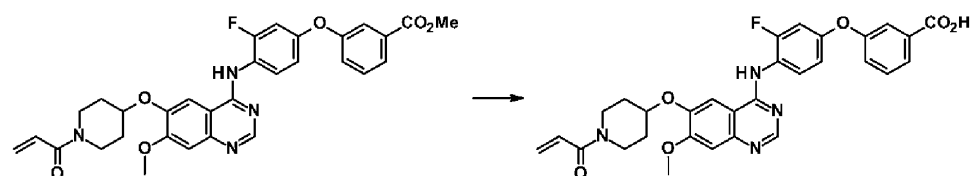
[0337]

[表25-2]

参考例	化合物	中間体
Q8	4-[4-{2-フルオロ-4-[(1-{[2-(³ H ₃)メチル(³ H ₆)プロパン-2-イル]カルバモイル}-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]アニリノ}-7-[(² H ₃)メチルオキシ]キナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル	参考例 A12
	 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.86-1.90 (2H, m), 1.99-2.00 (2H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.80-3.82 (2H, m), 4.59-4.63 (1H, m), 5.99 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.80 (1H, br s), 7.05-7.06 (2H, m), 7.15 (1H, br s), 7.20 (1H, s), 7.29 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.68 (1H, s). MS m/z: 662 [M+H]⁺.	参考例 N10

[0338] [参考例R1] 3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}安息香酸

[0339] [化92]



[0340] 3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イ

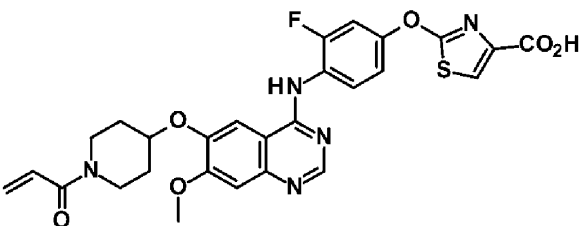
ル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}安息香酸メチル (3.36 g, 5.86 mmol) の1,4-ジオキサン (10 mL)、テトラヒドロフラン (20 mL) 混合溶液に、室温にて4 mol/L 水酸化リチウム水溶液 (3.0 mL)、水 (7 mL) を加え、50°Cにて3時間攪拌した。反応混合物に室温にて1 mol/L 塩酸 (12 mL) を加え減圧濃縮した。得られた残留物に水を加えてスラリーとし、固体をろ取、水、ヘキサンおよびジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥し、標記化合物 (3.21 g, 5.75 mmol, 収率98.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 1.59–1.78 (2H, m), 1.98–2.11 (2H, m), 3.24–3.54 (2H, m), 3.84–3.99 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.72–4.82 (1H, m), 5.69 (1H, dd, $J = 10.3, 2.4$ Hz), 6.12 (1H, dd, $J = 17.0, 2.4$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 17.0, 10.3$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 11.2, 2.7$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 7.48–7.64 (3H, m), 7.76 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.36 (1H, s), 9.45 (1H, br, s), 13.15 (1H, br, s). MS m/z : 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

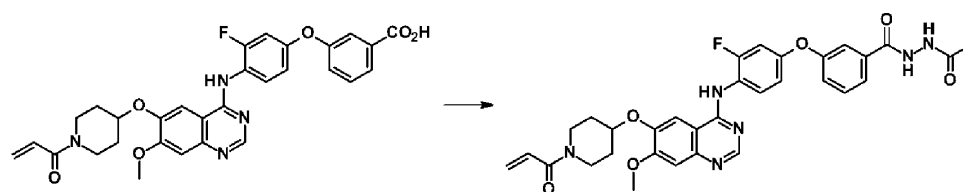
[0341]

[表26]

参考例	化合物	中間体
R2	2-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.60-1.77 (2H, m), 1.98-2.14 (2H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.84-4.02 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.77-4.91 (1H, m), 5.69 (1H, dd, J = 10.4, 2.1 Hz), 6.12 (1H, dd, J = 16.6, 2.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.25 (1H, s), 7.31-7.38 (1H, m), 7.52-7.70 (2H, m), 7.99-8.09 (2H, m), 8.52 (1H, s), 10.10 (1H, br s), 13.09 (1H, br s). MS m/z: 566 [M+H]⁺.	参考例 Q3

[0342] [参考例R3] N'-アセチル-3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}ベンゾヒドラジド

[0343] [化93]



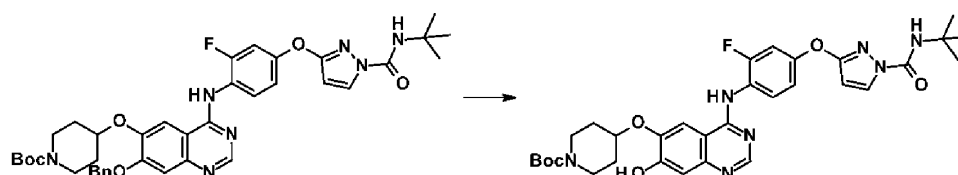
[0344] 3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}安息香酸 (303 mg, 0.542

mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL, 0.71 mmol) およびアセトヒドラジド (55.2 mg, 0.745 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.8 mL) 混合物に、室温にて1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート (267 mg, 0.703 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。さらに、反応混合物にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.092 mL, 0.54 mmol)、アセトヒドラジド (20 mg, 0.27 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート (103 mg, 0.271 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を、攪拌しながら飽和重曹水 (40 mL) 中に滴下し、生じた固体をろ取、水、ヘキサンおよびジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して標記化合物 (305 mg, 0.497 mmol, 収率91.7%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 1.60-1.78 (2H, m), 1.91 (3H, s), 1.99-2.11 (2H, m), 3.19-3.56 (2H, m), 3.84-3.99 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.72-4.81 (1H, m), 5.69 (1H, dd, J= 10.6, 2.4 Hz), 6.12 (1H, dd, J= 16.7, 2.4 Hz), 6.86 (1H, dd, J= 16.7, 10.6 Hz), 6.91-6.97 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 11.2, 2.7 Hz), 7.21 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.49-7.62 (3H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.89 (1H, s), 8.36 (1H, s), 9.44 (1H, s), 9.91 (1H, s), 10.38 (1H, s).

[参考例S1] 4-{[4-(4-{[1-(tert-ブチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}-2-フルオロアニリノ)-7-ヒドロキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

[0345] [化94]

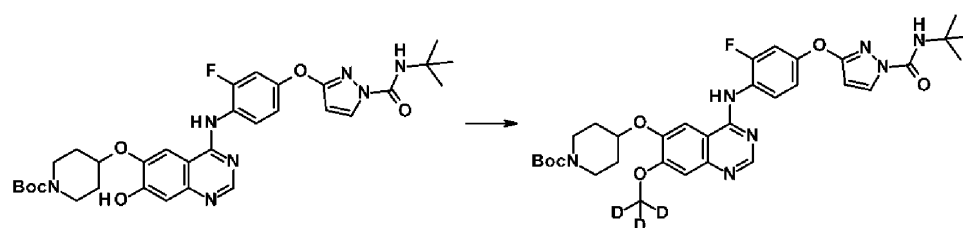


[0346] 4-{[7-(ベンジルオキシ)-4-(4-{[1-(tert-ブチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}-2-フルオロアニリノ)キナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.80 g, 2.50 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液に、20%水酸化パラジウム炭素 (360 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で3.5時間攪拌した。不溶物をろ去後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精製することで、標記化合物 (1.48 g, 2.33 mmol, 収率93.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.45 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.72-1.90 (2H, m), 2.03-2.17 (2H, m), 3.21-3.40 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.73-4.86 (1H, m), 6.17 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.06-7.24 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.19 (1H, br s), 7.56 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.36 (1H, s). MSm/z : 636 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例S2] 4-(4-(4-{[1-(tert-ブチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}-2-フルオロアニリノ)-7-[($^2\text{H}_3$)メチルオキシ]キナゾリン-6-イル]オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

[0347] [化95]

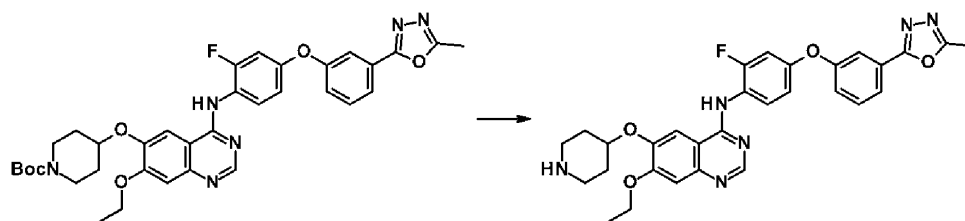


[0348] 4-{[4-(4-{[1-(tert-ブチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}-2-フルオロアニリノ)-7-ヒドロキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-

カルボン酸 tert-ブチル (64 mg, 0.10 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、メタノール-d₄ (0.75 mL)、トリフェニルホスフィン (79 mg, 0.30 mmol)、アゾジカルボン酸ビス(2-メトキシエチル) (70 mg, 0.30 mmol) を加え、室温で40分間攪拌した。反応液を濃縮後、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製することで、標記化合物を粗生成物として得た。

[参考例T1] 7-エトキシ-N-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]フェニル}-6-[(ピペリジン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-アミン

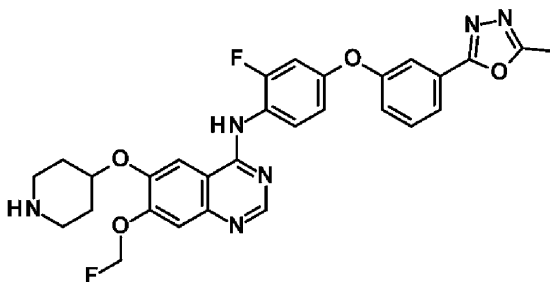
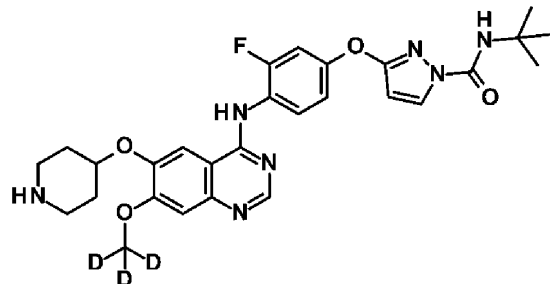
[0349] [化96]



[0350] 4-[(7-エトキシ-4-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ}キナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (240 mg, 0.365 mmol) のジクロロメタン (6 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下濃縮し、標記化合物を粗生成物として得た。

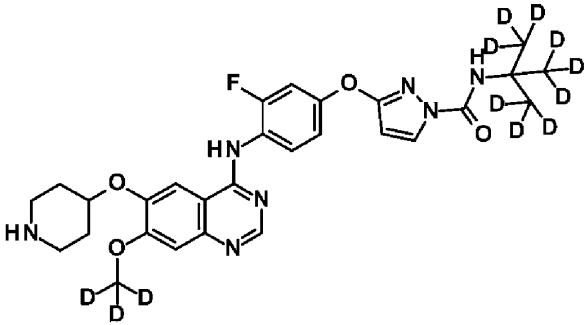
同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0351] [表27-1]

参考例	化合物	中間体
T2	7-(フルオロメトキシ)-N-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]フェニル}-6-[(ピペリジン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-アミン  MS m/z: 561 [M+H]⁺.	参考例 Q6
T3	N-tert-ブチル-3-[3-フルオロ-4-({7-[(²H₃)メチルオキシ]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-イル}アミノ)フェノキシ]-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  MS m/z: 553 [M+H]⁺.	参考例 S2

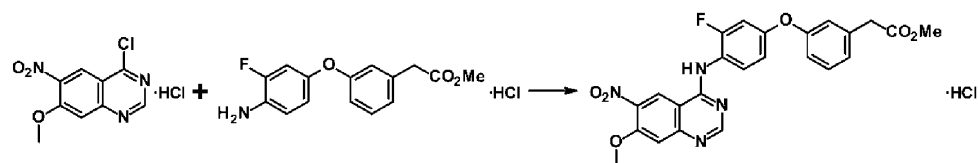
[0352]

[表27-2]

参考例	化合物	中間体
T4	3-[3-フルオロ-4-({7-[(²H₃)メチルオキシ]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-イル)アミノ}フェノキシ)-N-[2-(³H₃)メチル(²H₆)プロパン-2-イル]-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  MS m/z: 562 [M+H]⁺.	参考例 Q8

[0353] [参考例U1] (3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}フェニル)酢酸メチル塩酸塩

[0354] [化97]



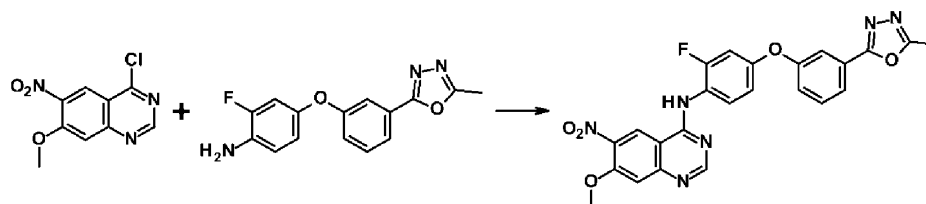
[0355] [3-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)フェニル]酢酸メチル塩酸塩 (1.68 g, 5.39 mmol)、4-クロロ-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン塩酸塩 (1.66 g, 6.00 mmol) の2-プロパノール (30 mL) 懸濁液を、50℃にて1.5時間攪拌した。さらに、反応液に4-クロロ-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン塩酸塩 (188 mg, 0.680 mmol) を加え、50℃にて30分間攪拌した。反応液を放冷後、減圧下濃縮した。残留物に酢酸エチルを加え、不溶物をろ取した。得られた固体を減圧下60℃にて乾燥し、標記化合物 (2.77 g, 5.38 mmol, 収率99.8%) を得た。

。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 3.63 (3H, s), 3.75 (2H, s), 4.10 (3H, s), 6.85–7.20 (5H, m), 7.32–7.59 (3H, m), 8.79 (1H, s), 9.37 (1H, s), 11.17 (1H, br s). MS m/z: 479 [M+H]⁺.

[参考例U2] N-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]フェニル}-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン

[0356] [化98]



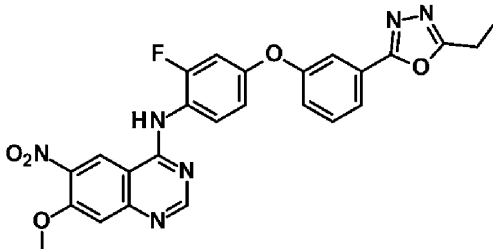
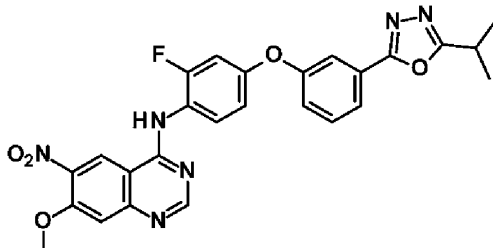
[0357] 2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリン (250 mg, 0.876 mmol)、4-クロロ-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン (J. Med. Chem. 1996, 39, 267–276) (210 mg, 0.876 mmol) の、2-プロパノール (10 mL) 懸濁液に、トリフルオロ酢酸 (201 μL, 2.63 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を、ジクロロメタンで希釈し、炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、粗精製の標記化合物 (428 mg, 0.876 mmol, 定量的) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 2.58 (3H, s), 4.07 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.49 (1H, s), 7.60–7.54 (2H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.56 (1H, s), 9.19 (1H, s), 10.18 (1H, s). MS m/z: 489 [M+H]⁺.

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

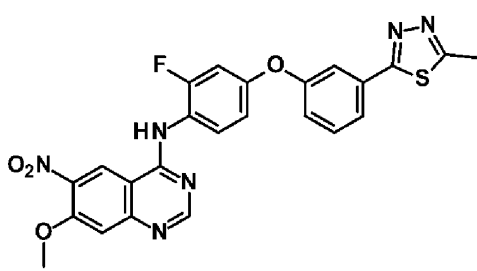
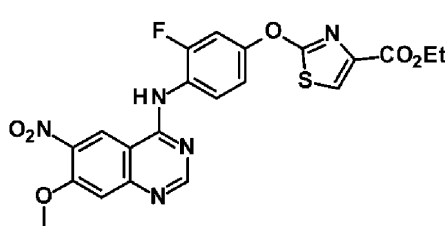
[0358]

[表28-1]

参考例	化合物	中間体
U3	N-{4-[3-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]-2-フルオロフェニル}-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン 	参考例 N6
U4	N-(2-フルオロ-4-{3-[5-(プロパン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェノキシ}フェニル)-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (6H, d, J = 8.6 Hz), 3.19-3.36 (1H, m), 4.11 (3H, s), 6.86-6.99 (2H, m), 7.19-7.27 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.49-7.57 (1H, m), 7.61-7.91 (3H, m), 8.18-8.31 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.77 (1H, s). MS m/z: 517 [M+H]⁺.	参考例 P2

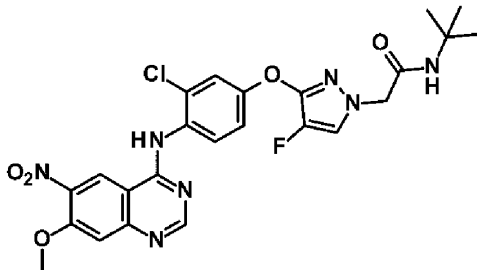
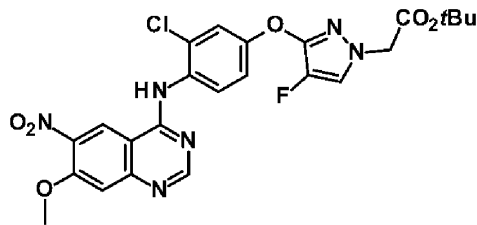
[0359]

[表28-2]

参考例	化合物	中間体
U5	N-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェノキシ]フェニル}-7-メトキシ-6-ニトロキノズリン-4-アミン  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.83 (3H, s), 4.11 (3H, s), 6.86-7.01 (2H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.41-7.54 (3H, m), 7.64-7.74 (2H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.77 (1H, s). MS m/z: 505 [M+H]⁺.	参考例 P4
U6	2-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキノズリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル  MS m/z: 486 [M+H]⁺.	参考例 M4

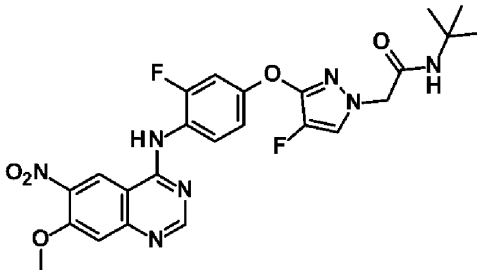
[0360]

[表28-3]

参考例	化合物	中間体
U7	N-tert-ブチル-2-(3-{3-クロロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 4.11 (3H, s), 4.51 (2H, s), 5.88 (1H, s), 7.13-7.20 (1H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 7.39-7.52 (2H, m), 7.88-8.00 (1H, m), 8.36-8.58 (2H, m), 8.75 (1H, s). MS m/z: 544 [M+H]⁺.	参考例 N4
U8	(3-{3-クロロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 tert-ブチル  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 4.10 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.12-7.20 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.37-7.45 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.38-8.51 (2H, m), 8.76 (1H, s). MS m/z: 545 [M+H]⁺.	参考例 N5 (トリフルオロ酢酸を添加せず実施)

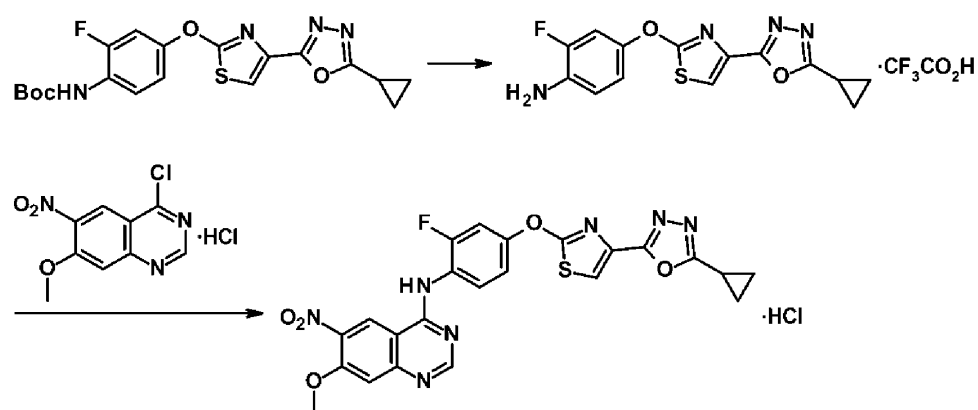
[0361]

[表28-4]

参考例	化合物	中間体
U9	N-tert-ブチル-2-(4-フルオロ-3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 4.10 (3H, s), 4.51 (2H, s), 5.88 (1H, br s), 6.99-7.07 (2H, m), 7.39-7.45 (3H, m), 8.27-8.33 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.76 (1H, s). MS m/z: 528 [M+H]⁺.	参考例 N11

[0362] [参考例U10] N-(4-{[4-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン塩酸塩

[0363] [化99]

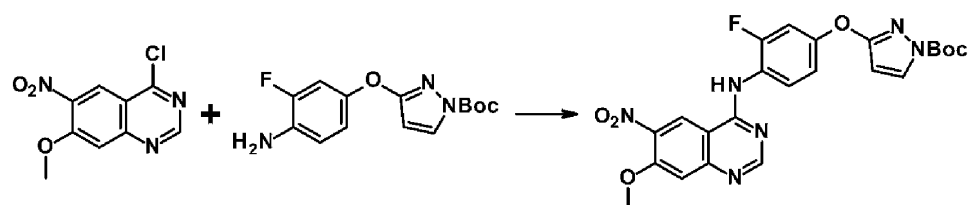


[0364] (4-{[4-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}-2-フルオロフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (824 mg, 1.97 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (10 mL) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を2-プロパノール (20 mL) に溶解させた後、4-クロロ-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン塩酸塩 (566 mg, 2.05 mmol) を加え、50℃にて3時間攪拌した。反応液を放冷後、不溶物をろ取、得られた固体を2-プロパノールで洗浄し、減圧下60℃にて乾燥させることで、標記化合物 (1.06 g, 1.89 mmol, 収率96.0%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.00-1.23 (4H, m), 2.23-2.36 (1H, m), 4.11 (3H, s), 7.38-7.46 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.63-7.74 (2H, m), 8.06-8.10 (1H, m), 8.79 (1H, s), 9.35 (1H, s). MS m/z: 522 [M+H]⁺.

[参考例U11] 3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル

[0365] [化100]



[0366] 3-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル (924 mg, 3.15 mmol)、4-クロロ-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン (775 mg, 3.24 mmol) の2-プロパノール (15 mL) 懸濁液に、ピリジニウム p-トルエンスルホナート (1.20 g, 4.76 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。さらに、反応液に4-クロロ-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン (142 mg, 0.591 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタン、飽和重曹水を加えた。二層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出

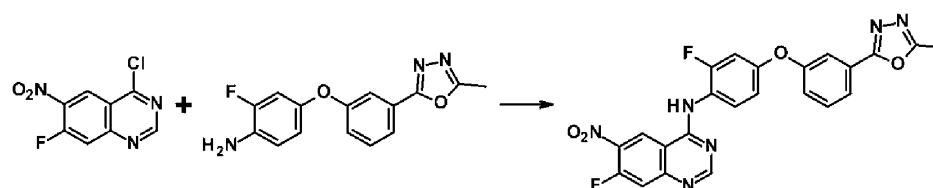
した。得られた有機層を併せて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン、プレカラムとしてアミノシリカゲルカラムを使用）にて精製した。減圧下60℃にて乾燥し、標記化合物（1.12 g, 2.25 mmol, 収率71.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63 (9H, s), 4.09 (3H, s), 6.07 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.01-7.11 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.68-7.75 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.20 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 8.56 (1H, s), 8.74 (1H, s). MS m/z : 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例U12]

7-フルオロ-N-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]フェニル}-6-ニトロキナゾリン-4-アミン

[0367] [化101]



[0368] 2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリン（500 mg, 1.75 mmol）と4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン（Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 3152-3161）（419 mg, 1.84 mmol）を2-プロパノール（15 mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（402 μL , 5.26 mmol）を加えた。室温で3時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を濃縮し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサン（1:1）混合溶媒で洗浄して、標記化合物（737 mg, 1.55 mmol, 収率88.3%）を得た。

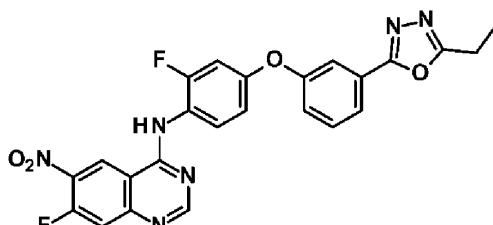
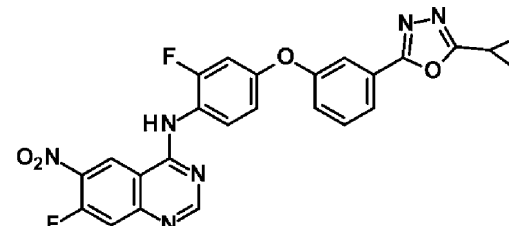
。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.58 (3H, s), 7.01 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 7.21

(1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 7.38-7.41 (1H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79-7.85 (2H, m), 8.60 (1H, br s), 9.50-9.54 (1H, m), 10.58 (1H, br s). MS m/z: 477 [M+H]⁺.

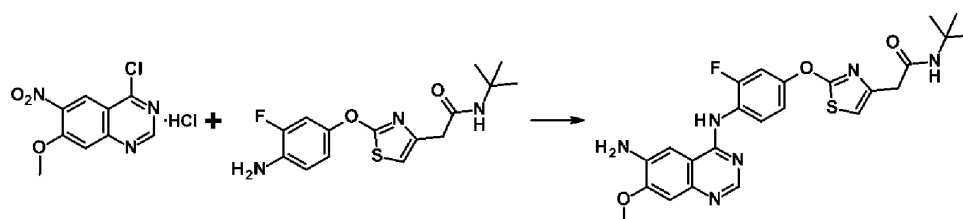
同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0369] [表29]

参考例	化合物	中間体
U13	N-{4-[3-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]-2-フルオロフェニル}-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.95 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.58 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.61-7.64 (1H, m), 7.68 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.80-7.85 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 12.2 Hz), 8.68 (1H, s), 9.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 10.78 (1H, br s).	参考例 N6
U14	N-{4-[3-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]-2-フルオロフェニル}-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.10-1.21 (4H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 7.00-7.03 (1H, m), 7.19-7.23 (1H, m), 7.37-7.40 (1H, m), 7.57 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 7.79-7.89 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.58 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 503 [M+H]⁺.	参考例 P3

[0370] [参考例U15] 2-(2-{4-[(6-アミノ-7-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}-1,3-チアゾール-4-イル)-N-tert-ブチルアセトアミド

[0371] [化102]



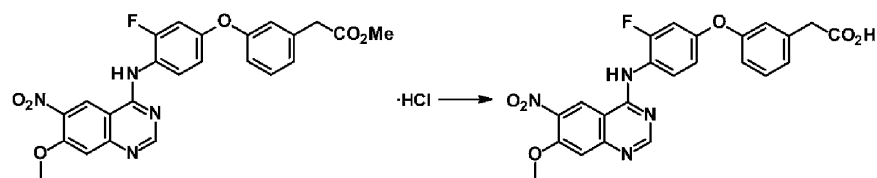
[0372] 2-[2-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-1,3-チアゾール-4-イル]-N-tert-ブチルアセトアミド (249 mg, 0.771 mmol)、4-クロロ-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン塩酸塩 (254 mg, 0.924 mmol) の2-プロパノール (11 mL) 懸濁液を、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物にジエチルエーテルを加えた。不溶物をろ取し、減圧下60℃にて乾燥した。得られた固体 (430 mg) のエタノール (4 mL)、水 (4 mL)、テトラヒドロフラン (8 mL) 溶液に、鉄粉 (251 mg, 4.49 mmol) を加え、90℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、トリエチルアミン (0.32 mL, 2.3 mmol) を加えた。反応混合物をアミノシリカゲルパッドおよびセライトパッドで順次ろ過し、エタノールを用いて溶出した。溶出液を減圧濃縮して得られた残留物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し、標記化合物 (355 mg, 0.714 mmol, 収率92.6%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (9H, s), 3.44 (2H, s), 4.04 (3H, s), 4.33 (2H, br s), 6.43 (1H, br s), 6.61 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.11-7.36 (4H, m), 8.62 (1H, s), 8.75 (1H, t, J = 8.9 Hz). MS m/z: 497 [M+H]⁺.

[参考例V1] (3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}フェニル)酢酸

[0373]

[化103]

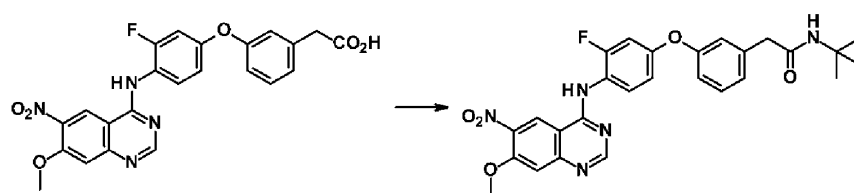


[0374] (3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}フェニル)酢酸メチル塩酸塩 (2.77 g, 5.38 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL)、メタノール (20 mL) 懸濁液に1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL, 20 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸 (16 mL, 16 mmol) を加え、析出した固体をろ取した。得られた固体を水で洗浄後、減圧下60℃にて乾燥し、標記化合物 (2.47 g, 5.32 mmol, 収率98.9 %) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 3.63 (2H, s), 4.07 (3H, s), 6.81-7.18 (5H, m), 7.31-7.60 (3H, m), 8.55 (1H, s), 9.19 (1H, s), 10.15 (1H, s), 12.38 (1H, br s). MS m/z: 465 [M+H]⁺.

[参考例V2] N-tert-ブチル-2-(3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}フェニル)アセトアミド

[0375] [化104]



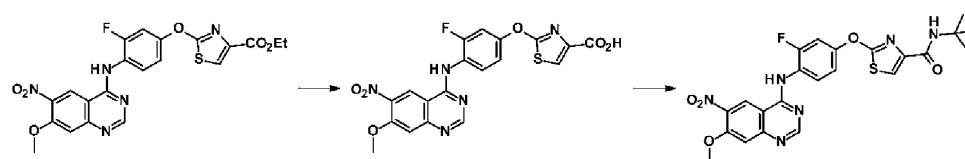
(3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}フェニル)酢酸 (595 mg, 1.28 mmol)、tert-ブチルアミン (0.162 mL, 1.54 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.658 mL, 3.84 mmol) のN,N

-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート (728 mg, 1.91 mmol) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、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させ、ろ過後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (548 mg, 1.01 mmol, 収率82.4%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (9H, s), 3.46 (2H, s), 4.09 (3H, s), 5.29 (1H, s), 6.76-7.09 (5H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.98-8.13 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.71 (1H, s). MS m/z: 520 [M+H]⁺.

[参考例V3] N-tert-ブチル-2-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

[0376] [化105]



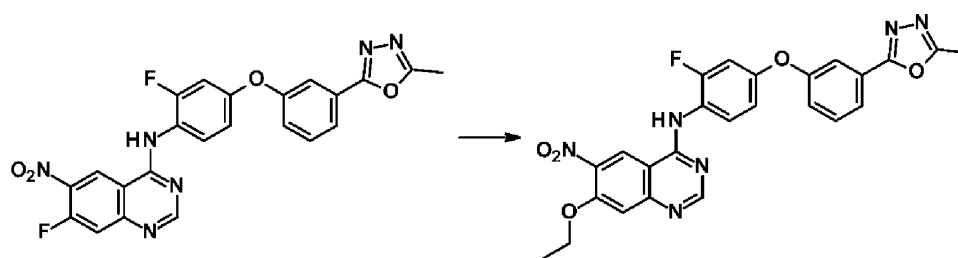
[0377] 2-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (667 mg, 1.37 mmol) のエタノール(16 mL) 懸濁液に、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 mL, 4.0 mmol) を加え、60℃で4時間攪拌した。放冷後、反応液に1 mol/L 塩酸 (6.0 mL, 6.0 mmol) を加え、析出した固体をろ取し、2-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を粗生成物として得た。これ以上の精製は行わず、次の工程に使用した。2-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、tert-ブチルアミン (0.289 mL, 2.75 mmol)、N,N-ジイソプロピルエ

チルアミン (0.470 mL, 2.75 mmol)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルホルホルニウムクロリド (607 mg, 2.06 mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製することで、標記化合物 (423 mg, 0.825 mmol, 収率60.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 4.11 (3H, s), 6.91 (1H, br s), 7.21–7.23 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.57 (1H, br s), 7.64 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.55 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 8.81 (1H, s). MS m/z : 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例W1] 7-エトキシ-N-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]フェニル}-6-ニトロキナゾリン-4-アミン

[0378] [化106]



[0379] 水素化ナトリウム (油性 63%, 256 mg, 6.19 mmol) をヘキサンで洗浄し、N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に懸濁させた。0°Cにてエタノール (271 μL , 4.64 mmol) を加え、5分後、7-フルオロ-N-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]フェニル}-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (737 mg, 1.55 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を加えた。室温で2時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製して、標記化合物 (

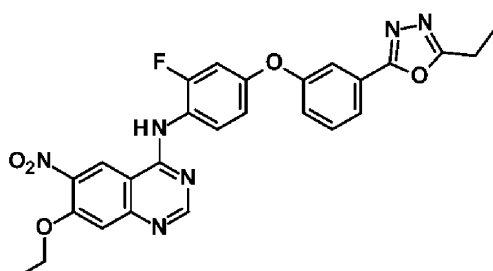
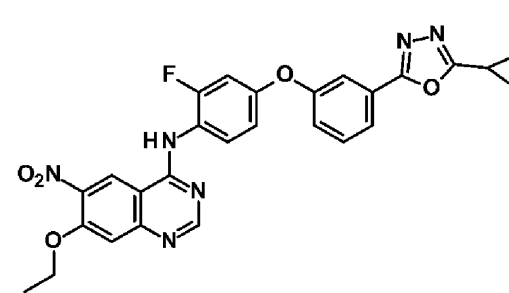
371 mg, 0.738 mmol, 収率47.7%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.62 (3H, s), 4.33 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.91–6.95 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.40 (1H, s), 7.52 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.64 (1H, br s), 7.71 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.28 (1H, q, J = 9.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.76 (1H, s). MS m/z: 503 [M+H]⁺.

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0380]

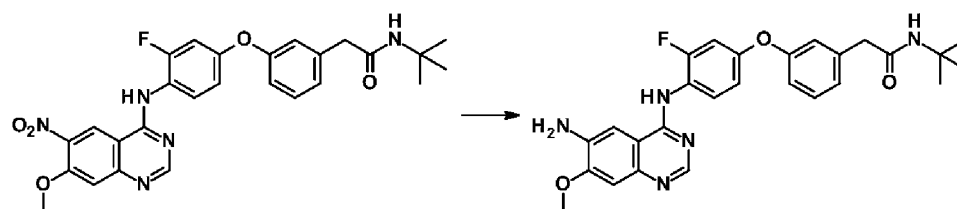
[表30]

参考例	化合物	中間体
W2	7-エトキシ-N-{4-[3-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]-2-フルオロフェニル}-6-ニトロキナゾリン-4-アミン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.95 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 11.3, 2.4 Hz), 7.38-7.40 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.57 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.60-7.63 (1H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.55 (1H, s), 9.17 (1H, s), 10.16 (1H, s). MS m/z: 517 [M+H]⁺.	参考例 U13
W3	N-{4-[3-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]-2-フルオロフェニル}-7-エトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.09-1.21 (4H, m), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.28-2.35 (1H, m), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 7.35-7.39 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.57 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.60-7.63 (1H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.77-7.81 (1H, m), 8.55 (1H, s), 9.17 (1H, s), 10.16 (1H, s). MS m/z: 529 [M+H]⁺.	参考例 U14

[0381] [参考例X1] 2-(3-{4-[(6-アミノ-7-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-3-

フルオロフェノキシ}フェニル)-N-tert-ブチルアセトアミド

[0382] [化107]



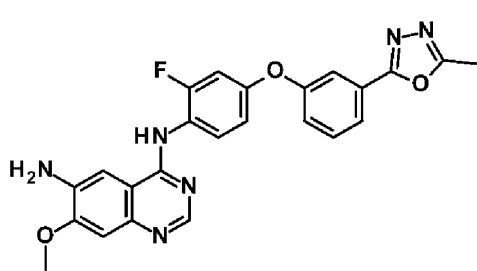
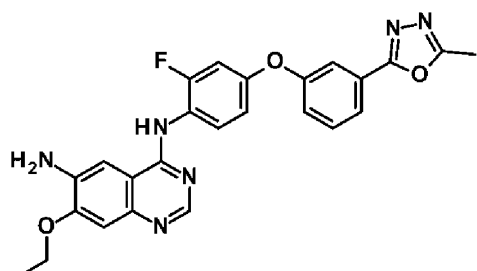
[0383] N-tert-ブチル-2-(3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}フェニル)アセトアミド (548 mg, 1.06 mmol)、鉄粉 (231 mg, 4.14 mmol)、塩化アンモニウム (59.4 mg, 1.11 mmol) のエタノール (8 mL)、水 (2 mL) 懸濁液を65℃にて2.5時間攪拌した。反応液を放冷後、セライトろ過した。不溶物をメタノールで洗浄し、ろ液と併せて、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) にて精製し、減圧下60℃にて乾燥させることで標記化合物 (387 mg, 0.791 mmol, 収率75.0%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (9H, s), 3.46 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.31 (2H, br s), 5.22 (1H, br s), 6.82–7.05 (6H, m), 7.13 (1H, br s), 7.20 (1H, s), 7.33 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.50 (1H, t, J = 8.9 Hz), 8.59 (1H, s). MS m/z: 490 [M+H]⁺.

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

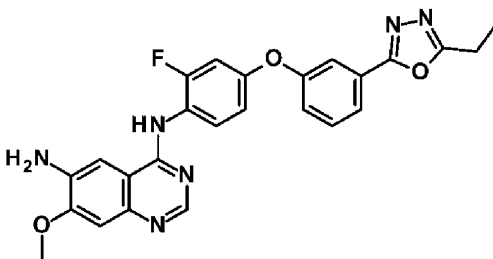
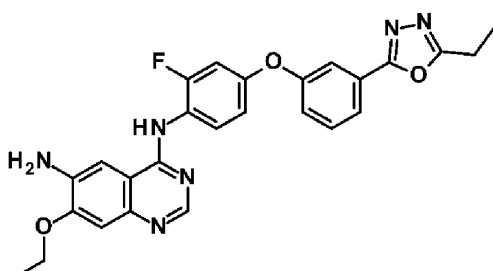
[0384]

[表31-1]

参考例	化合物	中間体
X2	N¹-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]フェニル}-7-メトキシキナゾリン-4,6-ジアミン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 2.58 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.38 (2H, br s), 6.98 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 7.32 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.55-7.61 (2H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79-7.76 (1H, m), 8.23 (1H, s), 9.17 (1H, s). MS m/z: 459 [M+H]⁺.	参考例 U2
X3	7-エトキシ-N¹-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]フェニル}キナゾリン-4,6-ジアミン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.45 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.58 (3H, s), 4.21 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.33 (2H, br s), 6.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.05 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 7.32 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 7.3, 2.4 Hz), 7.54-7.61 (2H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79-7.76 (1H, m), 8.22 (1H, s), 9.15 (1H, s). MS m/z: 473 [M+H]⁺.	参考例 W1

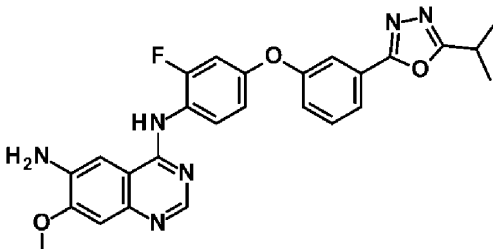
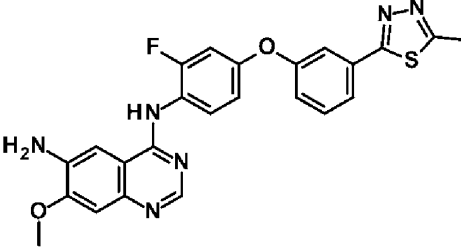
[0385]

[表31-2]

参考例	化合物	中間体
X4	N⁴-{4-[3-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]-2-フルオロフェニル}-7-メトキシキナゾリン-4,6-ジアミン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.95 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.96 (3H, s), 5.37 (2H, br s), 6.97 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 11.0, 3.1 Hz), 7.31 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.60-7.56 (2H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.22 (1H, s), 9.16 (1H, s). MS m/z: 473 [M+H]⁺.	参考例 U3
X5	7-エトキシ-N⁴-{4-[3-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]-2-フルオロフェニル}キナゾリン-4,6-ジアミン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.45 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.94 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.21 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.33 (2H, br s), 6.97 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.05 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 11.0, 2.4 Hz), 7.32 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.60-7.56 (2H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21 (1H, s), 9.15 (1H, s). MS m/z: 487 [M+H]⁺.	参考例 W2

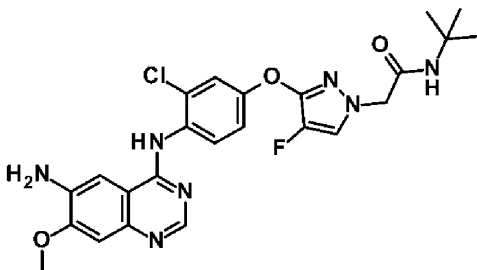
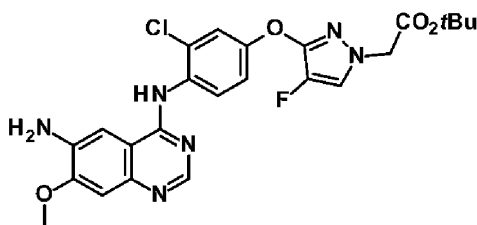
[0386]

[表31-3]

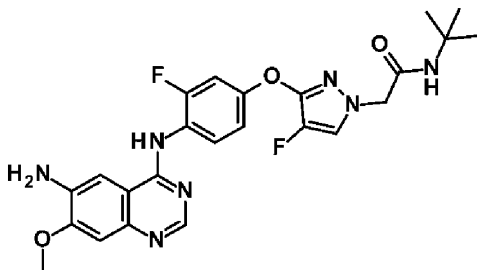
参考例	化合物	中間体
X6	N⁴-(2-フルオロ-4-{3-[5-(プロパン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェノキシ}フェニル)-7-メトキシキナゾリン-4,6-ジアミン  MS m/z: 487 [M+H]⁺.	参考例 U4
X7	N⁴-(2-フルオロ-4-{3-(5-メチル1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェノキシ}フェニル)-7-メトキシキナゾリン-4,6-ジアミン  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.82 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.32 (2H, br s), 6.88-6.97 (3H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.45 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.62-7.69 (2H, m), 8.52-8.62 (2H, m). MS m/z: 475 [M+H]⁺.	参考例 U5

[0387]

[表31-4]

参考例	化合物	中間体
X8	2-(3-{4-[(6-アミノ-7-メトキシキノズリン-4-イル)アミノ]-3-クロロフェノキシ}-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-tert-ブチルアセトアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 4.03 (3H, s), 4.35 (2H, br s), 4.49 (2H, s), 5.92 (1H, br s), 6.96 (1H, s), 7.11-7.19 (1H, m), 7.21-7.29 (2H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.53-7.62 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.65-8.73 (1H, m). MS m/z: 514 [M+H]⁺.	参考例 U7
X9	(3-{4-[(6-アミノ-7-メトキシキノズリン-4-イル)アミノ]-3-クロロフェノキシ}-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 tert-ブチル  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 4.03 (3H, s), 4.33 (2H, br s), 4.61 (2H, s), 6.94-6.97 (1H, m), 7.12-7.24 (2H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.36-7.41 (1H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 8.56-8.75 (2H, m). MS m/z: 515 [M+H]⁺.	参考例 U8

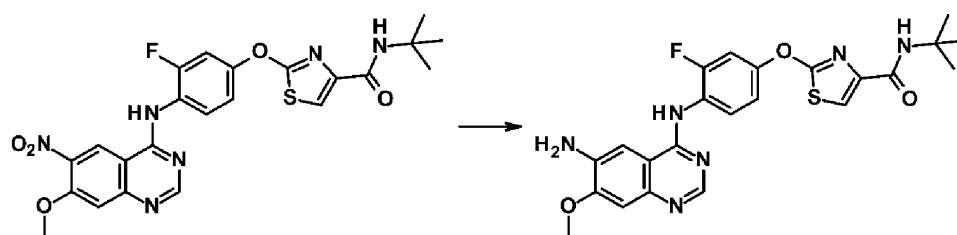
[表31-5]

参考例	化合物	中間体
X10	2-(3-{4-[(6-アミノ-7-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-tert-ブチルアセトアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 4.03 (3H, s), 4.34 (2H, br s), 4.50 (2H, s), 5.89-5.97 (1H, m), 6.96 (1H, s), 6.97-7.04 (2H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.48-8.54 (1H, m), 8.58 (1H, s). MS m/z: 498 [M+H]⁺.	参考例 U9

[参考例X11]

2-{4-[(6-アミノ-7-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}-N-tert-ブチル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

[0388] [化108]

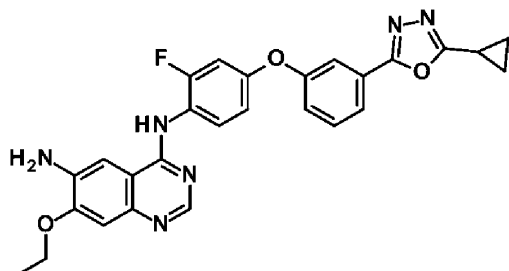


N-tert-ブチル-2-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド (423 mg, 0.825 mmol) のエタノール (10 mL)、テトラヒドロフラン (10 mL) 混合溶液に、酢酸

(2 mL)、鉄粉 (277 mg, 4.95 mmol) を加え、75℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液に飽和重曹水を加え、不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下濃縮し、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精製することで、標記化合物 (230 mg, 0.477 mmol, 収率57.8%) を得た。

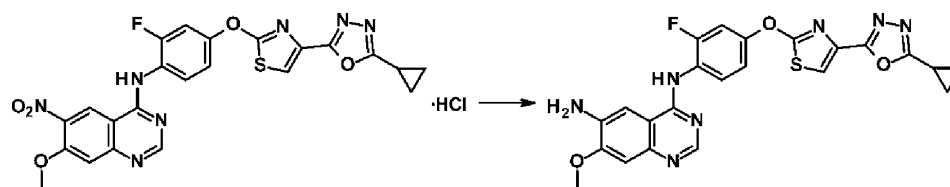
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 4.04 (3H, s), 4.34 (2H, br s), 6.95 (2H, s), 7.16–7.18 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.61 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.80 (1H, t, $J = 9.2$ Hz). MS m/z : 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
類似した方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0389] [表32]

参考例	化合物	中間体
X12	N^4-(4-[3-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]-2-フルオロフェニル)-7-エトキシキナゾリン-4,6-ジアミン  $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ: 1.10–1.20 (4H, m), 1.45 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.28–2.33 (1H, m), 4.21 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.32 (2H, br s), 6.96 (1H, dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.13 (1H, dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz), 7.35–7.32 (2H, m), 7.55–7.60 (2H, m), 7.64 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.21 (1H, s), 9.14 (1H, s). MS m/z: 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	参考例 W3

[0390] [参考例X13] N^4 -(4-{[4-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}-2-フルオロフェニル)-7-メトキシキナゾリン-4,6-ジアミン

[0391] [化109]



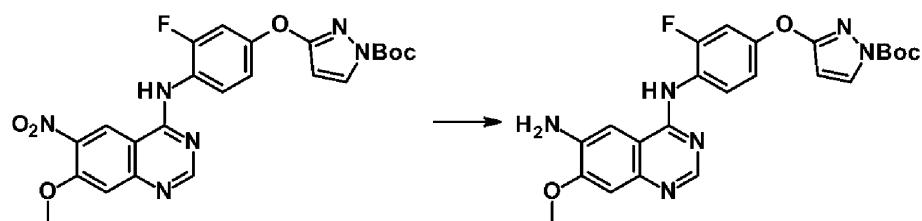
N-(4-{[4-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン塩酸塩(1.06 g, 1.89 mmol) のエタノール (16 mL)、水 (4 mL) 懸濁液に、鉄粉 (438 mg, 7.83 mmol) を加え、70℃にて1時間攪拌した。反応液を放冷後、ジクロロメタン、メタノールを加えた。不溶物をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液と洗浄液を併せて、減圧下濃縮し、エタノールで共沸した。残留物にジクロロメタン/メタノール (9:1) 混合溶媒、飽和重曹水を加え、不溶物をろ別した。二層を分離した後、水層をジクロロメタン/メタノール (9:1) 混合溶媒で抽出した。得られた有機層を併せて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) にて精製、減圧下60℃にて乾燥させることで、標記化合物 (663 mg, 1.35 mmol, 収率71.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.03-1.22 (4H, m), 2.22-2.37 (1H, m), 3.97 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.27-7.35 (2H, m), 7.51-7.59 (1H, m), 7.65-7.74 (1H, m), 8.04-8.07 (1H, m), 8.24-8.28 (1H, m), 9.24 (1H, s). MS m/z : 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例X14] 3-{4-[(6-アミノ-7-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}-1H-ピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル

[0392]

[化110]



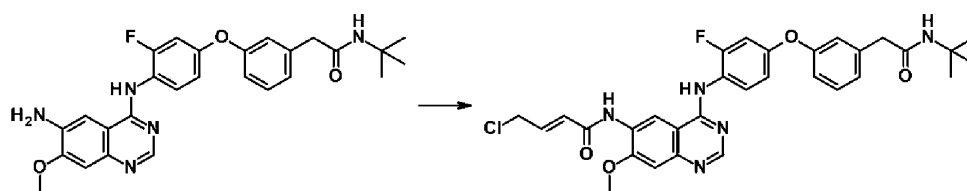
[0393] 3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル (529 mg, 1.07 mmol) のエタノール (5 mL)、酢酸エチル (5 mL) 懸濁液に5%パラジウム炭素(M)Wet (46 mg) を加え、水素雰囲気下50℃にて6.5時間攪拌した。反応液を放冷後、セライトろ過した。不溶物を酢酸エチルで洗浄し、ろ液と併せて減圧下濃縮した。減圧下60℃にて乾燥し、標記化合物 (434 mg, 0.929 mmol, 収率87.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (9H, s), 4.03 (3H, s), 4.31 (2H, br s), 5.98–6.04 (1H, m), 6.92–7.23 (5H, m), 7.99–8.03 (1H, m), 8.53–8.64 (2H, m).

MS m/z : 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[参考例Y1] (2E)-N-[4-(4-{3-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}-2-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-クロロブタ-2-エンアミド

[0394] [化111]



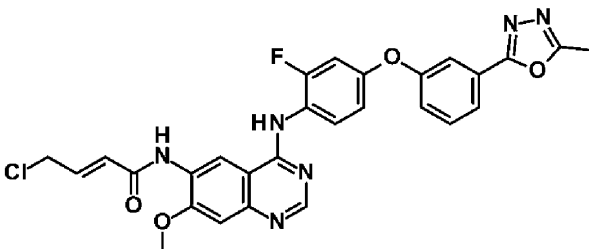
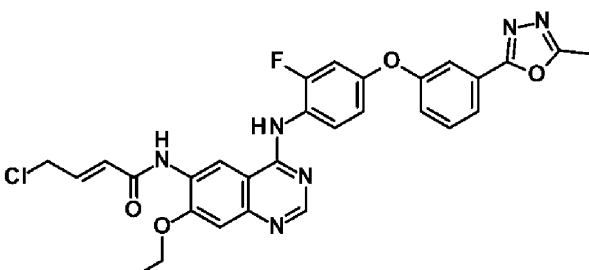
[0395] 4-ブロモクロトン酸 (85.9 mg, 0.521 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、オキサリルクロリド (0.0670 mL, 0.792 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.002 mL) を順次加え、50℃にて30分間攪拌した。反応液を0℃に冷却した後、反応液に2-(3-{4-[(6-アミノ-7-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}フェニル)-N-tert-ブチルアセトアミド (194 mg, 0.396 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (2 mL) 溶液を加え、0℃にて10分間、室温にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、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させ、ろ過後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) にて精製した。減圧下60℃にて乾燥し、標記化合物 (161 mg, 0.271 mmol, 収率68.4%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (9H, s), 3.47 (2H, s), 4.09 (3H, s), 4.24-4.34 (2H, m), 5.23 (1H, br s), 6.30-6.45 (1H, m), 6.75-7.20 (6H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.51 (1H, br s), 8.13-8.26 (2H, m), 8.66 (1H, s), 9.15 (1H, s). MS m/z: 592 [M+H]⁺.

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

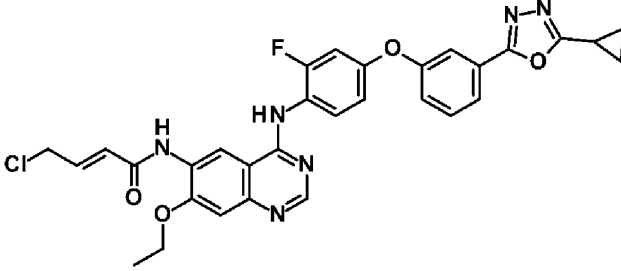
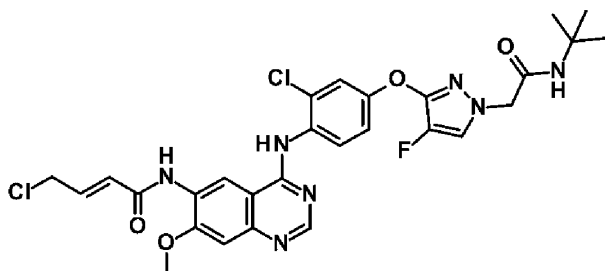
[0396]

[表33-1]

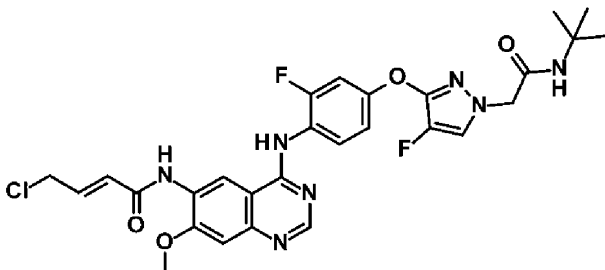
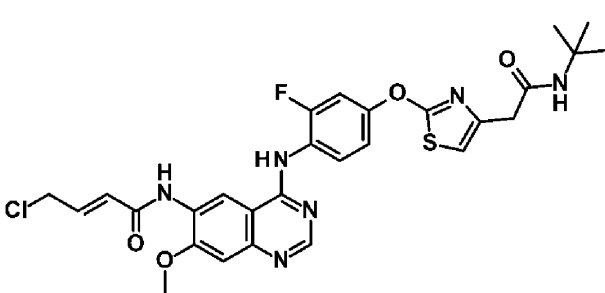
参考例	化合物	中間体
Y2	(2E)-4-クロロ-N-(4-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ}-7-メトキシキノズリン-6-イル)ブタ-2-エンアミド 	参考例 X2
Y3	(2E)-4-クロロ-N-(7-エトキシ-4-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ}キノズリン-6-イル)ブタ-2-エンアミド 	参考例 X3

[0397]

[表33-2]

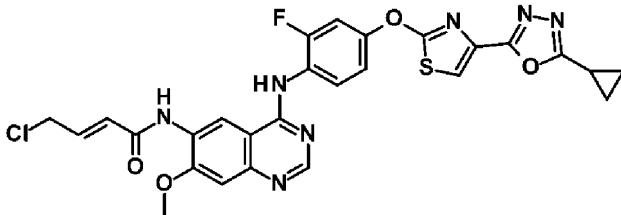
参考例	化合物	中間体
Y4	(2E)-4-クロロ-N-(4-{4-[3-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]-2-フルオロアニリノ}-7-エトキシキナゾリン-6-イル)ブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.10-1.20 (4H, m), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.28-2.34 (1H, m), 4.27-4.32 (2H, m), 4.47 (2H, d, J = 4.3 Hz), 6.75 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.87-6.98 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz), 7.26 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.51 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.60-7.61 (1H, m), 7.65 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.41 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.71 (1H, s), 9.77 (1H, br s). MS m/z: 601 [M+H]⁺.	参考例 X12
Y5	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-2-クロロアニリノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}-4-クロロブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (9H, s), 4.09 (3H, s), 4.24-4.33 (2H, m), 4.50 (2H, s), 5.96 (1H, s), 6.34-6.41 (1H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.38-7.43 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.51-8.58 (1H, m), 8.64-8.71 (1H, m), 9.23 (1H, s). MS m/z: 616 [M+H]⁺.	参考例 X8

[表33-3]

参考例	化合物	中間体
Y6	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-2-フルオロアニリノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}-4-クロロブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 4.09 (3H, s), 4.28-4.31 (2H, m), 4.50 (2H, s), 5.95 (1H, br s), 6.34-6.41 (1H, m), 6.97-7.05 (2H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.39-7.43 (1H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 8.18 (1H, br s), 8.22-8.30 (1H, m), 8.65 (1H, s), 9.14 (1H, s). MS m/z: 600 [M+H]⁺.	参考例 X10
Y7	(2E)-N-{4-[4-({4-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-1,3-チアゾール-2-イル}オキシ)-2-フルオロアニリノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}-4-クロロブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (9H, s), 3.44 (2H, s), 4.10 (3H, s), 4.27-4.33 (2H, m), 6.32-6.55 (2H, m), 6.61-6.68 (1H, m), 7.07-7.23 (3H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.36-8.50 (1H, m), 8.66-8.69 (1H, m), 9.09-9.21 (1H, m). MS m/z: 599 [M+H]⁺.	参考例 U15

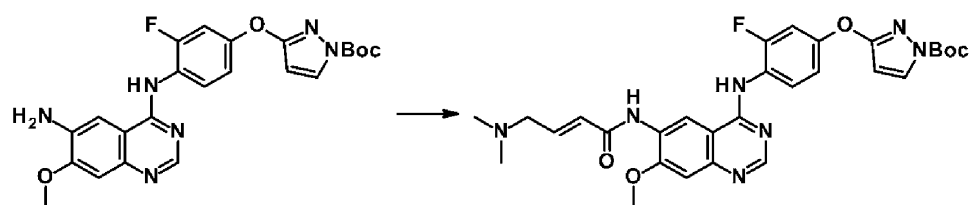
[0399]

[表33-4]

参考例	化合物	中間体
Y8	(2E)-4-クロロ-N-[4-(4-{[4-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}-2-フルオロアニリノ)-7-メトキシキノザリン-6-イル]ブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.02-1.26 (4H, m), 2.23-2.37 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.39-4.53 (2H, m), 6.71-6.82 (1H, m), 6.85-6.98 (1H, m), 7.26-7.38 (2H, m), 7.51-7.69 (2H, m), 8.04-8.09 (1H, m), 8.42-8.48 (1H, m), 8.94 (1H, s), 9.79-9.91 (2H, m). MS m/z: 594 [M+H]⁺.	参考例 X13

[0400] [参考例Z1] 3-{4-[(6-{[(2E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]アミノ}-7-メトキシキノザリン-4-イル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}-1H-ピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル

[0401] [化112]



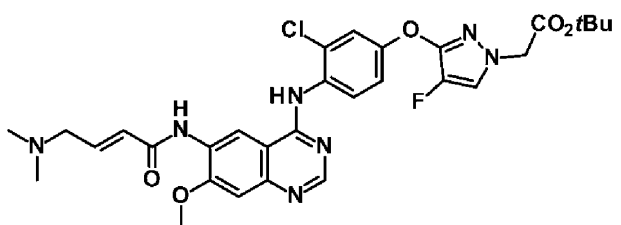
[0402] (2E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸塩酸塩 (230 mg, 1.39 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 懸濁液にオキサリルクロリド (0.118 mL, 1.39 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.004 mL, 0.05 mmol) を順次加え、50℃にて30分間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、3-{4-[(6-アミノ-7-メトキシキノザリン-4-イル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}-1H-ピラゾール-1-カルボン酸 te

tert-ブチル(434 mg, 0.929 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液を加えた。同温度にて30分間攪拌し、反応液を室温に昇温した。反応液を2.5時間攪拌した後、飽和重曹水を加え、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させ、ろ過後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精製し、得られた固体を減圧下60℃にて乾燥させることで標記化合物 (322 mg, 0.557 mmol, 収率59.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (9H, s), 2.32 (6H, s), 3.14-3.20 (2H, m), 4.06 (3H, s), 6.03 (1H, m), 6.18-6.29 (1H, m), 6.97-7.12 (3H, m), 7.23-7.29 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.99-8.03 (1H, m), 8.12-8.31 (2H, m), 8.65 (1H, s), 9.16 (1H, s). MS m/z : 578 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

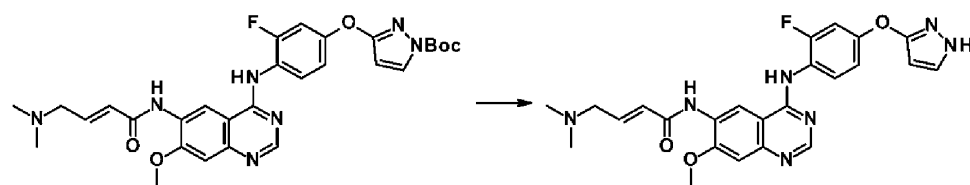
[0403] [表34]

参考例	化合物	中間体
22	(3-{3-クロロ-4-[(6-{[(2E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]アミノ}-7-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-yl)酢酸 tert-ブチル  $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 1.49 (9H, s), 2.34 (6H, s), 3.18-3.22 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.26 (1H, d, $J = 15.8 \text{ Hz}$), 6.99-7.09 (1H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 4.3 \text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J = 9.1 \text{ Hz}$), 8.66 (1H, s), 9.23 (1H, s). MS m/z: 626 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	参考例 X9

[0404] [参考例Z3] (2E)-4-(ジメチルアミノ)-N-{4-[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-3-イルオキシ)アニリノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}ブタ-2-エンアミド

[0405]

[化113]

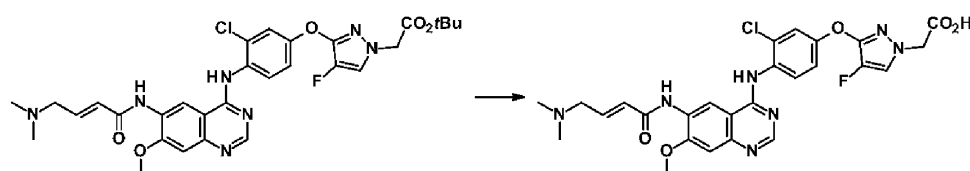


[0406] 3-{4-[(6-{[(2E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]アミノ}-7-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-3-フルオロフェノキシ}-1H-ピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.13 g, 1.95 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (4 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、飽和重曹水を加えた。5分間攪拌した後、析出した固体をろ取した。得られた固体を水で洗浄し、ジクロロメタン/メタノール (9:1) 混合溶媒に溶解させた。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後、減圧下濃縮した。減圧下60℃にて乾燥させることで標記化合物 (純度96%, 968 mg, 1.95 mmol, 定量的) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 2.43 (6H, s), 3.36-3.47 (2H, m), 4.01 (3H, s), 5.97-6.02 (1H, m), 6.56-7.11 (4H, m), 7.22-7.50 (2H, m), 7.71-7.78 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.57-9.89 (2H, m), 12.48 (1H, s). MS m/z: 478 [M+H]⁺.

[参考例Z4] (3-{3-クロロ-4-[(6-{[(2E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]アミノ}-7-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸

[0407] [化114]

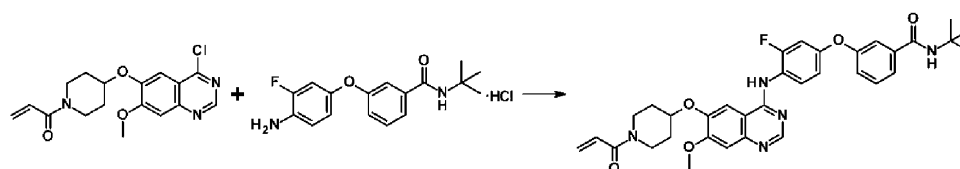


[0408] (3-{3-クロロ-4-[(6-{[(2E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]アミノ}-7-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 tert-ブチル (227 mg, 0.362 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物に飽和重曹水、10%クエン酸水溶液を加えた。析出した固体をろ取、減圧下60℃にて乾燥させ、標記化合物 (188 mg, 0.330 mmol, 収率91.2%) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 2.93 (6H, s), 3.95-4.03 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.73-6.85 (1H, m), 6.88-7.01 (1H, m), 7.11-7.19 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.58-7.64 (1H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 8.41 (1H, s), 9.07 (1H, s). MS m/z: 570 [M+H]⁺.

[実施例1] N-tert-ブチル-3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}ベンズアミド

[0409] [化115]



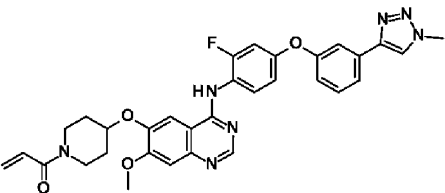
1-{4-[(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン (30.2 mg, 0.0868 mmol) および3-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-N-tert-ブチルベンズアミド塩酸塩 (純度86.0%, 36.8 mg, 0.0934 mmol) の2-プロパノール (2.9 mL) 溶液を、50℃にて3.5時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムにて希釈後、アミノシリカゲルを加え不溶物をろ過、クロロホルム/メタノール (9:1) 混合溶媒にて溶出し、溶出液を減圧濃縮した。得られた残留物を分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタ

ン/メタノール)にて精製した。得られた粗精製物のエタノール溶液を、攪拌しながら水中に滴下し、室温にて30分間攪拌した。固体をろ取、減圧乾燥し、標記化合物 (36.8 mg, 0.0600 mmol, 収率69.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.89-2.09 (4H, m), 3.50-3.79 (2H, m), 3.82-4.00 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.68-4.77 (1H, m), 5.72 (1H, dd, $J = 10.4, 1.8$ Hz), 5.93 (1H, s), 6.31 (1H, dd, $J = 17.1, 1.8$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J = 17.1, 10.4$ Hz), 6.84-6.92 (2H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.38-7.48 (3H, m), 8.30-8.37 (1H, m), 8.67 (1H, s).
MS m/z : 614 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

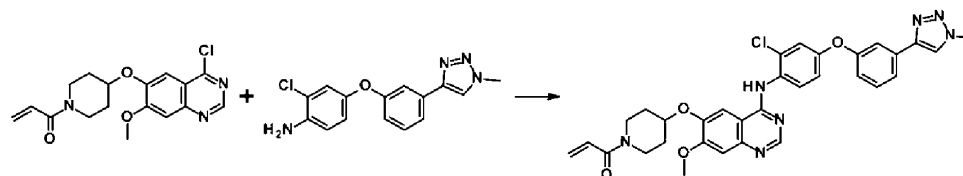
同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0410] [表35]

実施例	化合物	中間体
2	1-{4-[(4-{2-フルオロ-4-[3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェノキシ]アニリノ}-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン  $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 1.90-2.08 (4H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 3.69-3.78 (1H, m), 3.83-3.99 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.15 (3H, s), 4.68-4.76 (1H, m), 5.72 (1H, dd, $J = 10.9, 1.8$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J = 16.7, 1.8$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 16.7, 10.9$ Hz), 6.87-6.96 (2H, m), 7.04 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 7.18 (1H, br s), 7.23-7.27 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.39-7.46 (1H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.76 (1H, s), 8.25-8.32 (1H, m), 8.67 (1H, s). MS m/z: 596 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	参考例 M3

[0411] [実施例3] 1-{4-[(4-{2-クロロ-4-[3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェノキシ]アニリノ}-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン

[0412] [化116]



[0413] 1-{4-[(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン (50 mg, 0.14 mmol)、2-クロロ-4-[3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェノキシ]アニリン (43 mg, 0.14 mmol) の2-プロパノール (2.5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.016 mL, 0.21 mmol) を加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水、飽和重曹水を加え、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、ろ過した後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精製し、標記化合物 (71 mg, 0.12 mmol, 収率81%) を得た。

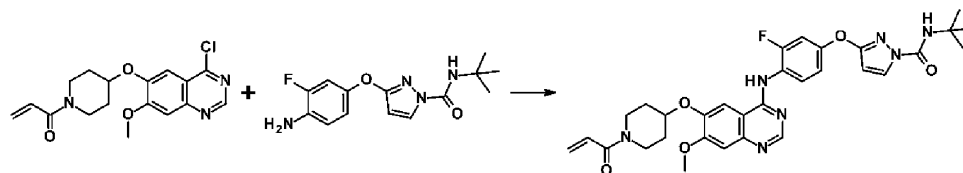
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.92-2.10 (4H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 3.66-3.77 (1H, m), 3.84-3.99 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.15 (3H, s), 4.67-4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J= 10.4, 1.8 Hz), 6.31 (1H, dd, J= 17.1, 1.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J= 17.1, 10.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J= 7.9, 2.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J= 8.9, 2.7 Hz), 7.18 (1H, d, J= 2.4 Hz), 7.24 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.40-7.45 (1H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.76 (1H, s), 8.55 (1H, d, J= 9.2 Hz), 8.69 (1H, s).

MS m/z: 612 [M+H]⁺.

[実施例4] N-tert-ブチル-3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

[0414]

[化117]



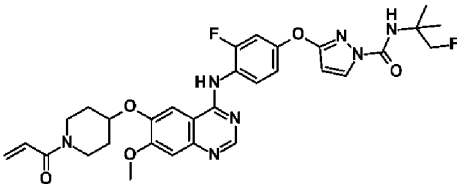
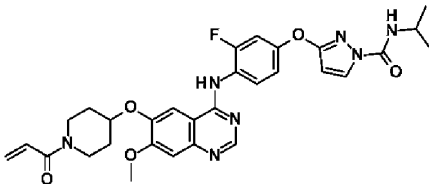
[0415] 1-{4-[(4-クロロ-7-メトキシキノゾリン-6-イル)オキシ]}ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン (55 mg, 0.16 mmol)、3-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-N-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (46 mg, 0.16 mmol) の2-プロパノール (2.5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.018 mL, 0.24 mmol) を加え、50℃で3時間攪拌した。放冷後、水、飽和重曹水を加え、ジクロロメタン (×3) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、減圧下溶媒を留去、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精製し、標記化合物 (68.5 mg, 0.113 mmol, 収率72%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.90-2.07 (4H, m), 3.49-3.60 (1H, m), 3.68-3.79 (1H, m), 3.84-3.97 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.67-4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 5.99 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 17.1, 1.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 17.1, 10.4 Hz), 6.81 (1H, s), 7.01-7.08 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.31 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39-8.46 (1H, m), 8.69 (1H, s). MS m/z: 604 [M+H]⁺.

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

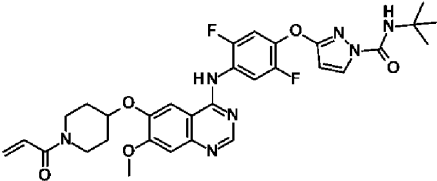
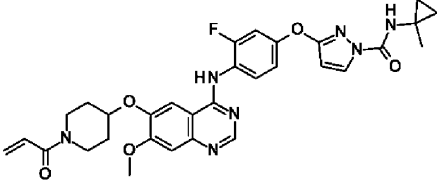
[0416]

[表36-1]

実施例	化合物	中間体
5	3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-N-(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (6H, d, J = 1.8 Hz), 1.91-2.07 (4H, m), 3.51-3.61 (1H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 3.83-3.98 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.52 (2H, d, J = 47.4 Hz), 4.68-4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.6, 2.1 Hz), 6.01 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.7, 2.1 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 16.7, 10.6 Hz), 6.87 (1H, br s), 7.03-7.09 (2H, m), 7.18-7.25 (2H, m), 7.31 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.40-8.47 (1H, m), 8.69 (1H, s). MS m/z: 622 [M+H]⁺.	参考例 N8
6	3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-N-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.89-2.08 (4H, m), 3.50-3.62 (1H, m), 3.69-3.79 (1H, m), 3.83-3.97 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.06-4.17 (1H, m), 4.67-4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.9, 1.8 Hz), 6.01 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 17.0, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 17.0, 10.9 Hz), 6.67-6.72 (1H, m), 7.03-7.08 (2H, m), 7.19-7.24 (2H, m), 7.31 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.40-8.46 (1H, m), 8.69 (1H, s). MS m/z: 590 [M+H]⁺.	参考例 N12

[0417]

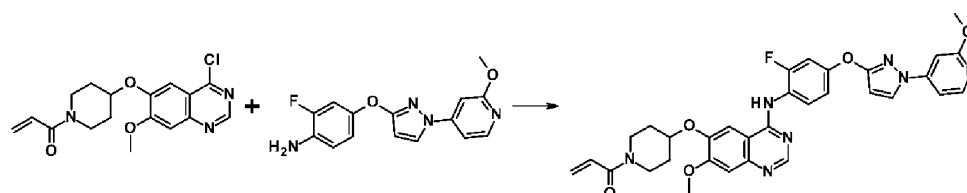
[表36-2]

実施例	化合物	中間体
7	N-tert-ブチル-3-[2,5-ジフルオロ-4-[(7-メトキシ-6-[[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ]-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.77-2.19 (4H, m), 3.39-3.79 (2H, m), 3.79-4.10 (5H, m), 4.66-4.79 (1H, m), 5.71 (1H, d, J = 10.3 Hz), 5.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.29 (1H, d, J = 17.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 17.0, 10.3 Hz), 6.75 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J = 10.9, 7.3 Hz), 7.30-7.42 (2H, m), 7.70 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 11.8, 7.6 Hz), 8.72 (1H, s). MS m/z: 622 [M+H]⁺.	参考例 N3
8	3-[3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-[[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ]-N-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.71-0.76 (2H, m), 0.85-0.93 (2H, m), 1.47 (3H, s), 1.88-2.08 (4H, m), 3.49-3.63 (1H, m), 3.67-3.79 (1H, m), 3.81-3.99 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.68-4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.3, 1.8 Hz), 6.01 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 17.0, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 17.0, 10.3 Hz), 7.02-7.08 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.19-7.25 (2H, m), 7.32 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39-8.46 (1H, m), 8.69 (1H, s). MS m/z: 602 [M+H]⁺.	参考例 N9

[0418] [実施例9] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-[[1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

[0419]

[化118]



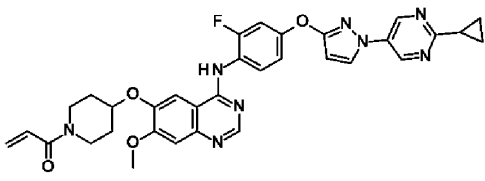
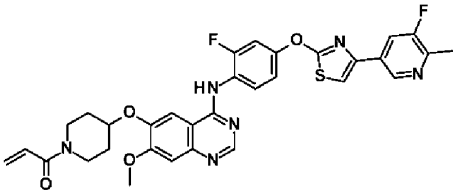
[0420] 1-{4-[(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン (199 mg, 0.571 mmol) および2-フルオロ-4-{[1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリン (165 mg, 0.548 mmol) の2-プロパノール (15 mL) 懸濁液に、トリフルオロ酢酸/2-プロパノール (1:4) 混合溶液(0.210 mL, 0.548 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えてクエンチし、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過した後に減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製し、標記化合物 (275 mg, 0.450 mmol, 収率82.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.66–1.78 (2H, m), 1.98–2.09 (2H, m), 3.44–3.56 (2H, m), 3.83–3.90 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.71–4.81 (1H, m), 5.66 (1H, dd, $J = 10.4, 2.1$ Hz), 6.09 (1H, dd, $J = 16.6, 2.1$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 16.6, 10.4$ Hz), 7.10–7.17 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.26 (1H, dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz), 7.37–7.45 (1H, m), 7.56 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.90 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.35 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 9.31 (1H, s). MS m/z : 612 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

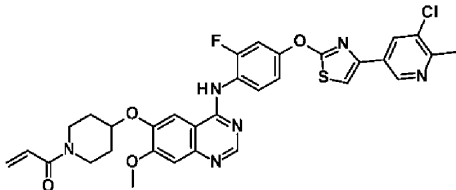
[0421]

[表37-1]

実施例	化合物	中間体
10	1-(4-{[4-(4-{[1-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}-2-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.06-1.22 (4H, m), 1.86-2.11 (4H, m), 2.24-2.40 (1H, m), 3.47-3.62 (1H, m), 3.66-3.79 (1H, m), 3.82-3.99 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.67-4.78 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 11.0, 1.8 Hz), 6.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.5, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 16.5, 11.0 Hz), 7.08-7.25 (4H, m), 7.31 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.36-8.47 (1H, m), 8.69 (1H, s), 8.88 (2H, s). MS m/z: 623 [M+H]⁺.	参考例 K5
11	1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[4-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.67-1.78 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.47 (3H, d, J = 3.1 Hz), 3.44-3.55 (2H, m), 3.83-3.92 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.71-4.81 (1H, m), 5.63-5.69 (1H, m), 6.05-6.14 (1H, m), 6.74-6.85 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.34-7.40 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 11.0, 2.4 Hz), 7.68 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.84-8.01 (3H, m), 8.38 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS m/z: 631 [M+H]⁺.	参考例 M5

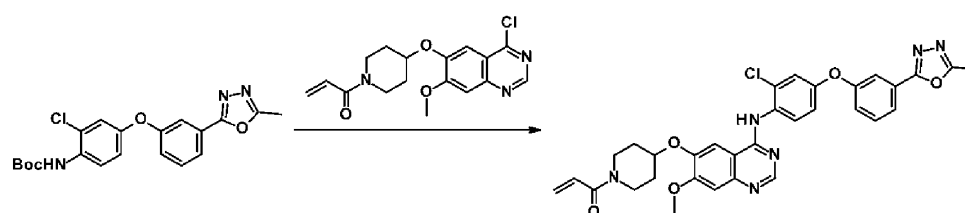
[0422]

[表37-2]

実施例	化合物	中間体
12	1-(4-{[4-(4-{[4-(5-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}-2-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.65-1.80 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.57 (3H, s), 3.44-3.55 (2H, m), 3.82-3.92 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.71-4.82 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.10 (1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.23 (1H, s), 7.33-7.40 (1H, m), 7.50-7.59 (1H, m), 7.69 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.86-7.94 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.38 (1H, s), 8.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.38 (1H, s). MS m/z: 647 [M+H]⁺	参考例 M6

[0423] [実施例13] 1-{4-[(4-{2-クロロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ}-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン

[0424] [化119]



[0425] {2-クロロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル (72.5 mg, 0.180 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温にて1時

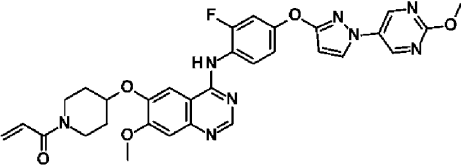
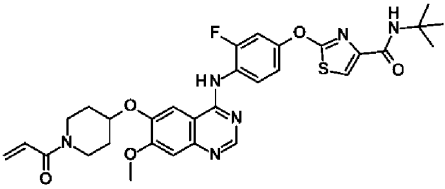
間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残留物にジクロロメタンを加えて希釈後、減圧濃縮した。得られた残留物に2-プロパノール (10 mL) および1-{4-[(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン (50.4 mg, 0.145 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。さらに、反応混合物に1-{4-[(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン (15.2 mg, 0.0437 mmol) および2-プロパノール (5 mL) を室温にて加え、室温にて4日間攪拌した。反応混合物をアミノシリカゲルパッドに通し、2-プロパノールを用いて溶出した。溶出液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精製し、得られた粗精製物を、分取用薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精製し、標記化合物 (42.8 mg, 0.0698 mmol, 収率38.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.92–2.11 (4H, m), 2.62 (3H, s), 3.52–3.61 (1H, m), 3.67–3.78 (1H, m), 3.85–4.00 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.67–4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, $J = 10.9, 1.8$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J = 17.0, 10.9$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz), 7.17–7.25 (3H, m), 7.32 (1H, s), 7.50 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.58 (1H, s), 7.64–7.69 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.62–8.73 (2H, m). MS m/z : 613 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

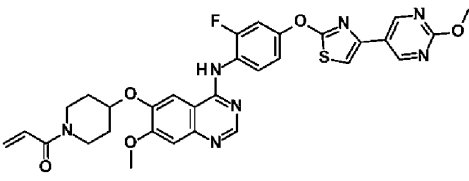
[0426]

[表38-1]

実施例	化合物	中間体
14	1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.88-2.13 (4H, m), 3.50-3.63 (1H, m), 3.67-3.80 (1H, m), 3.82-3.99 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.66-4.79 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.7, 1.8 Hz), 6.14 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.8, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 16.8, 10.7 Hz), 7.08-7.29 (4H, m), 7.31 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.35-8.45 (1H, m), 8.69 (1H, s), 8.83 (2H, s). MS m/z: 613 [M+H]⁺.	参考例 K4
15	N-tert-ブチル-2-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.37 (9H, s), 1.61-1.77 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 3.37-3.58 (2H, m), 3.83-4.00 (5H, m), 4.73-4.83 (1H, m), 5.69 (1H, dd, J = 10.7, 2.5 Hz), 6.12 (1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 16.9, 10.7 Hz), 7.23 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 10.7, 2.8 Hz), 7.67 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.80 (1H, s), 7.90 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 9.53 (1H, br s). MS m/z: 621 [M+H]⁺.	参考例 H3

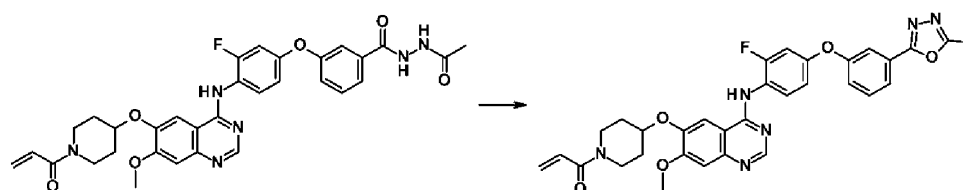
[0427]

[表38-2]

実施例	化合物	中間体
16	1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.66-1.79 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.83-3.92 (2H, m), 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.73-4.80 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.09 (1H, dd, J = 16.9, 2.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.9, 10.4 Hz), 7.23 (1H, s), 7.33-7.39 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz), 7.68 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.76 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.01 (2H, s), 9.37 (1H, br s). MS m/z: 630 [M+H]⁺	参考例 L2

[0428] [実施例17] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

[0429] [化120]



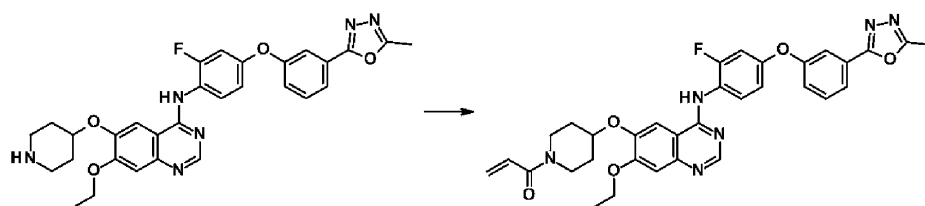
[0430] N'-アセチル-3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}ベンゾヒドラジド (130 mg, 0.212 mmol)、トリフェニルホスフィン (170 mg, 0.648 mmol)

ol)、トリエチルアミン (147 μ L, 1.06 mmol) のジクロロメタン (2.5 mL) 懸濁液に、室温にてヘキサクロロエタン (154 mg, 0.651 mmol) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。さらに、反応混合物にヘキサクロロエタン (6.2 mg, 0.322 mmol)、トリフェニルホスフィン (83.7 mg, 0.319 mmol) およびトリエチルアミン (88.2 μ L, 0.633 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/酢酸エチルおよびジクロロメタン/メタノール) にて精製し、粗精製物にヘキサン/2-プロパノール (1:1) 混合溶媒を加えてスラリーとした。固体をろ取後、同混合溶媒で洗浄、減圧乾燥し、標記化合物 (48.9 mg, 0.0820 mmol, 収率38.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.89–2.09 (4H, m), 2.62 (3H, s), 3.51–3.61 (1H, m), 3.68–3.79 (1H, m), 3.82–3.99 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.68–4.76 (1H, m), 5.68–5.75 (1H, m), 6.26–6.35 (1H, m), 6.63 (1H, dd, $J = 16.8, 10.7$ Hz), 6.89–6.97 (2H, m), 7.17–7.33 (4H, m), 7.51 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.67–7.70 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.40 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 8.69 (1H, s). MS m/z : 597 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[実施例18] 1-{4-[(7-エトキシ-4-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ}キナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン

[0431] [化121]



[0432] 7-エトキシ-N-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]フェニル}-6-[(ピペリジン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-アミ

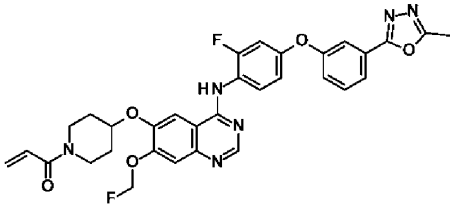
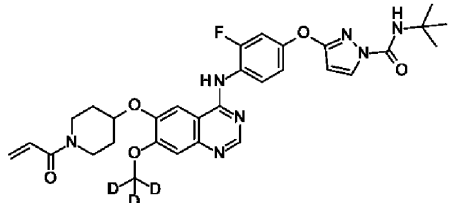
ンのN,N-ジメチルアセトアミド (4 mL) 溶液に、アクリロイルクロリド (0.035 mL, 0.44 mmol) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ去後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精製した。得られた粗精製物に酢酸エチル、ヘキサンを加え、析出した固体をろ取することで、標記化合物 (33 mg, 0.054 mmol, 収率15%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.98–2.01 (4H, m), 2.62 (3H, s), 3.59–3.61 (1H, m), 3.86–3.88 (3H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.68–4.71 (1H, m), 5.72 (1H, dd, $J = 10.3, 1.8$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J = 16.7, 1.8$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J = 16.7, 10.3$ Hz), 6.91–6.94 (2H, m), 7.21–7.29 (4H, m), 7.50 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.68 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.40–8.47 (1H, m), 8.68 (1H, s). MS m/z : 611 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

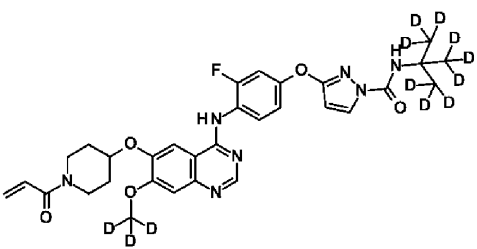
[0433]

[表39-1]

実施例	化合物	中間体
19	1-(4-{[7-(フルオロメトキシ)-4-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ}キナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.01-2.03 (4H, m), 2.62 (3H, s), 3.60 (1H, br s), 3.80-3.87 (3H, br m), 4.76-4.76 (1H, m), 5.73 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 5.91 (2H, d, J = 53.1 Hz), 6.32 (1H, dd, J = 16.5, 1.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 16.5, 10.4 Hz), 6.92-6.95 (2H, m), 7.22-7.24 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, s), 7.69 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.40 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.71 (1H, s). MS m/z: 615 [M+H]⁺.	参考例 T2
20	N-tert-ブチル-3-{3-フルオロ-4-[(7-(²H₅)メチルオキシ]-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.99-2.06 (4H, m), 3.57 (1H, br s), 3.75 (1H, br s), 3.91 (2H, br s), 4.70-4.72 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 5.99 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.6, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 6.81 (1H, br s), 7.03-7.07 (2H, m), 7.16 (1H, br s), 7.22 (1H, s), 7.31 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.43 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.69 (1H, s). MS m/z: 607 [M+H]⁺.	参考例 T3

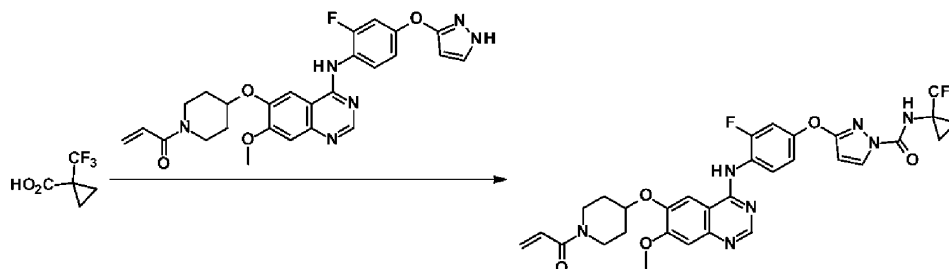
[0434]

[表39-2]

実施例	化合物	中間体
21	3-{3-フルオロ-4-[(7-[(²H₅)メチルオキシ]-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-N-[2-(²H₃)メチル(²H₆)プロパン-2-イル]-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.99-2.06 (4H, m), 3.58 (1H, br s), 3.75 (1H, br s), 3.92 (2H, br s), 4.70-4.72 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 5.99 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 17.1, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 17.1, 10.4 Hz), 6.80 (1H, s), 7.01-7.06 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.31 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.43 (1H, t, J = 8.9 Hz), 8.69 (1H, s). MS m/z: 616 [M+H]⁺.	参考例 T4

[0435] [実施例22] 3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-N-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

[0436] [化122]



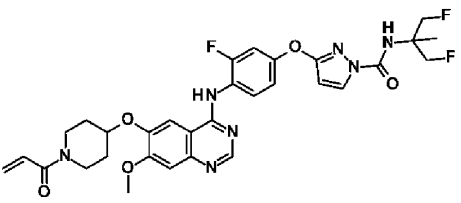
[0437] トリフルオロメチルシクロプロパン-1-カルボン酸 (33 mg, 0.21 mmol) のトルエン (3 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.124 mL, 0.895 mmol)、ジフェニルリン酸アジド (0.062 mL, 0.29 mmol) を加え、85℃で1時間攪拌した。放冷後、1-{4-[(4-{2-フルオロ-4-[(1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]アニリノ}-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン (90 mg, 0.18 mmol) の1,2-ジクロロエタン (6 mL) 懸濁液を加え、室温にて20分間、40℃にて30分間、50℃にて2時間、60℃にて2時間、70℃にて1時間、85℃にて6時間攪拌した。放冷後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精製し、標記化合物 (62 mg, 0.095 mmol, 収率53%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24-1.30 (2H, m), 1.40-1.45 (2H, m), 1.91-2.08 (4H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 3.84-3.98 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.66-4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.9, 1.8 Hz), 6.06 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.4, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 16.4, 10.9 Hz), 7.04-7.10 (2H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.40 (1H, br s), 8.14 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.42-8.49 (1H, m), 8.70 (1H, s). MS m/z: 656 [M+H]⁺.

同様の方法により対応するカルボン酸から以下の化合物を合成した。

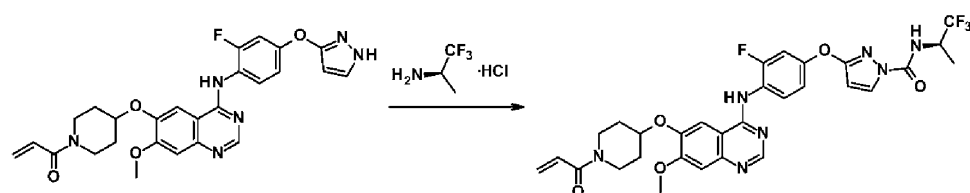
[0438]

[表40]

実施例	化合物	カルボン酸
23	N-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.57 (3H, m), 1.89-2.10 (4H, m), 3.51-3.63 (1H, m), 3.68-3.79 (1H, m), 3.81-3.99 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.50-4.80 (5H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.3, 1.5 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.7, 1.5 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 16.7, 10.3 Hz), 7.01-7.09 (3H, m), 7.24-7.37 (3H, m), 8.11 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.34-8.50 (1H, m), 8.68 (1H, s). MS m/z: 640 [M+H]⁺.	3-フルオロ-2-(フルオロメチル)-2-メチルプロパン酸

[0439] [実施例24] 3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

[0440] [化123]



[0441] 1-{4-[(4-{2-フルオロ-4-[(1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]アニリノ}-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン (

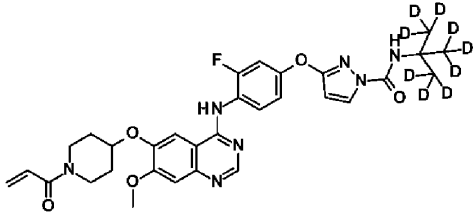
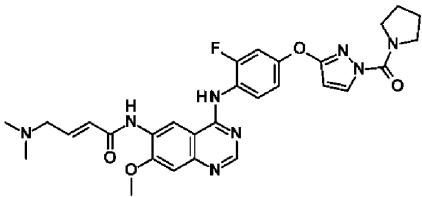
75 mg, 0.15 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、氷冷下、クロロギ酸4-ニトロフェニル (35 mg, 0.17 mmol)、トリエチルアミン (0.082 mL, 0.59 mmol) を加え、0°Cで40分間、室温で1.5時間攪拌した。(R)-2-アミノ-1,1,1-トリフルオロプロパン塩酸塩 (27 mg, 0.18 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を水にて希釈、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過した後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精製し、標記化合物 (63.5 mg, 0.0987 mmol, 収率66%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.91-2.08 (4H, m), 3.52-3.61 (1H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 3.84-3.98 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.63-4.75 (2H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.5, 1.8 Hz), 6.07 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.7, 1.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 16.7, 10.5 Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 7.32 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.43-8.51 (1H, m), 8.69 (1H, s). MS m/z: 644 [M+H]⁺.

同様の方法により対応する中間体およびアミンから以下の化合物を合成した。

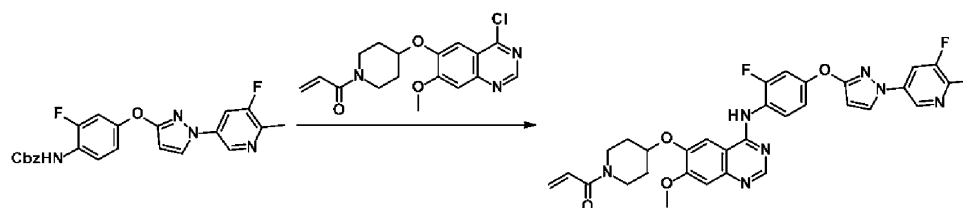
[0442]

[表41]

実施例	化合物	中間体
		アミン
25	3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-N-[2-(³H₃)メチル(³H₆)プロパン-2-イル]-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90-2.10 (4H, m), 3.50-3.63 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.83-4.00 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.68-4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.3, 1.8 Hz), 5.99 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 17.0, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 17.0, 10.3 Hz), 6.80 (1H, br s), 7.02-7.08 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.31 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.39-8.46 (1H, m), 8.69 (1H, s). MS m/z: 613 [M+H]⁺.	参考例 Q2
		2-アミノ-2-メチル-d ₃ -プロパン-1,1,1,3,3,3-d ₆
26	(2E)-4-(ジメチルアミノ)-N-[4-(2-フルオロ-4-{[1-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]ブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-2.05 (4H, m), 2.34 (6H, s), 3.14-3.24 (2H, m), 3.57-3.76 (2H, m), 3.83-4.02 (2H, m), 4.08 (3H, s), 6.03 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.26 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.98-7.15 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.45-7.53 (1H, m), 8.17 (1H, br s), 8.21 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.27 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.66 (1H, s), 9.17 (1H, s). MS m/z: 575 [M+H]⁺.	参考例 Z3
		ピロリジン

[0443] [実施例27] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

[0444] [化124]



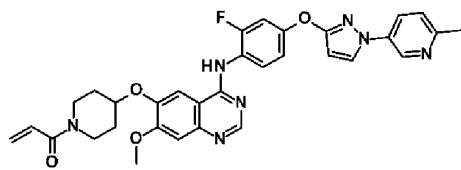
[0445] (2-フルオロ-4-{[1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}フェニル)カルバミン酸 ベンジル (86.0 mg, 0.197 mmol) のエタノール (4 mL) 懸濁液に、10%パラジウム炭素(M)Wet (43.0 mg) を加え、常圧の水素雰囲気下室温にて2時間攪拌した。不溶物をろ過し、エタノールを用いて溶出し、溶出液を減圧濃縮した。得られた残留物に1-{4-[4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン (74.0 mg, 0.213 mmol) および2-プロパノール (8.0 mL) を加えた。反応混合物に、トリフルオロ酢酸/2-プロパノール (1:4) 混合溶液(0.0754 mL, 0.197 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて希釈、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製し、標記化合物 (102 mg, 0.167 mmol, 収率84.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.66-1.79 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.46-2.48 (3H, m), 3.43-3.54 (2H, m), 3.82-3.92 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.71-4.80 (1H, m), 5.66 (1H, dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz), 6.09 (1H, dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz), 6.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 17.1, 10.4$ Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.19-7.27 (2H, m), 7.55 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.90 (1H

, s), 8.00-8.08 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.79 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.29 (1H, s). MS m/z: 614 [M+H]⁺.

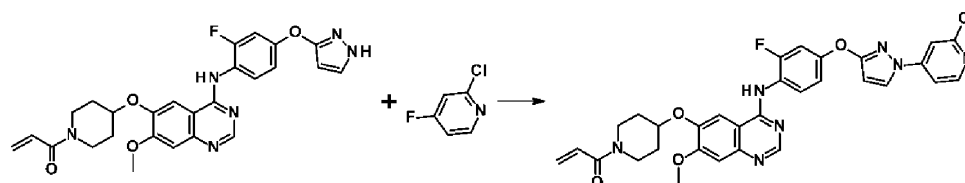
同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0446] [表42]

実施例	化合物	中間体
28	1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.65-1.79 (2H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.46-2.52 (3H, m), 3.43-3.55 (2H, m), 3.82-3.91 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.70-4.80 (1H, m), 5.63-5.69 (1H, m), 6.09 (1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.29-6.32 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 7.07-7.13 (1H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.54 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.90 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 8.34 (1H, s), 8.47-8.52 (1H, m), 8.88 (1H, d, J = 3.1 Hz), 9.29 (1H, s). MS m/z: 596 [M+H]⁺.	参考例 K3

[0447] [実施例29] 1-(4-{[4-(4-{[1-(2-クロロピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}-2-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

[0448] [化125]

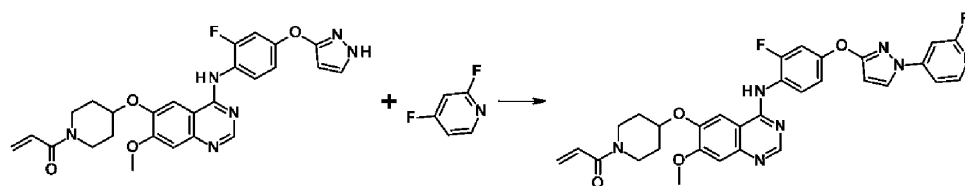


[0449] 1-[4-({4-[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-3-イルオキシ)アニリノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}オキシ)ピペリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン (120 mg, 0.238 mmol) および2-クロロ-4-フルオロピリジン (0.0282 mL, 0.285 mmol) のジメチルスルホキシド (2 mL) 溶液に、室温にて炭酸セシウム (234 mg, 0.719 mmol) を加え、反応混合物を室温にて4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過した後に減圧濃縮し、得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製し、標記化合物 (93.3 mg, 0.152 mmol, 収率63.6%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.66-1.79 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 3.43-3.55 (2H, m), 3.82-3.92 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.71-4.80 (1H, m), 5.61-5.71 (1H, m), 6.03-6.13 (1H, m), 6.41-6.44 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.11-7.32 (3H, m), 7.57 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.76-7.81 (1H, m), 7.86-7.93 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.70-8.75 (1H, m), 9.31 (1H, s). MS m/z: 616 [M+H]⁺.

[実施例30] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

[0450] [化126]



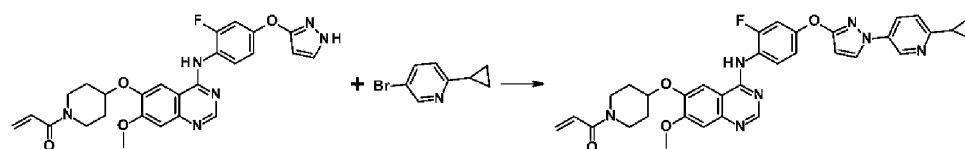
[0451] 1-[4-({4-[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-3-イルオキシ)アニリノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}オキシ)ピペリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン (200 mg, 0.396 mmol) および2,4-ジフルオロピリジン (0.054 mL, 0.60 mmol)

のN,N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) 溶液に、室温にて炭酸セシウム (324 mg, 0.995 mmol) を加え、0℃にて2時間攪拌し、室温に昇温した後に一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて希釈、不溶物をろ去し、酢酸エチルを用いて溶出した。溶出液を水および飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過した後に減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製した。粗精製物を酢酸エチルに溶解し、ヘキサンにて希釈し固化させた。懸濁液を減圧濃縮後、減圧乾燥し、標記化合物 (121 mg, 0.201 mmol, 収率50.8%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.64–1.77 (2H, m), 1.98–2.08 (2H, m), 3.42–3.55 (2H, m), 3.82–3.92 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.72–4.81 (1H, m), 5.67 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.10 (1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.45 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.22 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz), 7.49–7.60 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.90 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.35 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.35 (1H, br s). MS m/z: 600 [M+H]⁺.

[実施例31] 1-(4-{[4-(4-{[1-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}-2-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

[0452] [化127]



[0453] 1-[4-(4-{[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-3-イルオキシ)アニリノ]-7-メトキ

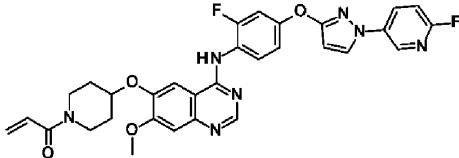
シキナゾリン-6-イル}オキシ)ピペリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン (200 mg, 0.392 mmol)、ヨウ化銅(I) (37.7 mg, 0.198 mmol)、3-ブromo-6-(シクロプロピル)ピリジン (122 mg, 0.616 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (46.1 mg, 0.447 mmol) および炭酸カリウム (115 mg, 0.835 mmol) のジメチルスルホキシド (2.7 mL) 懸濁液を、マイクロ波照射下130℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて希釈、セライトパッドを通し酢酸エチルを用いて溶出した。溶出液を水 (×2) および飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過した後に減圧濃縮して得られた残留物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノールおよびクロロホルム/メタノール) にて精製し、標記化合物(65.2 mg, 0.105 mmol, 収率26.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 0.92-1.00 (4H, m), 1.64-1.79 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.11-2.20 (1H, m), 3.43-3.54 (2H, m), 3.81-3.91 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.71-4.79 (1H, m), 5.66 (1H, dd, $J = 10.4, 2.5$ Hz), 6.09 (1H, dd, $J = 16.6, 2.5$ Hz), 6.29 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 16.6, 10.4$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz), 7.18-7.24 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.99 (1H, dd, $J = 8.3, 2.8$ Hz), 8.34 (1H, s), 8.44-8.48 (1H, m), 8.82 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 9.29 (1H, s). MS m/z : 622 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

類似した方法により対応するブromo体から以下の化合物を合成した。

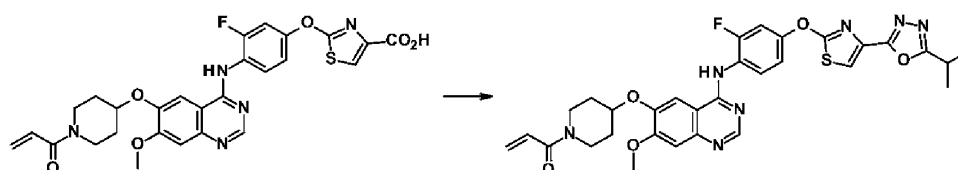
[0454]

[表43]

実施例	化合物	プロモ体
32	1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.65-1.79 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 3.42-3.54 (2H, m), 3.81-3.92 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.71-4.79 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.09 (1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.34 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.09-7.14 (1H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.6, 3.1 Hz), 7.54 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.90 (1H, s), 8.31-8.40 (2H, m), 8.53 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.63-8.68 (1H, m), 9.30 (1H, s). MS m/z: 600 [M+H]⁺.	5-ブromo-2-フルオロピリジン

[0455] [実施例33] 1-[4-({4-[2-フルオロ-4-({4-[5-(プロパン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1,3-チアゾール-2-イル} オキシ) アニリノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル} オキシ) ピペリジン-1-イル] プロパ-2-エン-1-オン

[0456] [化128]



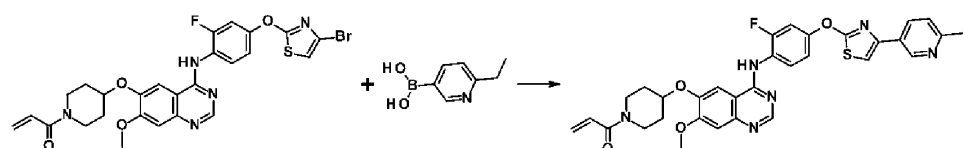
[0457] 2-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(151 mg, 0.266 mmol)、イソ酪酸 ヒドラジド (57.1 mg, 0.559 mmol) および トリエチルアミン (0.11 mL, 0.79 mmol) のN,N-ジメチルホルムア

ミド (1.0 mL) 溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリ
アゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート (157 mg
, 0.413 mmol) を室温にて加え、同温度にて一晩攪拌した。反応混合物に飽
和食塩水を加えて希釈し、超音波を照射してスラリーとした後にろ過した。
得られた固体を水およびヘキサンで洗浄し、減圧乾燥した。得られた固体に
トリエチルアミン (0.11 mL, 1.3 mmol)、p-トルエンスルホニルクロリド (1
02 mg, 0.535 mmol) およびクロロホルム (10 mL) を加え、室温にて一晩攪
拌した。反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メ
タノール) およびアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホル
ム/メタノール) にて精製し、標記化合物 (47.0 mg, 0.0744 mmol, 収率27.9
%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.35 (6H, d, J = 7.4 Hz), 1.65-1.79 (2H, m), 1.95
-2.09 (2H, m), 3.22-3.33 (1H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.82-3.92 (2H, m
, 3.95 (3H, s), 4.72-4.80 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz),
6.09 (1H, dd, J = 16.9, 2.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.9, 10.4 Hz), 7.
23 (1H, s), 7.31-7.37 (1H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 7.69 (1H, t, J = 8.
6 Hz), 7.91 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.38 (1H, s). MS m/z
: 632 [M+H]⁺.

[実施例34] 1-(4-{[4-(4-{[4-(6-エチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2
-イル]オキシ}-2-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}
ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

[0458] [化129]



[0459] 1-{4-[4-{4-[4-(4-ブromo-1,3-チアゾール-2-イル)オキシ]-2-フルオロアニリ

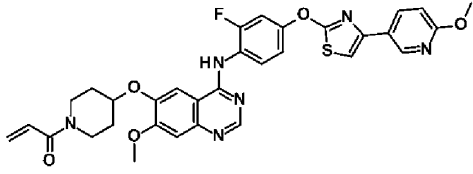
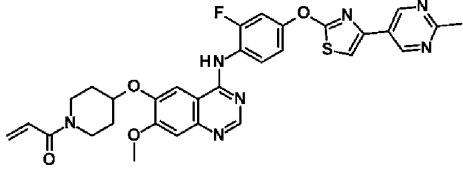
ノ}-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン (99.9 mg, 0.166 mmol)、2-エチルピリジン-5-ボロン酸 (50.9 mg, 0.337 mmol)、炭酸セシウム (170 mg, 0.523 mmol) および、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (15.2 mg, 0.0186 mmol) の、水(0.150 mL)、1,2-ジメトキシエタン (3.0 mL) 懸濁液を、マイクロ波照射下120℃にて1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、不溶物をろ過、酢酸エチルを用いて溶出した。溶出液を減圧濃縮して得られた残留物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) にて精製し、標記化合物 (52.5 mg, 0.0838 mmol, 収率50.4%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.67-1.79 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.78 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.42-3.55 (2H, m), 3.82-3.92 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.72-4.81 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.7, 2.5 Hz), 6.09 (1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.6, 10.7 Hz), 7.23 (1H, s), 7.28-7.40 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.63-7.75 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J = 8.0, 2.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.94 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.37 (1H, s). MS m/z: 627 [M+H]⁺.

同様の方法により対応するボロン酸から以下の化合物を合成した。

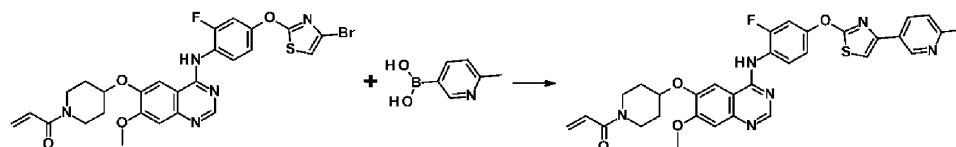
[0460]

[表44]

実施例	化合物	ボロン酸
35	1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.67-1.79 (2H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 3.43-3.55 (2H, m), 3.82-3.92 (5H, m), 3.95 (3H, s), 4.71-4.81 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.09 (1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.23 (1H, s), 7.33-7.38 (1H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.67 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.91 (1H, s), 8.10 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.37 (1H, s). MS m/z: 629 [M+H]⁺.	2-メトキシ ピリジン-5- ボロン酸
36	1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[4-(2-メチルピリジン-5-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.63-1.81 (2H, m), 1.96-2.11 (2H, m), 2.65 (3H, s), 3.41-3.56 (2H, m), 3.81-4.01 (5H, m), 4.71-4.82 (1H, m), 5.62-5.73 (1H, m), 6.05-6.17 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 16.9, 10.7 Hz), 7.23 (1H, s), 7.33-7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.63-7.75 (1H, m), 7.85-7.97 (2H, m), 8.38 (1H, s), 9.03-9.14 (2H, m), 9.37 (1H, s). MS m/z: 614 [M+H]⁺.	(2-メチルピ リミジン-5- イル)ボロン 酸

[0461] [実施例37] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[4-(6-メチルピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

[0462] [化130]



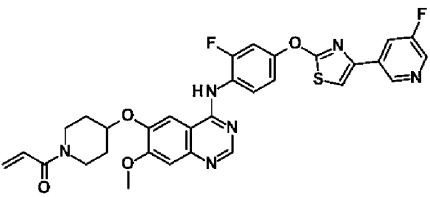
[0463] 1-{4-[(4-{4-[(4-ブromo-1,3-チアゾール-2-イル)オキシ]-2-フルオロアニリノ}-7-メトキシキノリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン (101 mg, 0.168 mmol)、2-メチル-5-ピリジニルボロン酸 (49.9 mg, 0.364 mmol)、炭酸セシウム (115 mg, 0.354 mmol) および、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (12.4 mg, 0.0107 mmol) の水 (0.050 mL)、1,2-ジメトキシエタン (1.7 mL) 懸濁液を、マイクロ波照射下160℃にて30分間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフランにて希釈し、不溶物をろ過、テトラヒドロフランを用いて溶出した。溶出液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製後、粗精製物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製し、標記化合物 (54.1 mg, 0.0883 mmol, 収率52.7%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 1.67-1.79 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.44-2.56 (3H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.82-3.92 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.72-4.81 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.1 Hz), 6.09 (1H, dd, J = 16.6, 2.1 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.23 (1H, s), 7.27-7.39 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.68 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J = 8.0, 2.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.91 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.37 (1H, s). MS m/z: 613 [M+H]⁺.

同様の方法により対応するボロン酸から以下の化合物を合成した。

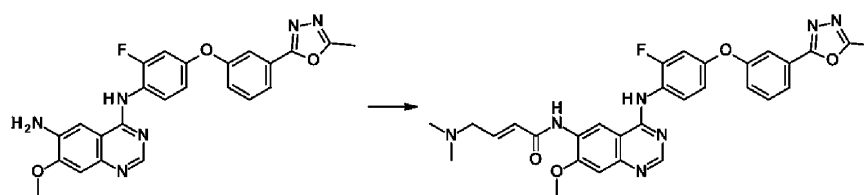
[0464]

[表45]

実施例	化合物	ボロン酸
38	1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.66-1.78 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.82-3.91 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.73-4.81 (1H, m), 5.62-5.70 (1H, m), 6.05-6.13 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.23 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.69 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.87-7.97 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 11.7 Hz), 8.38 (1H, s), 8.51-8.54 (1H, m), 8.94 (1H, s), 9.38 (1H, s). MS m/z: 617 [M+H]⁺.	(5-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸

[0465] [実施例39] (2E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(4-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ}-7-メトキシキナゾリン-6-イル)ブタ-2-エンアミド

[0466] [化131]



[0467] (2E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸塩酸塩 (101 mg, 0.611 mmol) をアセトニトリル (2 mL) に溶解し、オキサリルクロリド (52 μL, 0.61 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (1滴) を加えた。50℃で20分間攪拌した後、0℃にて、N⁴-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フ

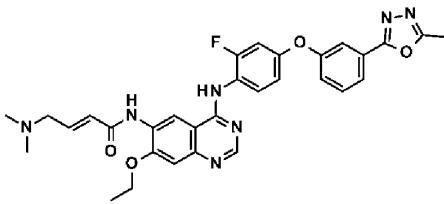
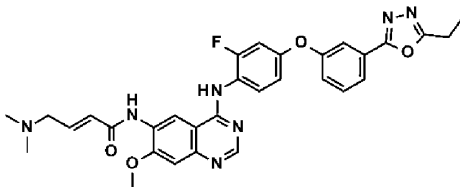
エノキシ]フェニル}-7-メトキシキナゾリン-4,6-ジアミン (140 mg, 0.305 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 溶液を加えた。室温で3時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製して、標記化合物 (89 mg, 0.16 mmol, 収率51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 2.19 (6H, s), 2.58 (3H, s), 3.08 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.02 (3H, s), 6.59 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.79 (1H, dt, $J = 15.3, 5.5$ Hz), 6.97–7.00 (1H, m), 7.15–7.18 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.37–7.40 (1H, m), 7.53 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.58 (1H, s), 7.67 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.40 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.68 (1H, s), 9.71 (1H, s). MS m/z : 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

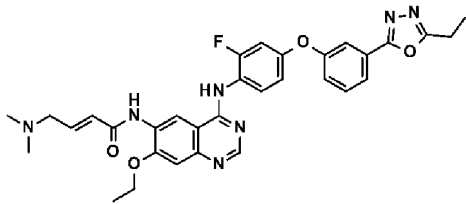
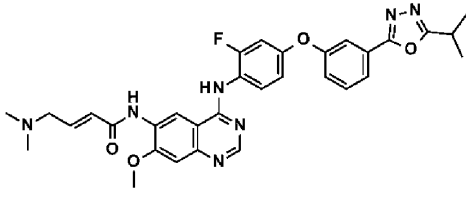
同様の方法により対応する中間体から以下の化合物を合成した。

[0468]

[表46-1]

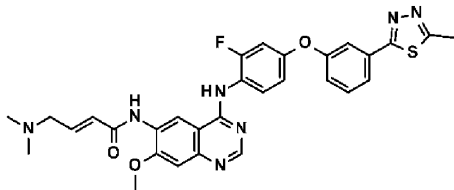
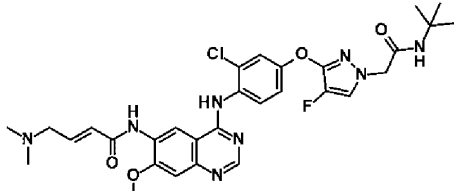
実施例	化合物	中間体
40	(2E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(7-エトキシ-4-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ}キナゾリン-6-イル)プタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.19 (6H, s), 2.58 (3H, s), 3.09 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.29 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.60 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.78-6.81 (1H, m), 7.00-6.97 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 7.25 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.52 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.56-7.59 (1H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.39 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.51 (1H, s), 9.70 (1H, s). MS m/z: 584 [M+H]⁺.	参考例 X3
41	(2E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(4-{4-[3-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]-2-フルオロアニリノ}-7-メトキシナゾリン-6-イル)プタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.18 (6H, s), 2.95 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.08 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.02 (3H, s), 6.60 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.79 (1H, dt, J = 15.3, 6.1 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 11.0, 2.4 Hz), 7.27 (1H, s), 7.36-7.39 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.60-7.61 (1H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79-7.81 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.68 (1H, s), 9.71 (1H, s). MS m/z: 584 [M+H]⁺.	参考例 X4

[表46-2]

実施例	化合物	中間体
42	(2E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(7-エトキシ-4-{4-[3-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]-2-フルオロアニリノ}キナゾリン-6-イル)ブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.47 (3H, t, J = 6.7 Hz), 2.19 (6H, s), 2.95 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.09 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.29 (2H, q, J = 6.7 Hz), 6.60 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.80 (1H, dt, J = 15.3, 6.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 11.0, 2.4 Hz), 7.25 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J = 7.3, 2.4 Hz), 7.52 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.61-7.60 (1H, m), 7.67 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.39 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.51 (1H, s), 9.70 (1H, s). MS m/z: 598 [M+H]⁺.	参考例 X5
43	(2E)-4-(ジメチルアミノ)-N-[4-(2-フルオロ-4-{3-[5-(プロパン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェノキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]ブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.35 (6H, s), 3.16-3.35 (3H, m), 4.07 (3H, s), 6.27 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.86-6.96 (2H, m), 6.98-7.09 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.42-7.55 (2H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.13-8.34 (2H, m), 8.66 (1H, s), 9.17 (1H, s). MS m/z: 598 [M+H]⁺.	参考例 X6

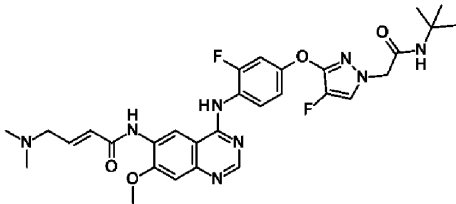
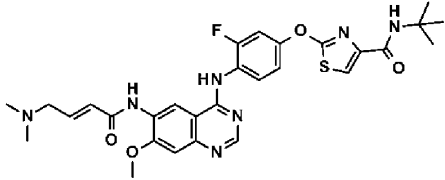
[0470]

[表46-3]

実施例	化合物	中間体
44	(2E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(4-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ}-7-メトキシキナゾリン-6-イル)プタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.48 (6H, s), 2.83 (3H, s), 3.31-3.43 (2H, m), 4.07 (3H, s), 6.35-6.46 (1H, m), 6.88-6.95 (2H, m), 6.98-7.09 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.42-7.54 (2H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 7.68-7.73 (1H, m), 8.21-8.31 (2H, m), 8.67 (1H, s), 9.16 (1H, s). MS m/z: 586 [M+H]⁺.	参考例 X7
45	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-2-クロロアニリノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}-4-(ジメチルアミノ)プタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.27 (9H, s), 2.79 (6H, s), 3.89-4.11 (5H, m), 4.60 (2H, s), 6.71-6.96 (2H, m), 7.13-7.21 (1H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.82-7.87 (1H, m), 7.96-8.02 (1H, m), 8.62 (1H, s), 9.04-9.10 (1H, m), 10.06-10.15 (1H, m), 10.40-10.59 (1H, m). MS m/z: 625 [M+H]⁺.	参考例 X8

[0471]

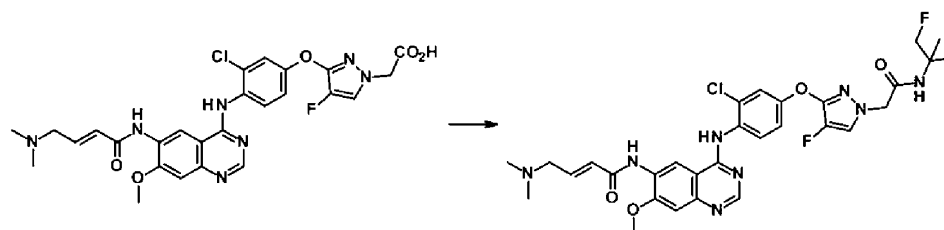
[表46-4]

実施例	化合物	中間体
46	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-2-フルオロアニリノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 2.33 (6H, s), 3.16-3.20 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.96 (1H, br s), 6.25 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.97-7.08 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.48 (1H, br s), 8.17 (1H, br s), 8.21-8.28 (1H, m), 8.64 (1H, s), 9.15 (1H, s). MS m/z: 609 [M+H]⁺.	参考例 X10
47	N-tert-ブチル-2-{4-[(6-[(2E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]アミノ)-7-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノ]-3-フルオロフェノキシ}-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.32 (6H, s), 3.18 (2H, dd, J = 5.5, 1.2 Hz), 4.08 (3H, s), 6.25 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.95 (1H, s), 7.00-7.08 (1H, m), 7.15-7.23 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.49 (1H, t, J = 8.9 Hz), 8.69 (1H, s), 9.19 (1H, s). MS m/z: 594 [M+H]⁺.	参考例 X11

[0472] [実施例48] (2E)-N-(4-{2-クロロ-4-[(4-フルオロ-1-{2-[(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ]-2-オキシエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ]アニリノ}-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド

[0473]

[化132]



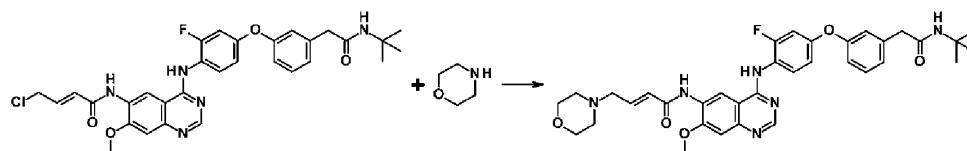
[0474] (3-{3-クロロ-4-[(6-{[(2E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル]アミノ}-7-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 (45.8 mg, 0.0804 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.055 mL, 0.32 mmol)、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-アミン塩酸塩 (12.9 mg, 0.101 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.877 mL) 溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート (50.1 mg, 0.132 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノールジクロロメタン/メタノール) およびアミン修飾シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) にて精製した。得られた固体をヘキサンで洗浄後、減圧下60℃にて乾燥させ、標記化合物 (22.7 mg, 0.0353 mmol, 収率43.9%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 1.21-1.28 (6H, m), 2.20 (6H, s), 3.05-3.15 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.44 (2H, d, J= 47.8 Hz), 4.65 (2H, s), 6.52-6.64 (1H, m), 6.71-6.86 (1H, m), 7.06-7.16 (1H, m), 7.23-7.32 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 7.93-8.07 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.62-9.76 (2H, m). MS m/z: 643 [M+H]⁺.

[実施例49] (2E)-N-[4-(4-{3-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]フェノキシ}-2-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-(モルホリン-4-イル)ブタ-2-エンアミド

[0475]

[化133]



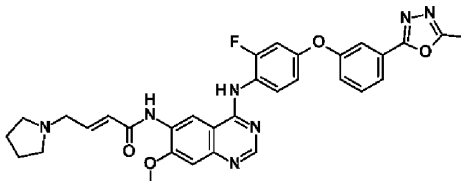
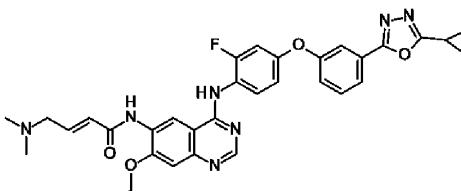
[0476] (2E)-N-[4-(4-{3-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}-2-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-クロロブタ-2-エンアミド (47.5 mg, 0.0802 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液にモルホリン (0.0076 mL, 0.088 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。さらに、反応液にモルホリン (0.0076 mL, 0.088 mmol) を加え、室温にて19時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後、減圧下濃縮した。残留物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) にて精製した。粗精製物を酢酸エチルに溶解し、ヘキサンを加え、析出した固体をろ取、減圧下60℃にて乾燥させることで標記化合物 (41.4 mg, 0.0644 mmol, 収率80.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.23 (9H, s), 2.36–2.44 (4H, m), 3.09–3.20 (2H, m), 3.34–3.44 (2H, m), 3.55–3.68 (4H, m), 4.01 (3H, s), 6.53–6.65 (1H, m), 6.72–6.89 (2H, m), 6.93–7.11 (4H, m), 7.26 (1H, s), 7.31–7.53 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.60–9.74 (2H, m). MS m/z : 643 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

同様の方法により対応する中間体およびアミンから以下の化合物を合成した。

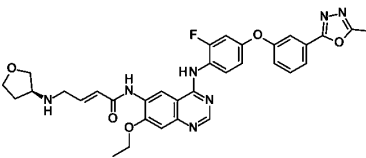
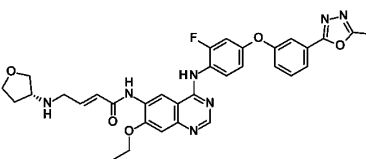
[0477]

[表47-1]

実施例	化合物	中間体
		アミン
50	(2E)-N-(4-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ}-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.69-1.74 (4H, m), 2.44-2.53 (4H, m), 2.58 (3H, s), 3.25 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.02 (3H, s), 6.60 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.80-6.87 (1H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.36-7.40 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.56-7.59 (1H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.40 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.67 (1H, s), 9.71 (1H, s). MS m/z: 596 [M+H]⁺.	参考例 Y2
		ピロリジン
51	(2E)-N-(4-{4-[3-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]-2-フルオロアニリノ}-7-エトキシキナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.10-1.20 (4H, m), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.19 (6H, s), 2.28-2.35 (1H, m), 3.09 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.60 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.80 (1H, dt, J = 15.3, 6.1 Hz), 6.95-6.98 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz), 7.25 (1H, s), 7.34-7.37 (1H, m), 7.51 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.59-7.62 (1H, m), 7.65 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.39 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.51 (1H, s), 9.70 (1H, s). MS m/z: 610 [M+H]⁺.	参考例 Y4
		ジメチルアミン(テトラヒドロフラン溶液)

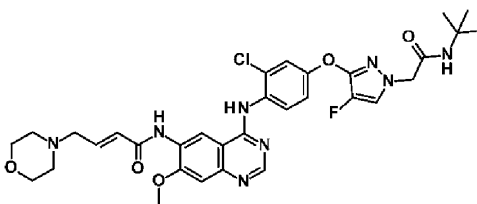
[0478]

[表47-2]

実施例	化合物	中間体
		アミン
52	(2E)-N-(7-エトキシ-4-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ}キナゾリン-6-イル)-4-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ]プタ-2-エンアミド 	参考例 Y3
		(3S)-3-アミノテトラヒドロフラン
53	(2E)-N-(7-エトキシ-4-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ}キナゾリン-6-イル)-4-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ]プタ-2-エンアミド 	参考例 Y3
		(3R)-3-アミノテトラヒドロフラン

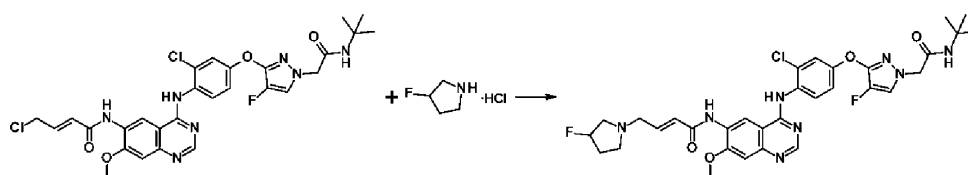
[0479]

[表47-3]

実施例	化合物	中間体
		アミン
54	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-2-クロロアニリノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}-4-(モルホリン-4-イル)ブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.27 (9H, s), 2.26-2.52 (4H, m), 3.05-3.22 (2H, m), 3.50-3.72 (4H, m), 4.01 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.52-6.87 (2H, m), 7.06-7.16 (1H, m), 7.21-7.33 (2H, m), 7.41-7.53 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.95-8.00 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.53-9.90 (2H, m). MS m/z: 667 [M+H]⁺.	参考例 Y5
		モルホリン

[0480] [実施例55] rac-(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-2-クロロアニリノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}-4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド

[0481] [化134]



[0482] (2E)-N-{4-[4-({1-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-2-クロロアニリノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}-4-クロロブタ-2-エンアミド (48.2 mg, 0.0782 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0244 mL, 0.143 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド

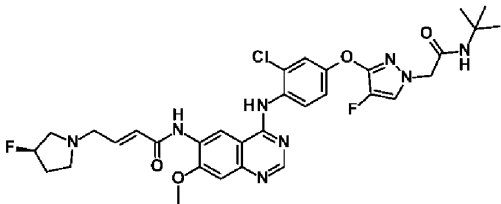
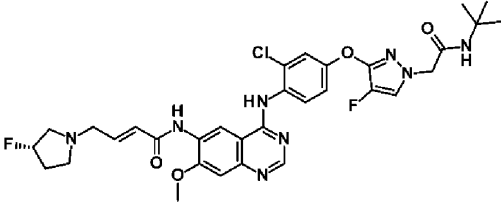
(1 mL) 溶液に3-フルオロピロリジン塩酸塩 (20.9 mg, 0.166 mmol) を加え、室温にて15時間攪拌した。反応液を60℃に昇温し4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後、減圧下濃縮した。残留物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精製した。粗精製物を少量の酢酸エチルに溶解させた後、ヘキサンを加え、析出した固体をろ取した。減圧下60℃にて乾燥し、標記化合物 (30.2 mg, 0.0451 mmol, 収率57.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.35 (9H, s), 1.95-2.35 (2H, m), 2.50-2.62 (1H, m), 2.68-2.87 (1H, m), 2.95-3.16 (2H, m), 3.39-3.48 (2H, m), 4.09 (3H, s), 4.62 (2H, s), 5.10-5.36 (1H, m), 6.50-6.65 (1H, m), 6.97-7.07 (1H, m), 7.12-7.20 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.31-7.36 (1H, m), 7.57-7.89 (3H, m), 8.33 (1H, s), 9.01 (1H, s). MS m/z : 669 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

同様の方法により対応する中間体およびアミンから以下の化合物を合成した。

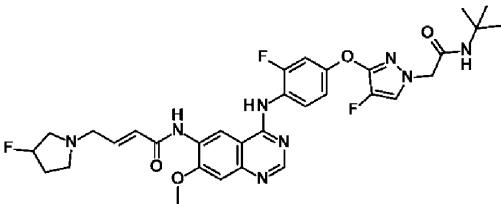
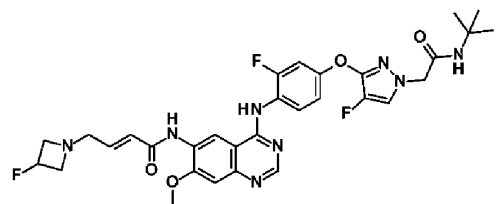
[0483]

[表48-1]

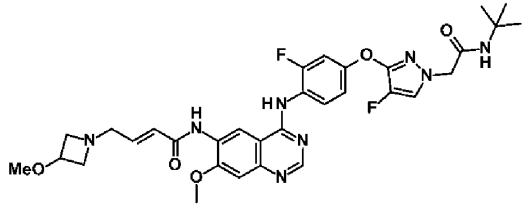
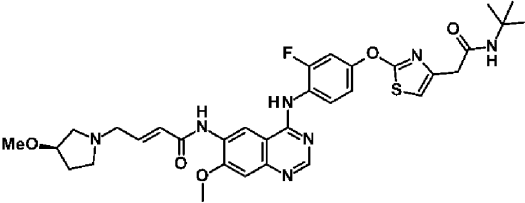
実施例	化合物	中間体
		アミン
56	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-2-クロロアニリノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}-4-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]ブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.27 (9H, s), 1.75-2.39 (2H, m), 2.60-3.49 (6H, m), 4.02 (3H, s), 4.59 (2H, s), 5.12-5.46 (1H, m), 6.53-6.70 (1H, m), 6.74-6.92 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.44-7.54 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.93-8.00 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.64-9.77 (2H, m). MS m/z: 669 [M+H]⁺.	参考例 Y5
		(3R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩
57	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-2-クロロアニリノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}-4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]ブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.28 (9H, s), 1.82-2.36 (2H, m), 2.60-3.49 (6H, m), 4.03 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.15-5.44 (1H, m), 6.56-6.73 (1H, m), 6.77-6.97 (1H, m), 7.09-7.19 (1H, m), 7.24-7.35 (2H, m), 7.45-7.57 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.58-9.82 (2H, m). MS m/z: 669 [M+H]⁺.	参考例 Y5
		(3S)-3-フルオロピロリジン塩酸塩

[0484]

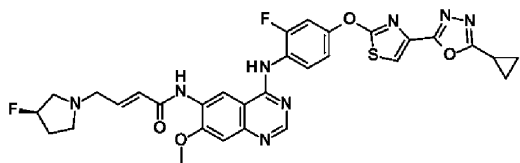
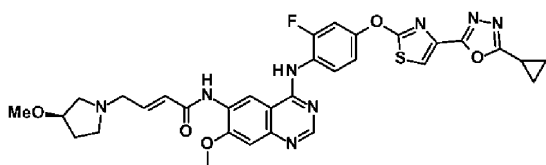
[表48-2]

実施例	化合物	中間体
		アミン
58	rac-(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-2-フルオロアニリノ]-7-メトキシキノゾリン-6-イル}-4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 2.04-2.29 (2H, m), 2.46-2.54 (1H, m), 2.67-2.82 (1H, m), 2.94-3.08 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 4.08 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.13-5.31 (1H, m), 5.96 (1H, br s), 6.28 (1H, dd, J = 14.0, 1.8 Hz), 6.97-7.12 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.50 (1H, br s), 8.16 (1H, br s), 8.20-8.27 (1H, m), 8.64 (1H, s), 9.15 (1H, s). MS m/z: 653 [M+H]⁺.	参考例 Y6
		3-フルオロピロリジン塩酸塩
59	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-2-フルオロアニリノ]-7-メトキシキノゾリン-6-イル}-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)プタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 3.21-3.34 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 3.71-3.81 (2H, m), 4.08 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.09-5.29 (1H, m), 5.96 (1H, br s), 6.16-6.23 (1H, m), 6.91-7.04 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.50 (1H, br s), 8.14 (1H, br s), 8.20-8.27 (1H, m), 8.64 (1H, s), 9.14 (1H, s). MS m/z: 639 [M+H]⁺.	参考例 Y6
		3-フルオロアゼチジン塩酸塩

[0485] [表48-3]

実施例	化合物	中間体
		アミン
60	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-2-フルオロアニリノ]-7-メトキシキノゾリン-6-イル}-4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 3.01-3.08 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.33-3.39 (2H, m), 3.66-3.73 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.08-4.13 (1H, m), 4.50 (2H, s), 5.96 (1H, br s), 6.16-6.23 (1H, m), 6.90-7.04 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.49 (1H, br s), 8.14 (1H, br s), 8.20-8.27 (1H, m), 8.64 (1H, s), 9.14 (1H, s). MS m/z: 651 [M+H]⁺.	参考例 Y6
		3-メトキシアゼチジン
61	(2E)-N-{4-[4-({4-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキシエチル]-1,3-チアゾール-2-イル}オキシ)-2-フルオロアニリノ]-7-メトキシキノゾリン-6-イル}-4-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]ブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 1.86-1.99 (1H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.55-2.66 (1H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.37-3.44 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.94-4.04 (1H, m), 4.11 (3H, s), 6.33 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.50 (1H, br s), 6.65 (1H, s), 7.05-7.25 (3H, m), 7.32 (1H, s), 7.68 (1H, br s), 8.23 (1H, br s), 8.36-8.52 (1H, m), 8.69 (1H, s), 9.19 (1H, s). MS m/z: 664 [M+H]⁺.	参考例 Y7
		(3R)-3-メトキシピロリジン塩酸塩

[0486] [表48-4]

実施例	化合物	中間体
		アミン
62	(2E)-N-[4-(4-{[4-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}-2-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]ブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11-1.32 (4H, m), 1.99-2.35 (3H, m), 2.45-2.57 (1H, m), 2.68-2.84 (1H, m), 2.92-3.10 (2H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 4.08 (3H, s), 5.11-5.35 (1H, m), 6.25-6.36 (1H, m), 7.04-7.12 (1H, m), 7.20-7.28 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.62-7.74 (2H, m), 8.19 (1H, br s), 8.47-8.56 (1H, m), 8.69 (1H, s), 9.18 (1H, s). MS m/z: 647 [M+H]⁺.	参考例 Y8
		(3R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩
63	(2E)-N-[4-(4-{[4-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキシ}-2-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]-4-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]ブタ-2-エンアミド  ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11-1.36 (4H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 2.06-2.29 (2H, m), 2.45-2.56 (1H, m), 2.65-2.92 (3H, m), 3.32 (3H, s), 3.33-3.39 (2H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.08 (3H, s), 6.29 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.02-7.13 (1H, m), 7.19-7.31 (3H, m), 7.66 (1H, s), 7.73 (1H, br s), 8.20 (1H, br s), 8.43-8.54 (1H, m), 8.68 (1H, s), 9.17 (1H, s). MS m/z: 659 [M+H]⁺.	参考例 Y8
		(3R)-3-メトキシピロリジン塩酸塩

[0487] [実施例64] 3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-N-(1-フルオ

ロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミドの結晶
 実施例5に記載の化合物 (7.95 g, 12.8 mmol) に酢酸エチル (64 mL)、ヘキサン (32 mL) を室温に加えた。析出した結晶をろ取し、ヘキサン/酢酸エチル=2:1の混合溶媒にて洗浄後、60℃で5時間減圧乾燥して表記結晶を得た。本結晶について、粉末X線回折測定および元素分析を行った。

元素分析実測値; C: 59.61%、H: 5.42%、N: 15.60%、F: 5.93%

表49に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

[0488] [表49]

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	5.78	15.28	99	6	19.90	4.46	69
2	15.48	5.72	28	7	20.42	4.35	17
3	16.38	5.41	100	8	20.82	4.26	30
4	17.24	5.14	45	9	22.04	4.03	29
5	19.28	4.60	15	10	24.50	3.63	30

[0489]

[実施例65] 1-{4-[(4-{2-クロロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ}-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オンの結晶

実施例13に記載の化合物 (18.0 g, 29.4 mmol) に2-プロパノール (120 mL) を加え、50℃で30分間攪拌した後、水 (120 mL) を加え、50℃で15分間、室温にて1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、60℃で減圧乾燥して表記結晶を得た。本結晶について、粉末X線回折測定および元素分析を行った。

元素分析実測値; C: 61.01%、H: 5.12%、N: 13.21%、Cl: 5.76%

表50に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d 値)、及び相対強度を記載する。

[0490]

[表50]

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. 2 6	2 0. 7 2	5 1	6	1 7. 6 0	5. 0 4	2 3
2	8. 6 6	1 0. 2 0	5 5	7	1 9. 0 8	4. 6 5	1 6
3	1 3. 6 4	6. 4 9	4 5	8	2 2. 1 0	4. 0 2	7 7
4	1 4. 3 4	6. 1 7	4 3	9	2 3. 0 2	3. 8 6	1 0 0
5	1 4. 9 8	5. 9 1	9 9	1 0	2 5. 8 8	3. 4 4	5 6

[0491]

[実施例66] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンの結晶

実施例27に記載の化合物 (143 g, 233 mmol) に2-プロパノール (1 L) を加え攪拌後、減圧下2-プロパノールを留去した。さらにこの操作を3回繰り返した後、残留物に2-プロパノール (1 L) を加え攪拌した。析出した結晶をろ取、2-プロパノールにて洗浄し、表記結晶を得た。本結晶について、粉末X線回折測定および元素分析を行った。

元素分析実測値; C: 59.88%, H: 5.06%, N: 15.32%, F: 5.99%

表51に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2 θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

[0492] [表51]

ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度
1	8. 0 8	1 0. 9 3	9 0	6	1 5. 4 4	5. 7 3	6 7
2	1 0. 3 2	8. 5 6	1 0 0	7	1 9. 7 6	4. 4 9	3 4
3	1 2. 9 0	6. 8 6	3 3	8	2 3. 6 0	3. 7 7	3 5
4	1 3. 4 8	6. 5 6	3 2	9	2 4. 2 4	3. 6 7	5 3
5	1 3. 8 2	6. 4 0	3 2	1 0	2 5. 9 0	3. 4 4	4 8

[0493]

[実施例67] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンの結晶

実施例28に記載の化合物を (24.77 g, 41.59 mmol) にエタノール (100 mL) を加え、得られた懸濁液を超音波照射下30分間攪拌した後、析出した結晶をろ取、エタノール (50 mL) で洗浄し、40℃にて終夜乾燥して表記結晶を得た。本結晶について、粉末X線回折測定および元素分析を行った。

元素分析実測値; C: 62.45%, H: 5.71%, N: 15.21%, F: 3.01%

表52に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

[0494] [表52]

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	8.14	10.85	58	6	15.92	5.56	38
2	10.56	8.37	100	7	19.30	4.60	32
3	13.10	6.75	25	8	20.18	4.40	42
4	15.16	5.84	28	9	23.92	3.72	39
5	15.50	5.71	20	10	25.54	3.48	19

[0495]

[実施例68] N-tert-ブチル-3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド メタンスルホン酸塩

実施例4に記載の化合物 (20.19 mg, 32.34 μ mol) に1.0 mol/Lのメタンスルホン酸水溶液 (34.0 μ L, 1.05eq.)、水 (168 μ L) を室温で加えた。40℃で終夜攪拌した後、室温で約30分間攪拌し、析出した結晶をろ取し、室温で終夜乾燥して表記化合物を得た。本結晶について、粉末X線回折測定を行った。

元素分析実測値; C: 50.87%, H: 5.25%, N: 12.78%, F: 4.14%, S: 4.06%

表53に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

[0496]

[表53]

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. 7 2	1 3. 1 4	1 0 0	6	1 7. 9 2	4. 9 5	2 5
2	8. 3 8	1 0. 5 4	3 7	7	1 9. 0 2	4. 6 6	3 0
3	1 1. 1 0	7. 9 6	3 4	8	2 1. 6 6	4. 1 0	3 8
4	1 3. 6 2	6. 5 0	4 5	9	2 2. 4 0	3. 9 7	4 0
5	1 6. 2 8	5. 4 4	5 5	1 0	2 5. 6 4	3. 4 7	3 0

[0497]

[実施例69] 3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-N-(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド 1,5-ナフタレンジスルホン酸塩

実施例5に記載の化合物 (301.21 mg, 484.55 μmol) にエタノール (753 μL)、0.802 mol/Lの1,5-ナフタレンジスルホン酸水溶液 (317 μL , 0.525eq.)、水 (436 μL) を室温で加えた。40℃で終夜攪拌した後、室温で約30分間攪拌し、析出した結晶をろ取り、室温で終夜乾燥して表記化合物を得た。本結晶について、粉末X線回折測定および元素分析を行った。

元素分析実測値; C: 56.14%、H: 5.02%、N: 13.00%、F: 5.31%、S: 3.62%

表54に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2 θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

[0498] [表54]

ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度
1	5. 7 4	1 5. 3 8	1 0 0	6	1 8. 7 2	4. 7 4	2 0
2	1 0. 3 2	8. 5 6	2 0	7	1 9. 6 0	4. 5 3	2 3
3	1 1. 5 8	7. 6 4	4 8	8	2 0. 8 4	4. 5 6	3 3
4	1 4. 6 2	6. 0 5	2 7	9	2 2. 9 6	3. 8 7	2 7
5	1 4. 9 4	5. 9 2	2 2	1 0	2 6. 4 2	3. 3 7	1 9

[実施例70] 1-{4-[(4-{2-クロロ-4-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]アニリノ}-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリ

ジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン メタンスルホン酸塩

実施例13に記載の化合物 (20.13 mg, 31.90 μmol) に1.000 mol/Lのメタンスルホン酸水溶液 (33.5 μL , 1.05eq.), 水 (168 μL) を室温で加えた。40℃で終夜攪拌した後、室温で約30分間攪拌し、析出した結晶をろ取し、室温で終夜乾燥して表記化合物を得た。本結晶について、粉末X線回折測定および元素分析を行った。

元素分析実測値; C: 55.71%, H: 4.79%, N: 11.62%, Cl: 4.97%, S: 3.36%

表55に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

[0499] [表55]

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. 5 6	2 4. 8 0	5 6	6	2 0. 2 6	4. 3 8	1 4
2	7. 2 4	1 2. 2 0	1 0 0	7	2 1. 8 8	4. 0 6	1 9
3	1 5. 0 2	5. 8 9	1 4	8	2 2. 9 2	3. 8 8	2 0
4	1 6. 8 4	5. 2 6	3 3	9	2 5. 7 6	3. 4 6	1 2
5	1 7. 6 8	5. 0 1	1 3	1 0	2 7. 0 8	3. 2 9	1 1

[0500]

[実施例71] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン ベンゼンスルホン酸塩
実施例27に記載の化合物 (20.72 mg, 33.77 μmol) にエタノール (41 μL)、0.998 mol/Lのベンゼンスルホン酸水溶液 (35.5 μL , 1.05eq.), 水 (130 μL) を室温で加えた。40℃で終夜攪拌した後、室温で約30分間攪拌し、析出した結晶をろ取し、室温で終夜乾燥して表記化合物を得た。本結晶について、粉末X線回折測定および元素分析を行った。

元素分析実測値; C: 57.22%, H: 4.79%, N: 12.30%, F: 4.84%, S: 4.01%

表56に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

[0501]

[表56]

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. 2 2	1 4. 2 0	1 0 0	6	1 9. 5 8	4. 5 3	4 7
2	1 2. 1 6	7. 2 7	2 9	7	2 0. 5 8	4. 3 1	5 8
3	1 3. 6 0	6. 5 1	3 5	8	2 1. 0 6	4. 2 1	4 7
4	1 6. 2 6	5. 4 5	4 9	9	2 3. 3 0	3. 8 1	4 8
5	1 8. 5 0	4. 7 9	7 4	1 0	2 5. 7 6	3. 4 6	8 1

[0502]

[実施例72] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン 酒石酸塩

実施例27に記載の化合物 (20.21 mg, 32.94 μmol) にエタノール (40 μL)、1.000 mol/Lの酒石酸水溶液 (40 μL , 1.05eq.)、水 (127 μL) を室温で加えた。40℃で終夜攪拌した後、室温で約30分間攪拌し、析出した結晶をろ取し、室温で終夜乾燥して表記化合物を得た。本結晶について、粉末X線回折測定および元素分析を行った。

元素分析実測値; C: 51.96%、H: 5.01%、N: 11.64%、F: 4.58%

表57に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2 θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

[0503] [表57]

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. 5 8	2 4. 6 6	1 0 0	6	2 4. 9 8	3. 5 6	5 5
2	1 4. 5 0	6. 1 0	6 4	7	2 5. 7 6	3. 4 6	5 1
3	1 6. 5 0	5. 3 7	5 6	8	2 6. 1 2	3. 4 1	5 3
4	2 4. 2 8	3. 6 6	6 2	9	2 6. 6 0	3. 3 5	4 8
5	2 4. 7 0	3. 6 0	5 3	1 0	2 7. 4 0	3. 2 9	5 5

[0504]

[実施例73] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン クエン酸塩

実施例27に記載の化合物 (20.57 mg, 33.52 μmol) にエタノール (41 μL)、1.000 mol/Lのクエン酸水溶液 (35.2 μL , 1.05eq.)、水 (129 μL) を室温で加えた。40°Cで終夜攪拌した後、室温で約30分間攪拌し、析出した結晶をろ取り、室温で終夜乾燥して表記化合物を得た。本結晶について、粉末X線回折測定および元素分析を行った。

元素分析実測値; C: 55.11%、H: 4.79%、N: 11.92%、F: 4.55%

表58に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

[0505] [表58]

ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度
1	7.36	12.00	32	6	17.56	5.05	100
2	8.74	10.11	53	7	19.02	4.66	44
3	13.62	6.50	25	8	19.44	4.56	32
4	15.32	5.78	25	9	21.28	4.17	74
5	16.32	5.43	80	10	25.02	3.56	40

[0506]

[実施例74] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン 塩酸塩

実施例28に記載の化合物 (20.24 mg, 31.56 μmol) にエタノール (40 μL)、1.004 mol/Lの塩酸 (33.0 μL , 1.05eq.)、水 (129 μL) を室温で加えた。40°Cで終夜攪拌した後、室温で約30分間攪拌し、析出した結晶をろ取り、室温で終夜乾燥して表記化合物を得た。本結晶について、粉末X線回折測定および元素分析を行った。

元素分析実測値; C: 54.64%、H: 5.59%、N: 13.91%、Cl: 4.43%、F: 2.72%

表59に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

[0507]

[表59]

ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度
1	5. 28	16. 72	25	6	12. 60	7. 02	23
2	5. 98	14. 77	17	7	13. 48	6. 56	18
3	7. 70	11. 47	22	8	16. 68	5. 31	18
4	8. 28	10. 67	100	9	17. 66	5. 02	18
5	10. 64	8. 31	41	10	20. 80	4. 27	24

[0508]

[実施例75] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン 1,5-ナフタレンジスルホン酸塩
実施例28に記載の化合物 (20.08 mg, 31.31 μmol) にエタノール (40 μL)、1.000 mol/Lの1,5-ナフタレンジスルホン酸水溶液 (32.9 μL , 1.05eq.)、水 (128 μL) を室温で加えた。40℃で終夜攪拌した後、室温で約30分間攪拌し、析出した結晶をろ取り、室温で終夜乾燥して表記化合物を得た。本結晶について、粉末X線回折測定および元素分析を行った。

元素分析実測値; C: 57.41%、H: 4.82%、N: 12.57%、F: 2.64%、S: 4.35%

表60に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2 θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

[0509] [表60]

ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2 θ	d 値	相対 強度
1	8. 50	10. 39	100	6	19. 52	4. 54	20
2	13. 98	6. 33	21	7	20. 04	4. 43	21
3	15. 56	5. 69	21	8	25. 16	3. 54	15
4	16. 94	5. 23	43	9	25. 44	3. 50	17
5	18. 28	4. 85	21	10	26. 10	3. 41	20

[0510]

[実施例76] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン クエン酸塩

実施例28に記載の化合物 (20.23 mg, 31.55 μmol) にエタノール (40 μL)、1.000 mol/Lのクエン酸水溶液 (33.1 μL , 1.05eq.)、水 (129 μL) を室温で加えた。40°Cで終夜攪拌した後、室温で約30分間攪拌し、析出した結晶をろ取り、室温で終夜乾燥して表記化合物を得た。本結晶について、粉末X線回折測定および元素分析を行った。

元素分析実測値; C: 55.53%、H: 5.20%、N: 12.22%、F: 2.97%

表61に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

[0511] [表61]

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	5.34	16.54	30	6	16.26	5.45	77
2	7.32	12.07	29	7	17.50	5.06	100
3	7.86	11.24	63	8	19.36	4.58	24
4	8.68	10.18	65	9	21.22	4.18	60
5	13.56	6.52	23	10	24.90	3.57	20

[0512] [試験例 1]

細胞増殖抑制試験

Ba/F3-Mock、Ba/F3-EGFR WT、Ba/F3-EGFR ins. ASV、及びBa/F3-EGFR ins. SVD細胞株は、10% FBS含有RPMI 1640に1.5 $\mu\text{g/mL}$ puromycin 添加の培養液をベースとして培養し、これにBa/F3-Mockは5 ng/mL IL-3を、Ba/F3-EGFR WTはEGF 100 ng/mLをそれぞれ添加して、37°C、5% CO_2 に設定した CO_2 インキュベータにて培養した。希釈調製後の検体を、Echo555 (Labcyte Inc.) を用いて384穴組織培養用プレートに播種し、Ba/F3-Mock、Ba/F3-EGFR WT、及びBa/F3-EGFR ins. SVDは 400 cells/well、Ba/F3-EGFR ins. ASVは200 cells/wellとなるように細胞を播種し (day 0)、さらに3日間培養した。化合物添加当日 (day 0) ならびに化合物添加3日後 (day 3) にCellTiter-Glo (登録商標) 2.0 (Promega Corporation.) を用いてATP量を測定し、細胞量の指標とした (N=4)。試験時はpuromycin 無添加の培養液を用いた。EXCELを用いて、day 0 からday 3までの細胞増殖を50%抑制する濃度 (GI_{50}) を算出した。結果を表6

2 に示す。

[0513] [表62-1]

実施例	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR- WT	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR- ins. ASV	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR- ins. SVD	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) mock
1	115.0	15.5	8.9	7897.5
2	123.4	13.9	13.7	9527.5
3	369.5	40.6	30.0	9927.2
4	78.3	7.4	5.0	7610.9
5	77.1	5.4	4.3	>10000
6	175.4	19.2	19.2	5660.0
7	190.6	39.4	19.6	5904.6
8	172.4	19.8	19.7	7156.6
9	280.1	17.1	15.3	9594.2
10	211.7	11.9	7.6	6167.3
11	289.5	11.3	12.5	>10000
12	646.2	44.8	29.8	>10000
13	853.5	44.5	54.1	8280.2
14	428.6	13.7	13.5	5945.1
15	77.3	12.2	5.5	>10000
16	320.4	11.4	11.3	>10000
17	185.8	10.3	8.0	8216.9
18	158.5	12.2	12.2	4663.3
19	385.8	23.5	20.2	4923.2
20	171.1	18.6	9.0	>10000
21	128.7	12.1	7.3	7994.7
22	101.7	14.5	12.8	8623.1
23	109.7	12.4	10.9	5528.4
24	42.4	11.8	9.9	6466.6
25	180.3	18.8	12.4	>10000
26	190.7	17.5	53.7	1056.6
27	249.1	11.6	11.1	8686.3
28	289.8	12.4	12.1	8370.5
29	156.9	11.3	7.9	>10000
30	120.9	13.5	14.0	>10000

[0514]

[表62-2]

実施例	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR- WT	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR- ins. ASV	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR- ins. SVD	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) mock
31	240.6	15.5	12.8	>10000
32	161.8	11.9	12.7	>10000
33	163.0	11.3	5.8	>10000
34	276.5	20.5	13.7	>10000
35	212.8	14.8	12.9	>10000
36	376.6	12.0	10.0	>10000
37	162.8	10.5	5.7	>10000
38	174.0	17.0	18.3	>10000
39	160.9	12.2	58.7	1149.9
40	80.1	5.5	32.9	764.8
41	113.9	8.2	27.0	841.3
42	103.3	5.1	17.7	764.3
43	69.8	5.5	14.1	805.6
44	167.0	15.5	52.2	724.2
45	411.9	10.0	11.6	2839.4
46	260.7	6.5	4.7	3088.9
47	144.6	16.4	73.1	816.0
48	638.3	8.1	4.9	3166.7
49	731.7	20.7	21.1	>10000
50	240.4	10.9	62.2	749.6

[0515]

[表62-3]

実施例	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR- WT	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR- ins. ASV	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR- ins. SVD	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) mock
51	104.0	11.8	20.5	805.6
52	244.9	11.9	19.8	2836.7
53	228.7	11.0	16.7	2954.0
54	2894.8	33.4	50.6	>10000
55	440.9	12.9	10.3	4293.6
56	635.4	8.5	4.6	4678.2
57	369.1	8.5	4.1	5091.0
58	251.5	10.3	6.7	4014.5
59	468.2	11.9	7.4	>10000
60	497.3	11.9	10.7	6027.4
61	731.4	25.6	88.1	3116.2
62	732.9	43.9	209.6	1493.5
63	129.2	49.5	81.8	1055.6

[0516] [試験例 2]

抗腫瘍試験

実施例 4、5、13、27、28、33、40、49、及び 55 に記載の化合物について、マウス proB 細胞由来 Ba/F3 細胞に遺伝子導入して作製した Ba/F3-EGFR ins. ASV あるいは Ba/F3-HER2 ins. YVMA を皮下移植して抗腫瘍試験を実施した。

各細胞はリン酸緩衝生理食塩水を用いて 1×10^8 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、6 週齢）の皮下に 0.1 mL 移植した。使用するマウスの平均推定腫瘍体積が 100-300 mm³ に達した時点で、推定腫瘍体積値による群分けを行い、同日から強制経口投与を開始した。投与は 1 日 1 回あるいは 2 回、10 mL/kg の薬液で行った。

各化合物は 0.5% メチルセルロース液 (0.5% MC) または 2 当量 メタンスルホン酸添加 0.5% MC で懸濁、あるいは 20% PEG400/3% Tween80/DW にて溶解した。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(g) を測定し、以下に示す計算式(2) により体重変化率 (Body weight change %) を算出して化合物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。

$$[0517] \quad \text{Estimated Tumor Volume (mm}^3\text{)} = \text{各個体の推定腫瘍体積の平均値} \cdot \cdot (1)$$

$$\text{各個体の推定腫瘍体積} = A_n \times B_n^2 / 2$$

A_n : n日目の腫瘍の長径

B_n : n日目の腫瘍の短径

$$\text{Body Weight Change (\%)} = \text{各個体の体重変化率の平均値} \cdot \cdot \cdot (2)$$

$$\text{各個体の体重変化率} = (1 - B W_n / B W_s) \times 100$$

$B W_n$: n日目の体重

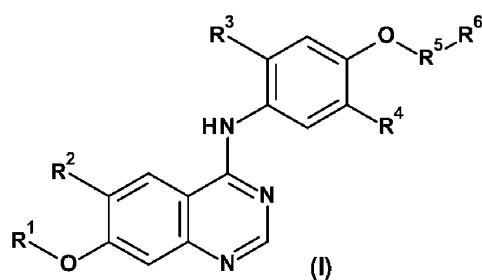
$B W_s$: 投与開始日の体重

結果を図 1 ～ 1 2 に示す。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]

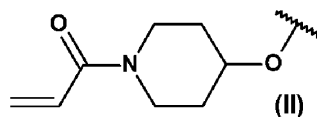


[式 (I) 中、

R¹は、1乃至3個のハロゲン原子にて置換されていてもよいC₁–C₃アルキル基を示し、

R²は、下記式 (II)

[化2]



または、–NH–CO–CH=CH–CH₂–Xを示し、

Xは、下記A群より独立に選ばれる1または2個の置換基を有してもよいアミノ基、下記A群より独立に選ばれる1または2個の置換基を有してもよいピロリジニル基、下記A群より独立に選ばれる1または2個の置換基を有してもよいアゼチジニル基、またはモルホルル基を示し、

R³は、ハロゲン原子を示し、

R⁴は、水素原子またはハロゲン原子を示し、

R⁵は、ベンゼン環、チアゾール環、またはハロゲン原子及びC₁－C₃アルキル基からなる群より独立に選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を示し、

R⁶は、下記B群から独立に選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいオキサジアゾリル基、下記B群から独立に選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいトリアゾリル基、下記B群から独立に選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいピリジル基、下記B群から独立に選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいピリミジル基、下記B群から独立に選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいチアジアゾリル基、－CO－N(Y)(Z)、または－CH₂－CO－N(Y)(Z)を示し、

YおよびZは、それぞれ独立に、水素原子、1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁－C₆アルキル基、または1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁－C₃アルキル基で置換されたC₃－C₆シクロアルキル基を示すか、または

Y、Zおよびそれらが結合する窒素原子が一緒になって4乃至6員の含窒素飽和複素環を形成してもよい]

で表される化合物またはその製薬上許容される塩。

A群：ハロゲン原子、C₁－C₃アルキル基、C₁－C₃アルコキシ基、テトラヒドロフリル基

B群：ハロゲン原子、C₁－C₃アルキル基、C₃－C₆シクロアルキル基、C₁－C₃アルコキシ基

[請求項2] R¹が、メチル基である、請求項1に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項3] R²が、上記式(II)で示される基である、請求項1または2に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項4] R³が、塩素原子またはフッ素原子であり、R⁴が、水素原子である、請求項1乃至3のいずれか1項に記載の化合物またはその製薬上許

容される塩。

- [請求項5] R⁵が、ベンゼン環、またはピラゾール環である、請求項1乃至4のいずれか1項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [請求項6] R⁶が、メチル基で置換されていてもよいオキサジアゾリル基、フッ素原子及びメチル基からなる群から独立に選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいピリジル基、または-CO-NH-Yであり、
Yが、1乃至3個のフッ素原子で置換されていてもよいtert-ブチル基である、請求項1乃至5のいずれか1項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [請求項7] 下記群から選ばれるいずれか1つの化合物またはその製薬上許容される塩。
N-tert-ブチル-3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{ [1-(プロパー2-エノイル) ピペリジン-4-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル) アミノ] フェノキシ} -1H-ピラゾール-1-カルボキサミド、
3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{ [1-(プロパー2-エノイル) ピペリジン-4-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル) アミノ] フェノキシ} -N-(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミド、
1-{4-[(4-{2-クロロ-4-[3-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェノキシ] アニリノ} -7-メトキシキナゾリン-6-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} プロパー2-エン-1-オン、
1-{4-[(4-{2-フルオロ-4-[3-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェノキシ] アニリノ} -7-メトキシキナゾリン-6-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} プロパー2-エン-1-オン、

1 - (4 - { [4 - (2 - フルオロ - 4 - { [1 - (5 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] オキシ} アニリノ) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル] オキシ} ピペリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン、および

1 - (4 - { [4 - (2 - フルオロ - 4 - { [1 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] オキシ} アニリノ) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル] オキシ} ピペリジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン。

[請求項8] N - t e r t - ブチル - 3 - {3 - フルオロ - 4 - [(7 - メトキシ - 6 - { [1 - (プロパー - 2 - エノイル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ} キナゾリン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ} - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド、またはその製薬上許容される塩。

[請求項9] N - t e r t - ブチル - 3 - {3 - フルオロ - 4 - [(7 - メトキシ - 6 - { [1 - (プロパー - 2 - エノイル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ} キナゾリン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ} - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド メタンスルホン酸塩。

[請求項10] 3 - {3 - フルオロ - 4 - [(7 - メトキシ - 6 - { [1 - (プロパー - 2 - エノイル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ} キナゾリン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ} - N - (1 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド、またはその製薬上許容される塩。

[請求項11] 3 - {3 - フルオロ - 4 - [(7 - メトキシ - 6 - { [1 - (プロパー - 2 - エノイル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ} キナゾリン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ} - N - (1 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド 1, 5 - ナフタレンジスルホン酸塩。

[請求項12] 1 - {4 - [(4 - {2 - クロロ - 4 - [3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェノキシ] アニリノ) - 7 -

メトキシキナゾリン-6-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} プロパー-2-エン-1-オン、またはその製薬上許容される塩。

[請求項13] 1- {4- [(4- {2-クロロ-4- [3- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェノキシ] アニリノ} -7-メトキシキナゾリン-6-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} プロパー-2-エン-1-オン メタンスルホン酸塩。

[請求項14] 1- {4- [(4- {2-フルオロ-4- [3- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェノキシ] アニリノ} -7-メトキシキナゾリン-6-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} プロパー-2-エン-1-オン、またはその製薬上許容される塩。

[請求項15] 1- (4- { [4- (2-フルオロ-4- { [1- (5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] オキシ} アニリノ) -7-メトキシキナゾリン-6-イル] オキシ} ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン、またはその製薬上許容される塩。

[請求項16] 1- (4- { [4- (2-フルオロ-4- { [1- (5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] オキシ} アニリノ) -7-メトキシキナゾリン-6-イル] オキシ} ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン ベンゼンスルホン酸塩。

[請求項17] 1- (4- { [4- (2-フルオロ-4- { [1- (5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] オキシ} アニリノ) -7-メトキシキナゾリン-6-イル] オキシ} ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン 酒石酸塩。

[請求項18] 1- (4- { [4- (2-フルオロ-4- { [1- (5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] オキシ} アニリノ) -7-メトキシキナゾリン-6-イル] オキシ} ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン クエン酸塩。

- [請求項19] 1 - (4 - { [4 - (2 - フルオロ - 4 - { [1 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] オキシ} アニリノ) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル] オキシ} ピペリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン、またはその製薬上許容される塩。
- [請求項20] 1 - (4 - { [4 - (2 - フルオロ - 4 - { [1 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] オキシ} アニリノ) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル] オキシ} ピペリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン 塩酸塩。
- [請求項21] 1 - (4 - { [4 - (2 - フルオロ - 4 - { [1 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] オキシ} アニリノ) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル] オキシ} ピペリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン 1, 5 - ナフタレンジスルホン酸塩。
- [請求項22] 1 - (4 - { [4 - (2 - フルオロ - 4 - { [1 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] オキシ} アニリノ) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル] オキシ} ピペリジン - 1 - イル) プロパー 2 - エン - 1 - オン クエン酸塩。
- [請求項23] 3 - {3 - フルオロ - 4 - [(7 - メトキシ - 6 - { [1 - (プロパー 2 - エノイル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ} キナゾリン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ} - N - (1 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミドの結晶であって、Cu K α 放射線を用いた粉末X線回折において、5. 78 ± 0. 2、15. 48 ± 0. 2、16. 38 ± 0. 2、17. 24 ± 0. 2、19. 28 ± 0. 2、19. 90 ± 0. 2、20. 42 ± 0. 2、20. 82 ± 0. 2、22. 04 ± 0. 2および24. 50 ± 0. 2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

- [請求項24] 3- {3-フルオロ-4- [(7-メトキシ-6- { [1- (プロパー2-エノイル) ピペリジン-4-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル) アミノ] フェノキシ} -N- (1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミド 1, 5-ナフタレンジスルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、5.74 $\pm$ 0.2、10.32 $\pm$ 0.2、11.58 $\pm$ 0.2、14.62 $\pm$ 0.2、14.94 $\pm$ 0.2、18.72 $\pm$ 0.2、19.60 $\pm$ 0.2、20.84 $\pm$ 0.2、22.96 $\pm$ 0.2および26.42 $\pm$ 0.2から選択される回折角度 (2 θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。
- [請求項25] 1- {4- [(4- {2-クロロ-4- [3- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェノキシ] アニリノ} -7-メトキシキナゾリン-6-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} プロパー2-エン-1-オンの結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、4.26 $\pm$ 0.2、8.66 $\pm$ 0.2、13.64 $\pm$ 0.2、14.34 $\pm$ 0.2、14.98 $\pm$ 0.2、17.60 $\pm$ 0.2、19.08 $\pm$ 0.2、22.10 $\pm$ 0.2、23.02 $\pm$ 0.2および25.88 $\pm$ 0.2から選択される回折角度 (2 θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。
- [請求項26] 1- {4- [(4- {2-クロロ-4- [3- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェノキシ] アニリノ} -7-メトキシキナゾリン-6-イル) オキシ] ピペリジン-1-イル} プロパー2-エン-1-オン メタンスルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、3.56 $\pm$ 0.2、7.24 $\pm$ 0.2、15.02 $\pm$ 0.2、16.84 $\pm$ 0.2、17.68 $\pm$ 0.2、20.26 $\pm$ 0.2、21.88 $\pm$ 0.2、22.92 $\pm$ 0.2、25.76 $\pm$ 0.2および27.08 $\pm$ 0.2から選択される回折角度 (2 θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

- [請求項27] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンの結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、 8.08 ± 0.2 、 10.32 ± 0.2 、 12.90 ± 0.2 、 13.48 ± 0.2 、 13.82 ± 0.2 、 15.44 ± 0.2 、 19.76 ± 0.2 、 23.60 ± 0.2 、 24.24 ± 0.2 および 25.90 ± 0.2 から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。
- [請求項28] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン ベンゼンスルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、 6.22 ± 0.2 、 12.16 ± 0.2 、 13.60 ± 0.2 、 16.26 ± 0.2 、 18.50 ± 0.2 、 19.58 ± 0.2 、 20.58 ± 0.2 、 21.06 ± 0.2 、 23.30 ± 0.2 および 25.76 ± 0.2 から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。
- [請求項29] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン 酒石酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、 3.58 ± 0.2 、 14.50 ± 0.2 、 16.50 ± 0.2 、 24.28 ± 0.2 、 24.70 ± 0.2 、 24.98 ± 0.2 、 25.76 ± 0.2 、 26.12 ± 0.2 、 26.60 ± 0.2 および 27.40

±0.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項30] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン クエン酸塩の結晶であって、CuKα放射線を用いた粉末X線回折において、7.36±0.2、8.74±0.2、13.62±0.2、15.32±0.2、16.32±0.2、17.56±0.2、19.02±0.2、19.44±0.2、21.28±0.2および25.02±0.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項31] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オンの結晶であって、CuKα放射線を用いた粉末X線回折において、8.14±0.2、10.56±0.2、13.10±0.2、15.16±0.2、15.50±0.2、15.92±0.2、19.30±0.2、20.18±0.2、23.92±0.2および25.54±0.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項32] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン 塩酸塩の結晶であって、CuKα放射線を用いた粉末X線回折において、5.28±0.2、5.98±0.2、7.70±0.2、8.28±0.2、10.64±0.2、12.60±0.2、13.48±0.2、16.68±0.2、

2、17.66±0.2および20.80±0.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項33] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン 1,5-ナフタレンジスルホン酸塩の結晶であって、CuKα放射線を用いた粉末X線回折において、8.50±0.2、13.98±0.2、15.56±0.2、16.94±0.2、18.28±0.2、19.52±0.2、20.04±0.2、25.16±0.2、25.44±0.2および26.10±0.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項34] 1-(4-{[4-(2-フルオロ-4-{[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}アニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン クエン酸塩の結晶であって、CuKα放射線を用いた粉末X線回折において、5.34±0.2、7.32±0.2、7.86±0.2、8.68±0.2、13.56±0.2、16.26±0.2、17.50±0.2、19.36±0.2、21.22±0.2および24.90±0.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項35] N-tert-ブチル-3-{3-フルオロ-4-[(7-メトキシ-6-{[1-(プロパー-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノキシ}-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド メタンズルホン酸塩の結晶であって、CuKα放射線を用いた粉末X線回折において、6.72±0.2、8.38±0.2、11.10±0.2、13.62±0.2、16.28±0.2、17.92±0.2、19.02±0.2、21.6

- 6 ± 0. 2、2 2. 4 0 ± 0. 2 および 2 5. 6 4 ± 0. 2 から選択される回折角度 (2 θ) に、少なくとも 5 つのピークを有する結晶。
- [請求項36] 請求項 1 乃至 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または請求項 2 3 乃至 3 5 のいずれか 1 項に記載の結晶を有効成分として含有する医薬組成物。
- [請求項37] 請求項 1 乃至 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または請求項 2 3 乃至 3 5 のいずれか 1 項に記載の結晶を有効成分として含有する、エクソン 2 0 挿入変異を有する E G F R チロシンキナーゼおよび／またはエクソン 2 0 挿入変異を有する H E R 2 チロシンキナーゼ阻害剤。
- [請求項38] 請求項 1 乃至 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または請求項 2 3 乃至 3 5 のいずれか 1 項に記載の結晶を有効成分として含有する抗腫瘍剤。
- [請求項39] 腫瘍が肺がん、乳がん、膀胱がん、または卵巣がんである、請求項 3 8 に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項40] 腫瘍が、E G F R チロシンキナーゼのエクソン 2 0 挿入変異および／または H E R 2 チロシンキナーゼのエクソン 2 0 挿入変異を有する腫瘍である、請求項 3 8 または 3 9 に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項41] 請求項 1 乃至 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または請求項 2 3 乃至 3 5 のいずれか 1 項に記載の結晶を投与することを特徴とする、腫瘍の治療方法。
- [請求項42] 腫瘍が肺がん、乳がん、膀胱がん、または卵巣がんである、請求項 4 1 に記載の治療方法。
- [請求項43] 腫瘍が、E G F R チロシンキナーゼのエクソン 2 0 挿入変異および／または H E R 2 チロシンキナーゼのエクソン 2 0 挿入変異を有する腫瘍である、請求項 4 1 または 4 2 に記載の治療方法。
- [請求項44] 腫瘍の治療のための請求項 1 乃至 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または請求項 2 3 乃至 3 5 のいず

れか 1 項に記載の結晶。

- [請求項45] 腫瘍が肺がん、乳がん、膀胱がん、または卵巣がんである、請求項 4 4 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または結晶。
- [請求項46] 腫瘍が、E G F Rチロシンキナーゼのエクソン 2 0 挿入変異および／またはH E R 2チロシンキナーゼのエクソン 2 0 挿入変異を有する腫瘍である、請求項 4 4 または 4 5 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または結晶。
- [請求項47] 腫瘍を治療することに用いるための医薬組成物の製造における、請求項 1 乃至 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または請求項 2 3 乃至 3 5 のいずれか 1 項に記載の結晶の使用。
- [請求項48] 腫瘍が肺がん、乳がん、膀胱がん、または卵巣がんである、請求項 4 7 に記載の使用。
- [請求項49] 腫瘍が、E G F Rチロシンキナーゼのエクソン 2 0 挿入変異および／またはH E R 2チロシンキナーゼのエクソン 2 0 挿入変異を有する腫瘍である、請求項 4 7 または 4 8 に記載の使用。