

(19) 日本国特許庁(JP)

## 再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

WO2008/102870

発行日 平成22年5月27日(2010.5.27)

(43) 国際公開日 平成20年8月28日(2008.8.28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>GO 1 N 33/574 (2006.01)</b>	GO 1 N 33/574 Z N A A	2 G O 4 5
<b>CO 7 D 213/75 (2006.01)</b>	CO 7 D 213/75	4 B O 2 4
<b>CO 7 D 401/12 (2006.01)</b>	CO 7 D 401/12	4 B O 6 3
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496	4 C O 5 5
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 C O 6 3

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 129 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2009-500247 (P2009-500247)  
 (21) 国際出願番号 PCT/JP2008/053066  
 (22) 国際出願日 平成20年2月22日(2008.2.22)  
 (31) 優先権主張番号 特願2007-44424 (P2007-44424)  
 (32) 優先日 平成19年2月23日(2007.2.23)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

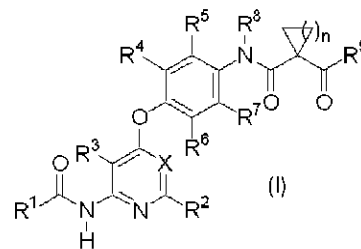
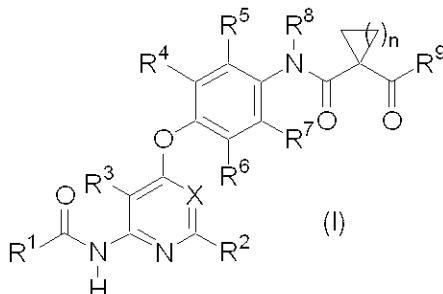
(71) 出願人 506137147  
 エーザイ・アール・アンド・ディー・マネ  
 ジメント株式会社  
 東京都文京区小石川四丁目6番10号  
 (74) 代理人 100088155  
 弁理士 長谷川 芳樹  
 (74) 代理人 100128381  
 弁理士 清水 義憲  
 (74) 代理人 100126653  
 弁理士 木元 克輔  
 (72) 発明者 尾葉石 浩  
 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エ  
 ーザイ株式会社筑波研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HGF R 遺伝子増幅細胞株に優れた細胞増殖阻害効果および抗腫瘍効果を示すピリジン誘導体またはピリミジン誘導体

## (57) 【要約】

一般式(I)で表されるピリジン誘導体またはピリミジン誘導体は、優れたHGF R阻害作用を有し、HGF R遺伝子増幅している癌細胞株に対して強い細胞増殖阻害効果および抗腫瘍効果を示す。



(式中、R<sup>1</sup>は、3~10員非芳香族ヘテロ環式基などを意味する。R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、水素原子を意味する。R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基などを意味する。R<sup>8</sup>は、水素原子などを意味する。R<sup>9</sup>は、3~10員非芳香族ヘテロ環式基などを意味する。nは、

## 【特許請求の範囲】

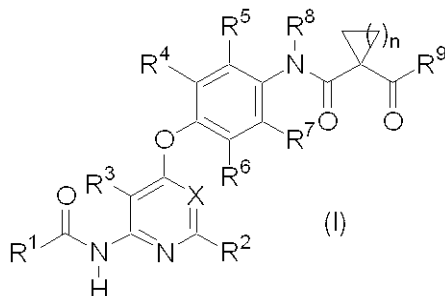
## 【請求項 1】

ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の抗腫瘍効果を予測する方法であって、腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する工程と、測定された発現量をもとに肝細胞増殖因子受容体の発現量を指標として、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が当該腫瘍細胞に対して効果的であるか否かを判断する工程と、

を含み、  
ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が、一般式 (I) で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

10

## 【化 1】



(式中、 $R^1$  は、3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基 (ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る) または式 -  $NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-6}$  アルケニル基、 $C_{3-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基または 4 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

20

## [置換基群 a]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキソ基。

## [置換基群 b]

$C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基、3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{3-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、5 ~ 10 員ヘテロアリールオキシ基、4 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{3-6}$  アルケニルチオ基、 $C_{3-6}$  アルキニルチオ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、5 ~ 10 員ヘテロアリールチオ基、4 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環チオ基および式 -  $T^1 - T^2 - T^3$

30

(式中、 $T^1$  は、単結合または  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する。

$T^2$  は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 -  $C(=O) - O -$  で表される基、式 -  $O - C(=O) -$  で表される基、式 -  $SO_2 - O -$  で表される基、式 -  $O - SO_2 -$  で表される基、式 -  $NR^{T1} -$  で表される基、式 -  $C(=O) - NR^{T1} -$  で表される基、式 -  $NR^{T1} - C(=O) -$  で表される基、式 -  $SO_2 - NR^{T1} -$  で表される基または式 -  $NR^{T1} - SO_2 -$  で表される基を意味する。

40

$T^3$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-6}$  アルケニル基、 $C_{3-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基または 4 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$R^{T1}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基からなり、上記各基は、下記置換基群 c から選ばれる置換基を有していてもよい。

## [置換基群 c]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $C_{1-6}$  アルキ

50

ル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基およびジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基。)で表される基を意味する。

ただし、 $R^1$ は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

$R^2$  および  $R^3$  は、水素原子を意味する。

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、式- $CO-R^{12}$  (式中、 $R^{12}$ は、水素原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味する。)で表される基を意味する。

10

$R^8$  は、水素原子または  $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

$R^9$  は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基 (ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る) または式- $NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、上記定義と同意義を意味する) で表される基で表される基を意味する。

ただし、 $R^9$  は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

20

n は、1 ないし 2 の整数を意味する。

X は、式- $C(R^{10}) =$  (式中、 $R^{10}$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、式- $CO-R^{12}$  (式中、 $R^{12}$  は、上記定義と同意義を意味する。)) で表される基を意味する。) で表される基または窒素原子を意味する。)

#### 【請求項 2】

肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する方法が免疫学的方法である、請求項 1 に記載の方法。

#### 【請求項 3】

免疫学的方法が免疫染色法である、請求項 2 に記載の方法。

30

#### 【請求項 4】

肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する方法が遺伝子の発現量を測定する方法である、請求項 1 に記載の方法。

#### 【請求項 5】

遺伝子の発現量を測定する方法が、遺伝子増幅測定法である請求項 4 に記載の方法。

#### 【請求項 6】

遺伝子増幅測定法が蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法である、請求項 5 に記載の方法。

#### 【請求項 7】

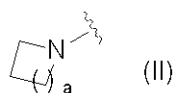
$R^1$  が、上記請求項 1 に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい 3～10員非芳香族ヘテロ環式基 (ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る) である、請求項 1～6 いずれか一項に記載の方法。

40

#### 【請求項 8】

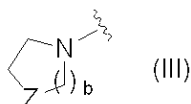
$R^1$  が、上記請求項 1 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい式

#### 【化 2】



(式中、aは、1ないし4の整数を意味する。)で表される基または上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい式

【化3】



(式中、bは、1ないし3の整数を意味する。Zは、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 - NR<sup>z</sup> - (式中、R<sup>z</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基である、請求項1~6いずれか一項に記載の方法。

10

【請求項9】

R<sup>1</sup>が、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいピペラジン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいジアゼパン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン-4-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいチオモルホリン-4-イル基または下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよい1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル基である、請求項1~6いずれか一項に記載の方法。

20

[置換基群d]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ホルミル基、オキソ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式 - T<sup>4</sup> - T<sup>5</sup> (式中、T<sup>4</sup>は、カルボニル基またはスルホニル基を意味する。T<sup>5</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する。)で表される基からなり、上記各基は、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

30

【請求項10】

R<sup>1</sup>が、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピペラジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいジアゼパン-1-イル基または下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン-4-イル基である、請求項1~6いずれか一項に記載の方法。

40

[置換基群e]

メチル基、エチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基およびピペラジニル基からなり、上記各基は、水酸基、メチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基を有していてもよい。

【請求項11】

R<sup>1</sup>が、下記置換基群gから選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、下記置換基群gから選ばれる置換基を有するピロリジン-1-イル基、下記置換基群gから選ばれる置換基を有するピペリジン-1-イル基または下記置換基群gから選ばれる置換基を有するピペラジン-1-イル基である、請求項1~6いずれか一項に記載の方法。

50

## 【置換基群 g】

ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、アゼチジン - 1 - イルメチル基、ピロリジン - 1 - イルメチル基およびピペリジン - 1 - イルメチル基からなり、上記各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

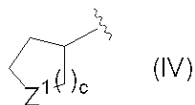
## 【請求項 1 2】

$R^1$  が、式 -  $NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、上記請求項 1 に記載の  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  と同意義を意味する。) で表される基である、請求項 1 ~ 6 いずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 3】

$R^1$  が、式 -  $NR^{11c}R^{11d}$  (式中、 $R^{11c}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。 $R^{11d}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基または式

## 【化 4】



(式中、 $c$  は、1 ないし 3 の整数を意味する。 $Z^1$  は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 -  $NR^{Z1}$  - (式中、 $R^{Z1}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基を意味する。ただし、 $R^{11d}$  は上記請求項 1 に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基である、請求項 1 ~ 6 いずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 4】

$R^1$  が、式 -  $NR^{11e}R^{11f}$  (式中、 $R^{11e}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。 $R^{11f}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基、ピロリジン - 3 - イル基、ピペリジン - 3 - イル基、ピペリジン - 4 - イル基またはテトラヒドロピラン - 4 - イル基を意味する。ただし、 $R^{11f}$  は、上記請求項 9 に記載の置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基である、請求項 1 ~ 6 いずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 5】

$R^1$  が、式 -  $NR^{11g}R^{11h}$  (式中、 $R^{11g}$  は、水素原子またはメチル基を意味する。 $R^{11h}$  は、 $n$  - プロピル基、 $n$  - ブチル基、ピロリジン - 3 - イル基、ピペリジン - 3 - イル基、ピペリジン - 4 - イル基またはテトラヒドロピラン - 4 - イル基を意味する。ただし、 $R^{11h}$  は、下記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基である、請求項 1 ~ 6 いずれか一項に記載の方法。

## 【置換基群 f】

メチル基、エチル基、 $n$  - プロピル基、アセチル基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基およびピペラジニル基からなり、上記各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

## 【請求項 1 6】

$R^1$  が、式 -  $N(CH_3)R^{11i}$  (式中、 $R^{11i}$  は、 $n$  - プロピル基、 $n$  - ブチル基、ピロリジン - 3 - イル基またはピペリジン - 4 - イル基を意味する。ただし、 $R^{11i}$  は、下記置換基群 h から選ばれる置換基を有する。) で表される基である、請求項 1 ~ 6 いずれか一項に記載の方法。

## 【置換基群 h】

ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジメチルアミノエチル基、ジメチルアミノプロピル基および 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル基。

## 【請求項 1 7】

$R^1$  が、式 -  $N(CH_3)R^{11j}$  (式中、 $R^{11j}$  は、1 - メチルピペリジン - 4 - イル基または 1 - エチルピペリジン - 4 - イル基を意味する。) で表される基である、請求項 1 ~ 6 いずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 8】

10

20

30

40

50

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基である、請求項1~17いずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

R<sup>8</sup>が水素原子である、請求項1~18いずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

Xが式 - C(R<sup>10a</sup>) = (式中、R<sup>10a</sup>は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。) で表される基である、請求項1~19いずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

Xが窒素原子である、請求項1~19いずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

nが1である、請求項1~21いずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

R<sup>9</sup>が、上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ - C<sub>3-10</sub>シクロアルキルアミノ基、上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ - C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基、上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ - 5~10員ヘテロアリールアミノ基または上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ - 4~10員非芳香族ヘテロ環アミノ基である、請求項1~22いずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

R<sup>9</sup>が、上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ - C<sub>3-10</sub>シクロアルキルアミノ基または上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ - C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基である、請求項1~22いずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

一般式(I)で表される化合物が、

(1) N - [ 4 - ( { 2 - [ ( { 4 - [ 2 - ( D i m e t h y l a m i n o ) e t h y l ] p i p e r a z i n - 1 - y l } c a r b o n y l ) a m i n o ] p y r i d i n - 4 - y l } o x y ) - 2 - f l u o r o p h e n y l ] - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

(2) N - ( 2 - F l u o r o - 4 - { [ 2 - ( { [ m e t h y l ( 1 - m e t h y l p i p e r i d i n - 4 - y l ) a m i n o ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i d i n - 4 - y l ] o x y } p h e n y l ) - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

(3) N - ( 4 - F l u o r o p h e n y l ) - N ' - { 2 - f l u o r o - 4 - [ ( 2 - { [ ( 4 - p y r r o l i d i n - 1 - y l p i p e r i d i n - 1 - y l ) c a r b o n y l ] a m i n o } p y r i d i n - 4 - y l ) o x y ] p h e n y l } c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

(4) N - [ 4 - ( { 2 - [ ( { 4 - [ ( D i m e t h y l a m i n o ) m e t h y l ] p i p e r i d i n - 1 - y l } c a r b o n y l ) a m i n o ] p y r i d i n - 4 - y l } o x y ) - 2 - f l u o r o p h e n y l ] - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

(5) N - { 4 - [ ( 2 - { [ ( 4 - A z e t i d i n - 1 - y l p i p e r i d i n - 1 - y l ) c a r b o n y l ] a m i n o } p y r i d i n - 4 - y l ) o x y ] - 2 - f l u o r o p h e n y l } - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

(6) N - [ 4 - ( { 2 - [ ( { 4 - [ 3 - ( D i m e t h y l a m i n o ) a z e t i d i n - 1 - y l ] p i p e r i d i n - 1 - y l } c a r b o n y l ) a m i n o ] p

10

20

30

40

50

pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(7) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(8) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

10

(9) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(1-methylazetididin-3-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(10) N-(4-{[2-({[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(11) N-(4-{[2-({[4-(Azetididin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

20

(12) N-(4-Fluorophenyl)-N'-(2-fluoro-4-{[2-({[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(13) N-(4-{[2-({[(3S)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

30

(14) N-(4-{[2-({[(3R)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(15) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(16) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxamide、

40

(17) N-[4-({2-[(4-[3-(Dimethylamino)azetididin-1-yl]piperidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(18) N-(4-{[2-({[(1-Ethylpiperidin-4-yl)(methyl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-phenylcycloprop

50

ane - 1, 1 - dicarboxamide、

(19) N - [ 4 - ( { 2 - [ ( Azetid in - 1 - yl carbonyl ) amino ] pyrid in - 4 - yl } oxy ) - 2 - fluorophenyl ] - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、

(20) N - ( 4 - Fluorophenyl ) - N ' - [ 2 - fluoro - 4 - ( { 2 - [ ( pyrrolidin - 1 - yl carbonyl ) amino ] pyrid in - 4 - yl } oxy ) phenyl ] cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、

(21) N - { 2 - Fluoro - 4 - [ ( 2 - { [ ( 3 - hydroxyazetid in - 1 - yl ) carbonyl ] amino } pyrid in - 4 - yl ) oxy ] phenyl } - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、

10

(22) N - [ 4 - ( { 2 - [ ( 1, 3 ' - Biazetid in - 1 ' - yl carbonyl ) amino ] pyrid in - 4 - yl } oxy ) - 2 - fluorophenyl ] - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、

(23) N - ( 2 - Fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ 3 - ( hydroxymethyl ) azetid in - 1 - yl ] carbonyl } amino ) pyrid in - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、

20

(24) N - ( 4 - { [ 2 - ( { [ 3 - ( Dimethylamino ) azetid in - 1 - yl ] carbonyl } amino ) pyrid in - 4 - yl ] oxy } - 2 - fluorophenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、

(25) N - [ 4 - ( { 2 - [ ( { 3 - [ ( Dimethylamino ) methyl ] azetid in - 1 - yl } carbonyl ) amino ] pyrid in - 4 - yl } oxy ) - 2 - fluorophenyl ] - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、

(26) N - { 2 - Fluoro - 4 - [ ( 2 - { [ ( 4 - hydroxypiperid in - 1 - yl ) carbonyl ] amino } pyrid in - 4 - yl ) oxy ] phenyl } - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、

30

(27) N - ( 2 - Fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ 4 - ( hydroxymethyl ) piperid in - 1 - yl ] carbonyl } amino ) pyrid in - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、

(28) N - ( 2 - Fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ ( 3R ) - 3 - hydroxypyrrolidin - 1 - yl ] carbonyl } amino ) pyrid in - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、

40

(29) N - ( 2 - Fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ ( 3S ) - 3 - hydroxypyrrolidin - 1 - yl ] carbonyl } amino ) pyrid in - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、

(30) N - [ 4 - ( { 2 - [ ( Azetid in - 1 - yl carbonyl ) amino ] pyrid in - 4 - yl } oxy ) - 2, 5 - difluorophenyl ] - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、

(31) N - { 2, 5 - Difluoro - 4 - [ ( 2 - { [ ( 3 - hydroxyaz

50

etididin-1-yl) carbonyl] amino} pyridin-4-yl) oxy] phenyl} - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(32) N - (2,5-Difluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl) piperidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl) - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(33) N - [2,5-Difluoro-4-({2-[(3-(dimethylamino) methyl] azetididin-1-yl} carbonyl) amino] pyridin-4-yl} oxy) phenyl] - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

10

(34) N - (2,5-Difluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl) amino] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl) - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(35) N - {4-[(2-{[3-(Azetididin-1-ylmethyl) azetididin-1-yl carbonyl] amino} pyridin-4-yl) oxy] - 2,5-difluorophenyl} - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(36) N - (2,5-Difluoro-4-{[2-({[3-(hydroxymethyl) azetididin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl) - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

20

(37) N - {2,5-Difluoro-4-[(4-{{[3-hydroxyazetididin-1-yl) carbonyl] amino} pyrimidin-6-yl) oxy] phenyl} - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(38) N - [4-({4-[(3-(Dimethylamino) methyl] azetididin-1-yl} carbonyl) amino] pyrimidin-6-yl} oxy) - 2,5-difluorophenyl] - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

30

(39) N - (2,5-Difluoro-4-{[4-({[3-(hydroxymethyl) azetididin-1-yl] carbonyl} amino) pyrimidin-6-yl] oxy} phenyl) - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(40) N - (2,5-Difluoro-4-{[4-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl) amino] carbonyl} amino) pyrimidin-6-yl] oxy} phenyl) - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(41) N - (2,5-Difluoro-4-{[4-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl) piperidin-1-yl] carbonyl} amino) pyrimidin-6-yl] oxy} phenyl) - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

40

(42) N - (4-{{[2-({[4-(Dimethylamino) piperidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} - 2,5-difluorophenyl) - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(43) N - {2,5-Difluoro-4-[(2-{{[4-methylpiperazin-1-yl) carbonyl] amino} pyridin-4-yl]

50

oxy}phenyl) - N' - (4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(44) N - {2,5-Difluoro-4-[(2-{[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl} - N' - (4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(45) N - {4-[(2-{[(4-Azetidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]oxy} - 2,5-difluorophenyl} - N' - (4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

10

(46) N - (2,5-Difluoro-4-{[2-({[3-(2-dimethylaminoacetoxy)azetidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl) - N' - (4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(47) N - (2,5-Difluoro-4-{[2-({[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl) - N' - (4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

(48) N - (2,5-Difluoro-4-{[2-({[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl) - N' - (4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamideまたは

20

(49) N - (3-Fluoro-4-{[6-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyrimidin-4-yl]oxy}phenyl) - N' - (4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

である請求項1～6いずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

一般式(I)で表される化合物が、

(1) N - (2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl) - N' - (4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

30

(2) N - [4-({2-[(Azetidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy) - 2-fluorophenyl] - N' - (4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(3) N - {2,5-Difluoro-4-[(2-{[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl} - N' - (4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

40

(4) N - (2,5-Difluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl) - N' - (4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

(5) N - (2,5-Difluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl) - N' - (4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamideまたは

(6) N - (2,5-Difluoro-4-{[2-({[3-(hydroxyme

50

thyl)azetid in - 1 - yl] carbonyl} amino) pyrid in - 4 - yl] oxy} phenyl) - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide

である請求項 1 ~ 6 いずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

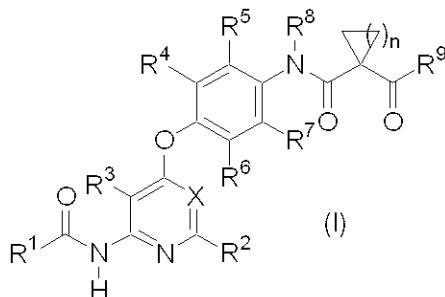
ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の腫瘍細胞の感受性を検査する方法であって、  
ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の投与前後に腫瘍患者から取り出された腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する工程と、

ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の投与後の腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量が、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の投与前の腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量よりも低かった場合に、当該腫瘍細胞がピリジン誘導体またはピリミジン誘導体に対して高感受性であると判断する工程と、

を含み、

ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が、一般式 (I) で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

【化 5】



(式中、 $R^1$  は、3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基 (ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る) または式 -  $NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-6}$  アルケニル基、 $C_{3-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基または 4 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群 a]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキシ基。

[置換基群 b]

$C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基、3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{3-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、5 ~ 10 員ヘテロアリールオキシ基、4 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{3-6}$  アルケニルチオ基、 $C_{3-6}$  アルキニルチオ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、5 ~ 10 員ヘテロアリールチオ基、4 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環チオ基および式 -  $T^1 - T^2 - T^3$

(式中、 $T^1$  は、単結合または  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する。

$T^2$  は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 -  $C(=O) - O -$  で表される基、式 -  $O - C(=O) -$  で表される基、式 -  $SO_2 - O -$  で表される基、式 -  $O - SO_2 -$  で表される基、式 -  $NR^{T1} -$  で表される基、式 -  $C(=O) - NR^{T1} -$  で表される基、式 -  $NR^{T1} - C(=O) -$  で表される基、式 -  $SO_2 - NR^{T1} -$  で表される基または式 -  $NR^{T1} - SO_2 -$  で表される基を意味する。

$T^3$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-6}$  アルケニル基、 $C_{3-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基

または 4 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$R^{11}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基からなり、上記各基は、下記置換基群 c から選ばれる置換基を有していてもよい。

【置換基群 c】

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基、3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、モノ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基およびジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基。) で表される基を意味する。

ただし、 $R^1$  は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

10

$R^2$  および  $R^3$  は、水素原子を意味する。

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、アミノ基、モノ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、式 -  $CO - R^{12}$  (式中、 $R^{12}$  は、水素原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、アミノ基、モノ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基またはジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基を意味する。) で表される基を意味する。

$R^8$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。

$R^9$  は、3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基 (ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る) または式 -  $NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、上記定義と同意義を意味する) で表される基で表される基を意味する。

20

ただし、 $R^9$  は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

n は、1 ないし 2 の整数を意味する。

X は、式 -  $C(R^{10}) =$  (式中、 $R^{10}$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、式 -  $CO - R^{12}$  (式中、 $R^{12}$  は、上記定義と同意義を意味する。)) で表される基を意味する。) で表される基または窒素原子を意味する。)

30

【請求項 28】

肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する方法が免疫学的方法である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

免疫学的方法が免疫染色法である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する方法が遺伝子の発現量を測定する方法である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 31】

遺伝子の発現量を測定する方法が、遺伝子増幅測定法である請求項 30 に記載の方法。

40

【請求項 32】

遺伝子増幅測定法が蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

$R^1$  が、上記請求項 27 に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい 3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基 (ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る) である、請求項 27 ~ 32 いずれか一項に記載の方法。

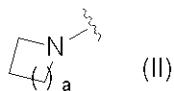
【請求項 34】

$R^1$  が、上記請求項 27 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を

50

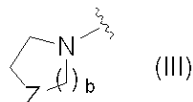
有していてもよい式

【化 6】



(式中、aは、1ないし4の整数を意味する。)で表される基または上記請求項27に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい式

【化 7】



(式中、bは、1ないし3の整数を意味する。Zは、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式  $-NR^Z-$  (式中、 $R^Z$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基である、請求項27~32いずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

$R^1$ が、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいピペラジン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいジアゼパン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン-4-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいチオモルホリン-4-イル基または下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよい1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル基である、請求項27~32いずれか一項に記載の方法。

20

30

[置換基群d]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ホルミル基、オキソ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式  $-T^4-T^5$  (式中、 $T^4$ は、カルボニル基またはスルホニル基を意味する。 $T^5$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味する。)で表される基からなり、上記各基は、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

【請求項36】

$R^1$ が、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピペラジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいジアゼパン-1-イル基または下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン-4-イル基である、請求項27~32いずれか一項に記載の方法。

40

[置換基群e]

メチル基、エチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基およびピペラジニル基からなり、上記各基は、水酸基、メチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基を有していてもよい。

【請求項37】

50

$R^1$ が、下記置換基群  $g$  から選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン - 1 - イル基、下記置換基群  $g$  から選ばれる置換基を有するピロリジン - 1 - イル基、下記置換基群  $g$  から選ばれる置換基を有するピペリジン - 1 - イル基または下記置換基群  $g$  から選ばれる置換基を有するピペラジン - 1 - イル基である、請求項 27 ~ 32 いずれか一項に記載の方法。

[置換基群  $g$ ]

ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、アゼチジン - 1 - イルメチル基、ピロリジン - 1 - イルメチル基およびピペリジン - 1 - イルメチル基からなり、上記各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

10

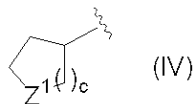
【請求項 38】

$R^1$ が、式 -  $NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記請求項 1 に記載の $R^{11a}$ および $R^{11b}$ と同意義を意味する。) で表される基である、請求項 27 ~ 32 いずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

$R^1$ が、式 -  $NR^{11c}R^{11d}$  (式中、 $R^{11c}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。 $R^{11d}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基または式

【化 8】



(式中、 $c$ は、1ないし3の整数を意味する。 $Z$ は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 -  $NR^{Z1}$  - (式中、 $R^{Z1}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基を意味する。ただし、 $R^{11d}$ は上記請求項 27 に記載の置換基群  $a$  または置換基群  $b$  から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基である、請求項 27 ~ 32 いずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

$R^1$ が、式 -  $NR^{11e}R^{11f}$  (式中、 $R^{11e}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。 $R^{11f}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、ピロリジン - 3 - イル基、ピペリジン - 3 - イル基、ピペリジン - 4 - イル基またはテトラヒドロピラン - 4 - イル基を意味する。ただし、 $R^{11f}$ は、上記請求項 35 に記載の置換基群  $d$  から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基である、請求項 27 ~ 32 いずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 41】

$R^1$ が、式 -  $NR^{11g}R^{11h}$  (式中、 $R^{11g}$ は、水素原子またはメチル基を意味する。 $R^{11h}$ は、 $n$  - プロピル基、 $n$  - ブチル基、ピロリジン - 3 - イル基、ピペリジン - 3 - イル基、ピペリジン - 4 - イル基またはテトラヒドロピラン - 4 - イル基を意味する。ただし、 $R^{11h}$ は、下記置換基群  $f$  から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基である、請求項 27 ~ 32 いずれか一項に記載の方法。

[置換基群  $f$ ]

メチル基、エチル基、 $n$  - プロピル基、アセチル基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基およびピペラジニル基からなり、上記各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

40

【請求項 42】

$R^1$ が、式 -  $N(CH_3)R^{11i}$  (式中、 $R^{11i}$ は、 $n$  - プロピル基、 $n$  - ブチル基、ピロリジン - 3 - イル基またはピペリジン - 4 - イル基を意味する。ただし、 $R^{11i}$ は、下記置換基群  $h$  から選ばれる置換基を有する。) で表される基である、請求項 27 ~ 32 いずれか一項に記載の方法。

[置換基群  $h$ ]

ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジメチルアミノエチル基、ジメチルアミノプロピル基および 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル基。

50

## 【請求項 4 3】

R<sup>1</sup>が、式 - N(CH<sub>3</sub>)R<sup>11j</sup> (式中、R<sup>11j</sup>は、1 - メチルピペリジン - 4 - イル基または 1 - エチルピペリジン - 4 - イル基を意味する。) で表される基である、請求項 2 7 ~ 3 2 いずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 4 4】

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または C<sub>1-6</sub>アルキル基である、請求項 2 7 ~ 4 3 いずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 4 5】

R<sup>8</sup>が水素原子である、請求項 2 7 ~ 4 4 いずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 4 6】

Xが式 - C(R<sup>10a</sup>) = (式中、R<sup>10a</sup>は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。) で表される基である、請求項 2 7 ~ 4 5 いずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 4 7】

Xが窒素原子である、請求項 2 7 ~ 4 5 いずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 4 8】

nが1である、請求項 2 7 ~ 4 7 いずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 4 9】

R<sup>9</sup>が、上記請求項 2 7 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよいモノ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、上記請求項 2 7 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよいモノ - C<sub>3-10</sub>シクロアルキルアミノ基、上記請求項 2 7 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよいモノ - C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基、上記請求項 2 7 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよいモノ - 5 ~ 10 員ヘテロアリールアミノ基または上記請求項 2 7 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよいモノ - 4 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環アミノ基である、請求項 2 7 ~ 4 8 いずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 0】

R<sup>9</sup>が、上記請求項 2 7 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよいモノ - C<sub>3-10</sub>シクロアルキルアミノ基または上記請求項 2 7 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよいモノ - C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基である、請求項 2 7 ~ 4 8 いずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 1】

一般式 (I) で表される化合物が、

(1) N - [ 4 - ( { 2 - [ ( { 4 - [ 2 - ( Dimethylamino ) ethyl ] piperazin - 1 - yl } carbonyl ) amino ] pyridin - 4 - yl } oxy ) - 2 - fluorophenyl ] - N' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

(2) N - ( 2 - Fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ methyl ( 1 - methyl piperidin - 4 - yl ) amino ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

(3) N - ( 4 - Fluorophenyl ) - N' - { 2 - fluoro - 4 - [ ( 2 - { [ ( 4 - pyrrolidin - 1 - yl piperidin - 1 - yl ) carbonyl ] amino } pyridin - 4 - yl ) oxy ] phenyl } cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

(4) N - [ 4 - ( { 2 - [ ( { 4 - [ ( Dimethylamino ) methyl ] piperidin - 1 - yl } carbonyl ) amino ] pyridin - 4 - yl } oxy ) - 2 - fluorophenyl ] - N' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

(5) N - { 4 - [ ( 2 - { [ ( 4 - Azetid - 1 - yl piperidin -

10

20

30

40

50

1-yl) carbonyl] amino} pyridin-4-yl) oxy] - 2-fluorophenyl} - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(6) N - [4 - ({2 - [(4 - [3 - (Dimethylamino) azetididin-1-yl] piperidin-1-yl} carbonyl) amino] pyridin-4-yl} oxy) - 2-fluorophenyl] - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(7) N - (2-Fluoro-4-{[2 - ({[4 - (4-methylpiperazin-1-yl) piperidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl) - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

10

(8) N - (2-Fluoro-4-{[2 - ({[4 - (1-methylpiperidin-4-yl) piperazin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl) - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(9) N - (2-Fluoro-4-{[2 - ({[4 - (1-methylazetididin-3-yl) piperazin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl) - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

20

(10) N - (4-{[2 - ({[4 - (Dimethylamino) piperidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} - 2-fluorophenyl) - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(11) N - (4-{[2 - ({[4 - (Azetididin-1-ylmethyl) piperidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} - 2-fluorophenyl) - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(12) N - (4-Fluorophenyl) - N' - (2-fluoro-4-{[2 - ({[4 - (pyrrolidin-1-ylmethyl) piperidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

30

(13) N - (4-{[2 - ({[(3S) - 3 - (Dimethylamino) pyrrolidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} - 2-fluorophenyl) - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(14) N - (4-{[2 - ({[(3R) - 3 - (Dimethylamino) pyrrolidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} - 2-fluorophenyl) - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

40

(15) N - (2-Fluoro-4-{[2 - ({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl) amino] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl) - N' - phenyl cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(16) N - (2-Fluoro-4-{[2 - ({[4 - (4-methylpiperazin-1-yl) piperidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl) - N' - phenyl cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(17) N - [4 - ({2 - [(4 - [3 - (Dimethylamino) azetididin-1-yl] piperidin-1-yl} carbonyl) amino] pyridin-4-yl] oxy} phenyl) - N' - (4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

50

pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(18) N-(4-{[2-({[(1-Ethylpiperidin-4-yl)(methyl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(19) N-[4-({2-[(Azetidion-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

10

(20) N-(4-Fluorophenyl)-N'-[2-fluoro-4-({2-[(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(21) N-{2-Fluoro-4-[(2-({[(3-hydroxyazetidion-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(22) N-[4-({2-[(1,3'-Biazetidion-1'-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

20

(23) N-(2-Fluoro-4-{{[2-({[3-(hydroxymethyl)azetidion-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(24) N-(4-{{[2-({[3-(Dimethylamino)azetidion-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

30

(25) N-[4-({2-[(3-[(Dimethylamino)methyl]azetidion-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(26) N-{2-Fluoro-4-[(2-({[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(27) N-(2-Fluoro-4-{{[2-({[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

40

(28) N-(2-Fluoro-4-{{[2-({[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(29) N-(2-Fluoro-4-{{[2-({[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

50

(30) N - [ 4 - ( { 2 - [ ( A z e t i d i n - 1 - y l c a r b o n y l ) a m i n o ] p y r i d i n - 4 - y l } o x y ) - 2 , 5 - d i f l u o r o p h e n y l ] - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e ,

(31) N - { 2 , 5 - D i f l u o r o - 4 - [ ( 2 - { [ ( 3 - h y d r o x y a z e t i d i n - 1 - y l ) c a r b o n y l ] a m i n o } p y r i d i n - 4 - y l ) o x y ] p h e n y l } - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e ,

(32) N - ( 2 , 5 - D i f l u o r o - 4 - { [ 2 - ( { [ 4 - ( 4 - m e t h y l p i p e r a z i n - 1 - y l ) p i p e r i d i n - 1 - y l ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i d i n - 4 - y l ] o x y } p h e n y l ) - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e ,

10

(33) N - [ 2 , 5 - D i f l u o r o - 4 - ( { 2 - [ ( { 3 - [ ( d i m e t h y l a m i n o ) m e t h y l ] a z e t i d i n - 1 - y l } c a r b o n y l ) a m i n o ] p y r i d i n - 4 - y l } o x y ) p h e n y l ] - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e ,

(34) N - ( 2 , 5 - D i f l u o r o - 4 - { [ 2 - ( { [ m e t h y l ( 1 - m e t h y l p i p e r i d i n - 4 - y l ) a m i n o ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i d i n - 4 - y l ] o x y } p h e n y l ) - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e ,

20

(35) N - { 4 - [ ( 2 - { [ 3 - ( A z e t i d i n - 1 - y l m e t h y l ) a z e t i d i n - 1 - y l c a r b o n y l ] a m i n o } p y r i d i n - 4 - y l ) o x y ] - 2 , 5 - d i f l u o r o p h e n y l } - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e ,

(36) N - ( 2 , 5 - D i f l u o r o - 4 - { [ 2 - ( { [ 3 - ( h y d r o x y m e t h y l ) a z e t i d i n - 1 - y l ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i d i n - 4 - y l ] o x y } p h e n y l ) - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e ,

(37) N - { 2 , 5 - D i f l u o r o - 4 - [ ( 4 - { [ ( 3 - h y d r o x y a z e t i d i n - 1 - y l ) c a r b o n y l ] a m i n o } p y r i m i d i n - 6 - y l ) o x y ] p h e n y l } - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e ,

30

(38) N - [ 4 - ( { 4 - [ ( { 3 - [ ( D i m e t h y l a m i n o ) m e t h y l ] a z e t i d i n - 1 - y l } c a r b o n y l ) a m i n o ] p y r i m i d i n - 6 - y l } o x y ) - 2 , 5 - d i f l u o r o p h e n y l ] - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e ,

(39) N - ( 2 , 5 - D i f l u o r o - 4 - { [ 4 - ( { [ 3 - ( h y d r o x y m e t h y l ) a z e t i d i n - 1 - y l ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i m i d i n - 6 - y l ] o x y } p h e n y l ) - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e ,

40

(40) N - ( 2 , 5 - D i f l u o r o - 4 - { [ 4 - ( { [ m e t h y l ( 1 - m e t h y l p i p e r i d i n - 4 - y l ) a m i n o ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i m i d i n - 6 - y l ] o x y } p h e n y l ) - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e ,

(41) N - ( 2 , 5 - D i f l u o r o - 4 - { [ 4 - ( { [ 4 - ( 4 - m e t h y l p i p e r a z i n - 1 - y l ) p i p e r i d i n - 1 - y l ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i m i d i n - 6 - y l ] o x y } p h e n y l ) - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e ,

(42) N - ( 4 - { [ 2 - ( { [ 4 - ( D i m e t h y l a m i n o ) p i p e r i d

50

in-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}  
-2,5-difluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)  
cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(43) N-{2,5-Difluoro-4-[(2-{[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(44) N-{2,5-Difluoro-4-[(2-{[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(45) N-{4-[(2-{[(4-Azetidin-1-yl)piperidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]oxy}-2,5-difluorophenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(46) N-(2,5-Difluoro-4-{[2-({[3-(2-dimethylaminoacetoxy)azetidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(47) N-(2,5-Difluoro-4-{[2-({[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

(48) N-(2,5-Difluoro-4-{[2-({[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamideまたは

(49) N-(3-Fluoro-4-{[6-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyrimidin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

である請求項27～32いずれか一項に記載の方法。

【請求項52】

一般式(I)で表される化合物が、

(1) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(2) N-[4-({2-[(Azetidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(3) N-{2,5-Difluoro-4-[(2-{[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

(4) N-(2,5-Difluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

(5) N - ( 2 , 5 - D i f l u o r o - 4 - { [ 2 - ( { [ m e t h y l ( 1 - m e t h y l p i p e r i d i n - 4 - y l ) a m i n o ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i d i n - 4 - y l ] o x y } p h e n y l ) - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e または  
 (6) N - ( 2 , 5 - D i f l u o r o - 4 - { [ 2 - ( { [ 3 - ( h y d r o x y m e t h y l ) a z e t i d i n - 1 - y l ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i d i n - 4 - y l ] o x y } p h e n y l ) - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e

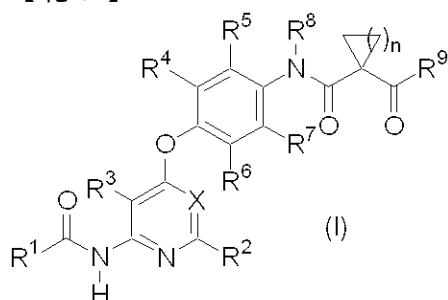
である請求項 27 ~ 32 いずれか一項に記載の方法。

【請求項 53】

10

一般式 (I) で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する、肝細胞増殖因子受容体の発現が増強した腫瘍に対する医薬組成物。

【化 9】



(式中、 $R^1$  は、3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基 (ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る) または式 -  $N R^{11a}$   $R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-6}$  アルケニル基、 $C_{3-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基または 4 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群 a]

30

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキソ基。

[置換基群 b]

$C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基、3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{3-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、5 ~ 10 員ヘテロアリールオキシ基、4 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{3-6}$  アルケニルチオ基、 $C_{3-6}$  アルキニルチオ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、5 ~ 10 員ヘテロアリールチオ基、4 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環チオ基および式 -  $T^1 - T^2 - T^3$

40

(式中、 $T^1$  は、単結合または  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する。

$T^2$  は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 -  $C(=O) - O -$  で表される基、式 -  $O - C(=O) -$  で表される基、式 -  $SO_2 - O -$  で表される基、式 -  $O - SO_2 -$  で表される基、式 -  $NR^{T1} -$  で表される基、式 -  $C(=O) - NR^{T1} -$  で表される基、式 -  $NR^{T1} - C(=O) -$  で表される基、式 -  $SO_2 - NR^{T1} -$  で表される基または式 -  $NR^{T1} - SO_2 -$  で表される基を意味する。

$T^3$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-6}$  アルケニル基、 $C_{3-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基または 4 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$R^{T1}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基からなり、

50

上記各基は、下記置換基群 c から選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群 c]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロアリール基、3~10員非芳香族ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基およびジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基。)で表される基を意味する。

ただし、R<sup>1</sup>は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、水素原子を意味する。

10

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、式-CO-R<sup>12</sup>(式中、R<sup>12</sup>は、水素原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する。)で表される基を意味する。

R<sup>8</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。

R<sup>9</sup>は、3~10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式-NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>(式中、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、上記定義と同意義を意味する)で表される基を意味する。

20

ただし、R<sup>9</sup>は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

nは、1ないし2の整数を意味する。

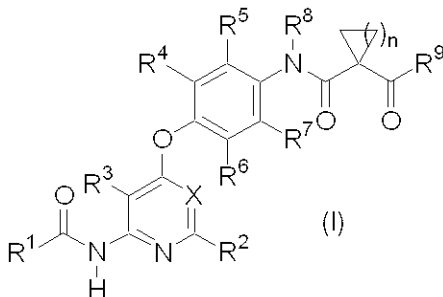
Xは、式-C(R<sup>10</sup>)=(式中、R<sup>10</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、式-CO-R<sup>12</sup>(式中、R<sup>12</sup>は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基または窒素原子を意味する。)

【請求項54】

一般式(I)で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する、肝細胞増殖因子受容体の発現が増強した腫瘍に対する肝細胞増殖因子受容体阻害剤。

30

【化10】



(式中、R<sup>1</sup>は、3~10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式-NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>(式中、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、同一または異なって、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>アルケニル基、C<sub>3-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロアリール基または4~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群 a]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキソ基。

50

## [置換基群 b]

C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>3-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>3-10</sub>シクロアルコキシ基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基、5～10員ヘテロアリールオキシ基、4～10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>3-6</sub>アルケニルチオ基、C<sub>3-6</sub>アルキニルチオ基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルチオ基、C<sub>6-10</sub>アリールチオ基、5～10員ヘテロアリールチオ基、4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基および式 - T<sup>1</sup> - T<sup>2</sup> - T<sup>3</sup>

(式中、T<sup>1</sup>は、単結合またはC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する。)

10

T<sup>2</sup>は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 - C(=O) - O - で表される基、式 - O - C(=O) - で表される基、式 - SO<sub>2</sub> - O - で表される基、式 - O - SO<sub>2</sub> - で表される基、式 - NR<sup>T1</sup> - で表される基、式 - C(=O) - NR<sup>T1</sup> - で表される基、式 - NR<sup>T1</sup> - C(=O) - で表される基、式 - SO<sub>2</sub> - NR<sup>T1</sup> - で表される基または式 - NR<sup>T1</sup> - SO<sub>2</sub> - で表される基を意味する。

T<sup>3</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>アルケニル基、C<sub>3-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

R<sup>T1</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基からなり、上記各基は、下記置換基群 c から選ばれる置換基を有していてもよい。

20

## [置換基群 c]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、モノ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基およびジ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基。)で表される基を意味する。

ただし、R<sup>1</sup>は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、水素原子を意味する。

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、式 - CO - R<sup>12</sup> (式中、R<sup>12</sup>は、水素原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基またはジ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する。)で表される基を意味する。

30

R<sup>8</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。

R<sup>9</sup>は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式 - NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup> (式中、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、上記定義と同意義を意味する)で表される基を意味する。

40

ただし、R<sup>9</sup>は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

nは、1ないし2の整数を意味する。

Xは、式 - C(R<sup>10</sup>) = (式中、R<sup>10</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、式 - CO - R<sup>12</sup> (式中、R<sup>12</sup>は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基または窒素原子を意味する。)

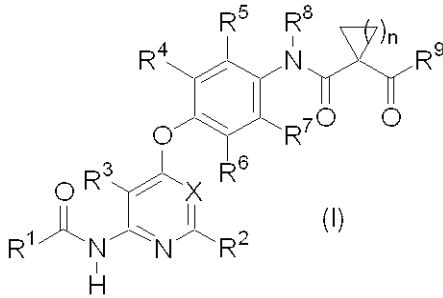
## 【請求項 5】

一般式(I)で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する、肝細胞増殖因子受容体の発現が増強した腫瘍に対

50

する抗腫瘍剤。

【化11】



(式中、 $R^1$ は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式-N $R^{11a}$ - $R^{11b}$ (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基、 $C_{3-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群a]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキソ基。

[置換基群b]

$C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{3-6}$ アルキニルオキシ基、 $C_{3-10}$ シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基、5～10員ヘテロアリールオキシ基、4～10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{3-6}$ アルケニルチオ基、 $C_{3-6}$ アルキニルチオ基、 $C_{3-10}$ シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$ アリールチオ基、5～10員ヘテロアリールチオ基、4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基および式- $T^1$ - $T^2$ - $T^3$

(式中、 $T^1$ は、単結合または $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する。

$T^2$ は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-C(=O)-O-で表される基、式-O-C(=O)-で表される基、式-SO<sub>2</sub>-O-で表される基、式-O-SO<sub>2</sub>-で表される基、式-N $R^{T1}$ -で表される基、式-C(=O)-N $R^{T1}$ -で表される基、式-N $R^{T1}$ -C(=O)-で表される基、式-SO<sub>2</sub>-N $R^{T1}$ -で表される基または式-N $R^{T1}$ -SO<sub>2</sub>-で表される基を意味する。

$T^3$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基、 $C_{3-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$R^{T1}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基からなり、上記各基は、下記置換基群cから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群c]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基およびジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基。)で表される基を意味する。

ただし、 $R^1$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

$R^2$ および $R^3$ は、水素原子を意味する。

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C$

20

30

40

50

2-6アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、式-CO-R<sup>12</sup>（式中、R<sup>12</sup>は、水素原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する。）で表される基を意味する。

R<sup>8</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。

R<sup>9</sup>は、3~10員非芳香族ヘテロ環式基（ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る）または式-NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>（式中、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、上記定義と同意義を意味する）で表される基で表される基を意味する。

ただし、R<sup>9</sup>は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

n は、1 ないし 2 の整数を意味する。

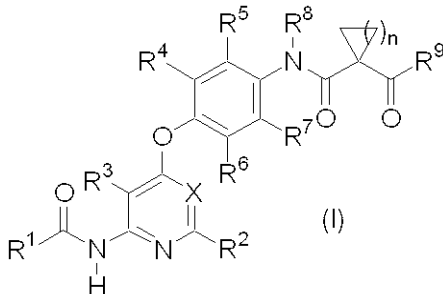
X は、式-C(R<sup>10</sup>)=（式中、R<sup>10</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、式-CO-R<sup>12</sup>（式中、R<sup>12</sup>は、上記定義と同意義を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基または窒素原子を意味する。）

#### 【請求項 5 6】

ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を腫瘍患者に投与する方法であって、腫瘍患者の腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する工程と、測定された発現量をもとに肝細胞増殖因子受容体の発現量を指標として、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が当該腫瘍に対して効果的であるか否かを判断する工程と、効果的であると判断した場合にピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を当該腫瘍患者に投与する工程と、を含み、

ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が、一般式 (I) で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

#### 【化 1 2】



（式中、R<sup>1</sup>は、3~10員非芳香族ヘテロ環式基（ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る）または式-NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>（式中、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、同一または異なって、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>アルケニル基、C<sub>3-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロアリール基または4~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

#### 〔置換基群 a〕

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキシ基。

#### 〔置換基群 b〕

C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロアリール基、3~10員非芳香族ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>3-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>3-10</sub>シクロアルコキシ基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基、5~10員ヘテロアリールオキシ基、4~10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ

10

20

40

50

基、 $C_{3-6}$ アルケニルチオ基、 $C_{3-6}$ アルキニルチオ基、 $C_{3-10}$ シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$ アリールチオ基、5～10員ヘテロアリールチオ基、4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基および式 -  $T^1$  -  $T^2$  -  $T^3$

(式中、 $T^1$ は、単結合または $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する。

$T^2$ は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 -  $C(=O) - O -$ で表される基、式 -  $O - C(=O) -$ で表される基、式 -  $SO_2 - O -$ で表される基、式 -  $O - SO_2 -$ で表される基、式 -  $NR^{T^1} -$ で表される基、式 -  $C(=O) - NR^{T^1} -$ で表される基、式 -  $NR^{T^1} - C(=O) -$ で表される基、式 -  $SO_2 - NR^{T^1} -$ で表される基または式 -  $NR^{T^1} - SO_2 -$ で表される基を意味する。

$T^3$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基、 $C_{3-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$R^{T^1}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基からなり、上記各基は、下記置換基群cから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群c]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、モノ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基およびジ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基。)で表される基を意味する。

ただし、 $R^1$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

$R^2$ および $R^3$ は、水素原子を意味する。

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、式 -  $CO - R^{12}$  (式中、 $R^{12}$ は、水素原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基またはジ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味する。)で表される基を意味する。

$R^8$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

$R^9$ は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式 -  $NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記定義と同意義を意味する)で表される基で表される基を意味する。

ただし、 $R^9$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

nは、1ないし2の整数を意味する。

Xは、式 -  $C(R^{10}) =$  (式中、 $R^{10}$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、式 -  $CO - R^{12}$  (式中、 $R^{12}$ は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基または窒素原子を意味する。)

【請求項57】

肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する方法が免疫学的方法である、請求項56に記載の方法。

【請求項58】

免疫学的方法が免疫染色法である、請求項57に記載の方法。

【請求項59】

肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する方法が遺伝子の発現量を測定する方法である、請求項56に記載の方法。

【請求項60】

10

20

30

40

50

遺伝子の発現量を測定する方法が、遺伝子増幅測定法である請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

遺伝子増幅測定法が蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法である、請求項 6 0 に記載の方法。

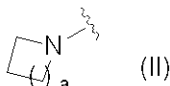
【請求項 6 2】

$R^1$  が、上記請求項 5 6 に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい 3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基（ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る）である、請求項 5 6 ~ 6 1 いずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 3】

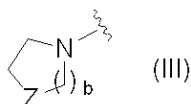
$R^1$  が、上記請求項 5 6 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい式

【化 1 3】



（式中、a は、1 ないし 4 の整数を意味する。）で表される基または上記請求項 5 6 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい式

【化 1 4】



（式中、b は、1 ないし 3 の整数を意味する。Z は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 -  $NR^Z$  - （式中、 $R^Z$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基である、請求項 5 6 ~ 6 1 いずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

$R^1$  が、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン - 1 - イル基、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよいピロリジン - 1 - イル基、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよいピペリジン - 1 - イル基、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよいアゼパン - 1 - イル基、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよいピペラジン - 1 - イル基、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよいジアゼパン - 1 - イル基、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン - 4 - イル基、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよいチオモルホリン - 4 - イル基または下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよい 1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イル基である、請求項 5 6 ~ 6 1 いずれか一項に記載の方法。

【置換基群 d】

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ホルミル基、オキソ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、アミノ基、モノ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式 -  $T^4 - T^5$  （式中、 $T^4$  は、カルボニル基またはスルホニル基を意味する。 $T^5$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、アミノ基、モノ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基またはジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基を意味する。）で表される基からなり、上記各基は、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基、ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

【請求項 6 5】

$R^1$  が、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン - 1 - イル

10

30

40

50

基、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよいピロリジン - 1 - イル基、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよいピペリジン - 1 - イル基、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよいピペラジン - 1 - イル基、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよいジアゼパン - 1 - イル基または下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン - 4 - イル基である、請求項 56 ~ 61 いずれか一項に記載の方法。

【置換基群 e】

メチル基、エチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基およびピペラジニル基からなり、上記各基は、水酸基、メチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基を有していてもよい。

10

【請求項 66】

$R^1$  が、下記置換基群 g から選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン - 1 - イル基、下記置換基群 g から選ばれる置換基を有するピロリジン - 1 - イル基、下記置換基群 g から選ばれる置換基を有するピペリジン - 1 - イル基または下記置換基群 g から選ばれる置換基を有するピペラジン - 1 - イル基である、請求項 56 ~ 61 いずれか一項に記載の方法。

【置換基群 g】

ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、アゼチジン - 1 - イルメチル基、ピロリジン - 1 - イルメチル基およびピペリジン - 1 - イルメチル基からなり、上記各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

20

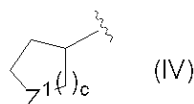
【請求項 67】

$R^1$  が、式 -  $NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、上記請求項 56 に記載の  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  と同意義を意味する。) で表される基である、請求項 56 ~ 61 いずれか一項に記載の方法。

【請求項 68】

$R^1$  が、式 -  $NR^{11c}R^{11d}$  (式中、 $R^{11c}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。 $R^{11d}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基または式

【化 15】



(式中、c は、1 ないし 3 の整数を意味する。 $Z^1$  は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 -  $NR^{21}$  - (式中、 $R^{21}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基を意味する。ただし、 $R^{11d}$  は上記請求項 56 に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基である、請求項 56 ~ 61 いずれか一項に記載の方法。

【請求項 69】

$R^1$  が、式 -  $NR^{11e}R^{11f}$  (式中、 $R^{11e}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。 $R^{11f}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基、ピロリジン - 3 - イル基、ピペリジン - 3 - イル基、ピペリジン - 4 - イル基またはテトラヒドロピラン - 4 - イル基を意味する。ただし、 $R^{11f}$  は、上記請求項 64 に記載の置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基である、請求項 56 ~ 61 いずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 70】

$R^1$  が、式 -  $NR^{11g}R^{11h}$  (式中、 $R^{11g}$  は、水素原子またはメチル基を意味する。 $R^{11h}$  は、n - プロピル基、n - ブチル基、ピロリジン - 3 - イル基、ピペリジン - 3 - イル基、ピペリジン - 4 - イル基またはテトラヒドロピラン - 4 - イル基を意味する。ただし、 $R^{11h}$  は、下記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基である、請求項 56 ~ 61 いずれか一項に記載の方法。

【置換基群 f】

50

メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、アセチル基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基およびピペラジニル基からなり、上記各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

【請求項 7 1】

$R^1$  が、式 - N(CH<sub>3</sub>)R<sup>11i</sup> (式中、R<sup>11i</sup> は、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、ピロリジン-3-イル基またはピペリジン-4-イル基を意味する。ただし、R<sup>11i</sup> は、下記置換基群 h から選ばれる置換基を有する。) で表される基である、請求項 5 6 ~ 6 1 いずれか一項に記載の方法。

[置換基群 h]

ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジメチルアミノエチル基、ジメチルアミノプロピル基および 1-メチルアゼチジン-3-イル基。

10

【請求項 7 2】

$R^1$  が、式 - N(CH<sub>3</sub>)R<sup>11j</sup> (式中、R<sup>11j</sup> は、1-メチルピペリジン-4-イル基または 1-エチルピペリジン-4-イル基を意味する。) で表される基である、請求項 5 6 ~ 6 1 いずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 3】

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または C<sub>1-6</sub> アルキル基である、請求項 5 6 ~ 7 2 いずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 4】

$R^8$  が水素原子である、請求項 5 6 ~ 7 3 いずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 7 5】

X が式 - C(R<sup>10a</sup>) = (式中、R<sup>10a</sup> は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。) で表される基である、請求項 5 6 ~ 7 4 いずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 6】

X が窒素原子である、請求項 5 6 ~ 7 4 いずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 7】

n が 1 である、請求項 5 6 ~ 7 6 いずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 8】

$R^9$  が、上記請求項 5 6 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよいモノ - C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基、上記請求項 5 6 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよいモノ - C<sub>3-10</sub> シクロアルキルアミノ基、上記請求項 5 6 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよいモノ - C<sub>6-10</sub> アリールアミノ基、上記請求項 5 6 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよいモノ - 5 ~ 10 員ヘテロアリールアミノ基または上記請求項 5 6 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよいモノ - 4 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環アミノ基である、請求項 5 6 ~ 7 7 いずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 7 9】

$R^9$  が、上記請求項 5 6 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよいモノ - C<sub>3-10</sub> シクロアルキルアミノ基または上記請求項 5 6 に記載の置換基群 a もしくは置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよいモノ - C<sub>6-10</sub> アリールアミノ基である、請求項 5 6 ~ 7 7 いずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 8 0】

一般式 (I) で表される化合物が、

(1) N - [ 4 - ( { 2 - [ ( { 4 - [ 2 - ( Dimethylamino ) ethyl ] piperazin - 1 - yl } carbonyl ) amino ] pyridin - 4 - yl } oxy ) - 2 - fluorphenyl ] - N' - ( 4 - fluorphenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

(2) N - ( 2 - Fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ methyl ( 1 - methyl piperidin - 4 - yl ) amino ] carbonyl } amino ) pyrid

50

in-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(3)N-(4-Fluorophenyl)-N'-{2-fluoro-4-[(2-{[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(4)N-[4-({2-[(4-[(Dimethylamino)methyl]piperidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(5)N-{4-[(2-[(4-Azetidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]-2-fluorophenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(6)N-[4-({2-[(4-[3-(Dimethylamino)azetidin-1-yl]piperidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(7)N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(8)N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(9)N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(1-methylazetidin-3-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(10)N-(4-{[2-({[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(11)N-(4-{[2-({[4-(Azetidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(12)N-(4-Fluorophenyl)-N'-(2-fluoro-4-{[2-({[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(13)N-(4-{[2-({[(3S)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(14)N-(4-{[2-({[(3R)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluoropheny

10

20

30

40

50

- 1) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide,  
(15) N - (2 - Fluoro - 4 - {[2 - ({[methyl(1 - methyl piperidin - 4 - yl) amino] carbonyl} amino) pyridin - 4 - yl] oxy} phenyl) - N' - phenyl cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide,  
(16) N - (2 - Fluoro - 4 - {[2 - ({[4 - (4 - methyl piperazin - 1 - yl) piperidin - 1 - yl] carbonyl} amino) pyridin - 4 - yl] oxy} phenyl) - N' - phenyl cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide,  
(17) N - [4 - ({2 - [(4 - [3 - (Dimethylamino) azetididin - 1 - yl] piperidin - 1 - yl} carbonyl) amino] pyridin - 4 - yl} oxy) - 2 - fluorophenyl] - N' - phenyl cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide, 10  
(18) N - (4 - {[2 - ({[(1 - Ethylpiperidin - 4 - yl) (methyl) amino] carbonyl} amino) pyridin - 4 - yl] oxy} - 2 - fluorophenyl) - N' - phenyl cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide,  
(19) N - [4 - ({2 - [(Azetididin - 1 - yl carbonyl) amino] pyridin - 4 - yl} oxy) - 2 - fluorophenyl] - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide, 20  
(20) N - (4 - Fluorophenyl) - N' - [2 - fluoro - 4 - ({2 - [(pyrrolidin - 1 - yl carbonyl) amino] pyridin - 4 - yl} oxy) phenyl] cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide,  
(21) N - {2 - Fluoro - 4 - [(2 - {[3 - (hydroxymethyl) azetididin - 1 - yl] carbonyl} amino) pyridin - 4 - yl] oxy] phenyl} - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide,  
(22) N - [4 - ({2 - [(1, 3' - Biazetididin - 1' - yl carbonyl) amino] pyridin - 4 - yl} oxy) - 2 - fluorophenyl] - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide, 30  
(23) N - (2 - Fluoro - 4 - {[2 - ({[3 - (hydroxymethyl) azetididin - 1 - yl] carbonyl} amino) pyridin - 4 - yl] oxy} phenyl) - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide,  
(24) N - (4 - {[2 - ({[3 - (Dimethylamino) azetididin - 1 - yl] carbonyl} amino) pyridin - 4 - yl] oxy} - 2 - fluorophenyl) - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide, 40  
(25) N - [4 - ({2 - [(3 - [(Dimethylamino) methyl] azetididin - 1 - yl} carbonyl) amino] pyridin - 4 - yl} oxy) - 2 - fluorophenyl] - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide,  
(26) N - {2 - Fluoro - 4 - [(2 - {[4 - (hydroxypiperidin - 1 - yl) carbonyl] amino} pyridin - 4 - yl] oxy] phenyl} - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide,  
(27) N - (2 - Fluoro - 4 - {[2 - ({[4 - (hydroxymethyl) 50

1) piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(28) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(29) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

10

(30) N-[4-({2-[(Azetidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2,5-difluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(31) N-{2,5-Difluoro-4-[(2-({[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(32) N-(2,5-Difluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

20

(33) N-[2,5-Difluoro-4-({2-[(3-(dimethylamino)methyl]azetidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(34) N-(2,5-Difluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

30

(35) N-{4-[(2-({[3-(Azetidin-1-ylmethyl)azetidin-1-ylcarbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]-2,5-difluorophenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(36) N-(2,5-Difluoro-4-{[2-({[3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(37) N-{2,5-Difluoro-4-[(4-({[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]amino}pyrimidin-6-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

40

(38) N-[4-({4-[(3-(Dimethylamino)methyl]azetidin-1-yl}carbonyl)amino]pyrimidin-6-yl}oxy)-2,5-difluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(39) N-(2,5-Difluoro-4-{[4-({[3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]carbonyl}amino)pyrimidin-6-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl

50

) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、  
 (40) N - (2, 5 - Difluoro - 4 - {[4 - ({[methyl(1 - methylpiperidin - 4 - yl) amino] carbonyl} amino) pyrimidin - 6 - yl] oxy} phenyl) - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、  
 (41) N - (2, 5 - Difluoro - 4 - {[4 - ({[4 - (4 - methylpiperazin - 1 - yl) piperidin - 1 - yl] carbonyl} amino) pyrimidin - 6 - yl] oxy} phenyl) - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、  
 (42) N - (4 - {[2 - ({[4 - (Dimethylamino) piperidin - 1 - yl] carbonyl} amino) pyridin - 4 - yl] oxy} - 2, 5 - difluorophenyl) - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、  
 (43) N - {2, 5 - Difluoro - 4 - [(2 - {[ (4 - methylpiperazin - 1 - yl) carbonyl] amino} pyridin - 4 - yl] oxy} phenyl) - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、  
 (44) N - {2, 5 - Difluoro - 4 - [(2 - {[ (4 - hydroxypiperidin - 1 - yl) carbonyl] amino} pyridin - 4 - yl) oxy] phenyl} - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、  
 (45) N - {4 - [(2 - {[ (4 - Azetid in - 1 - yl) piperidin - 1 - yl] carbonyl] amino} pyridin - 4 - yl) oxy] oxy} - 2, 5 - difluorophenyl} - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、  
 (46) N - (2, 5 - Difluoro - 4 - {[2 - ({[3 - (2 - dimethylaminoacetox y) azetid in - 1 - yl] carbonyl} amino) pyridin - 4 - yl] oxy} phenyl) - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、  
 (47) N - (2, 5 - Difluoro - 4 - {[2 - ({[(3S) - 3 - hydroxypyrrolidin - 1 - yl] carbonyl} amino) pyridin - 4 - yl] oxy} phenyl) - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide  
 (48) N - (2, 5 - Difluoro - 4 - {[2 - ({[(3R) - 3 - hydroxypyrrolidin - 1 - yl] carbonyl} amino) pyridin - 4 - yl] oxy} phenyl) - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamideまたは  
 (49) N - (3 - Fluoro - 4 - {[6 - ({[methyl(1 - methylpiperidin - 4 - yl) amino] carbonyl} amino) pyrimidin - 4 - yl] oxy} phenyl) - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide  
 である請求項56～61いずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

## 【請求項81】

一般式(I)で表される化合物が、

(1) N - (2 - Fluoro - 4 - {[2 - ({[4 - (4 - methylpiperazin - 1 - yl) piperidin - 1 - yl] carbonyl} amino) pyridin - 4 - yl] oxy} phenyl) - N' - (4 - fluorophenyl) cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide、  
 (2) N - [4 - ({2 - [(Azetid in - 1 - yl) carbonyl] amin

50

o]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(3) N-{2,5-Difluoro-4-[(2-{[(3-hydroxyazetididin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

(4) N-(2,5-Difluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

(5) N-(2,5-Difluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamideまたは

(6) N-(2,5-Difluoro-4-{[2-({[3-(hydroxymethyl)azetididin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

である請求項56~61いずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項82】

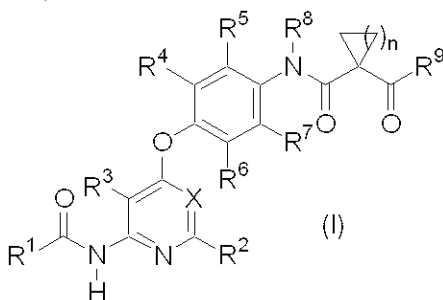
ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を腫瘍患者に投与する方法であって、

腫瘍患者の腫瘍細胞および腫瘍患者でない者の細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する工程と、

腫瘍患者の腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量が、腫瘍患者でない者の細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量よりも高かった場合に、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を当該腫瘍患者に投与する工程と、  
を含み、

ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が、一般式(I)で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

#### 【化16】



(式中、R<sup>1</sup>は、3~10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式-NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>(式中、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、同一または異なって、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>アルケニル基、C<sub>3-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロアリール基または4~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

#### 【置換基群a】

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキシ基。

#### 【置換基群b】

C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロ

アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{3-6}$ アルキニルオキシ基、 $C_{3-10}$ シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基、5～10員ヘテロアリールオキシ基、4～10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{3-6}$ アルケニルチオ基、 $C_{3-6}$ アルキニルチオ基、 $C_{3-10}$ シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$ アリールチオ基、5～10員ヘテロアリールチオ基、4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基および式 -  $T^1$  -  $T^2$  -  $T^3$

(式中、 $T^1$ は、単結合または $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する。

$T^2$ は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 -  $C(=O) - O -$  で表される基、式 -  $O - C(=O) -$  で表される基、式 -  $SO_2 - O -$  で表される基、式 -  $O - SO_2 -$  で表される基、式 -  $NR^{T^1} -$  で表される基、式 -  $C(=O) - NR^{T^1} -$  で表される基、式 -  $NR^{T^1} - C(=O) -$  で表される基、式 -  $SO_2 - NR^{T^1} -$  で表される基または式 -  $NR^{T^1} - SO_2 -$  で表される基を意味する。

10

$T^3$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基、 $C_{3-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$R^{T^1}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基からなり、上記各基は、下記置換基群cから選ばれる置換基を有していてもよい。

【置換基群c】

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、モノ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基およびジ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基。)で表される基を意味する。

20

ただし、 $R^1$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

$R^2$ および $R^3$ は、水素原子を意味する。

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、式 -  $CO - R^{12}$  (式中、 $R^{12}$ は、水素原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基またはジ -  $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味する。)で表される基を意味する。

30

$R^8$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

$R^9$ は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式 -  $NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記定義と同意義を意味する)で表される基で表される基を意味する。

ただし、 $R^9$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

40

nは、1ないし2の整数を意味する。

Xは、式 -  $C(R^{10}) =$  (式中、 $R^{10}$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、式 -  $CO - R^{12}$  (式中、 $R^{12}$ は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基または窒素原子を意味する。)

【請求項83】

肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する方法が免疫学的方法である、請求項82に記載の方法。

【請求項84】

免疫学的方法が免疫染色法である、請求項83に記載の方法。

50

## 【請求項 8 5】

肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する方法が遺伝子の発現量を測定する方法である、請求項 8 2 に記載の方法。

## 【請求項 8 6】

遺伝子の発現量を測定する方法が、遺伝子増幅測定法である請求項 8 5 に記載の方法。

## 【請求項 8 7】

遺伝子増幅測定法が蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法である、請求項 8 6 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

10

## 【0001】

本発明は、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体もしくはその塩またはそれらの溶媒和物に関する。より詳細には、本発明は、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の抗腫瘍効果を予測する方法、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の腫瘍細胞の感受性を検査する方法およびピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を腫瘍患者に投与する方法に関する。本発明は、さらに、肝細胞増殖因子受容体の発現が増幅（増強という場合もある）した腫瘍に対する医薬組成物、肝細胞増殖因子受容体の発現が増幅した腫瘍に対する肝細胞増殖因子受容体阻害剤および肝細胞増殖因子受容体の発現が増幅した腫瘍に対する抗腫瘍剤にも関する。また、本発明は、前記医薬組成物を有効量投与することを特徴とする疾患の治療方法、前記医薬組成物の製造のためのピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の使用および前記医薬組成物のためのピリジン誘導体またはピリミジン誘導体に関する。

20

## 【背景技術】

## 【0002】

膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、卵巣癌など種々の腫瘍において、肝細胞増殖因子受容体（以下「HGF R」と略し、また *c-Met* とも言う）の過剰発現が報告されている（非特許文献 1）。これら腫瘍細胞に発現した HGF R は、恒常的に、または肝細胞増殖因子（以下「HGF」と略す）に刺激されて、細胞内領域のチロシンキナーゼ自己リン酸化を起こすため、癌悪性化（異常増殖、浸潤または転移能亢進）に関与しているものと考えられている。

## 【0003】

30

また、HGF R は、血管内皮細胞にも発現しており、HGF が HGF R を刺激し、血管内皮細胞の増殖および遊走を促進するため、腫瘍血管新生に関与することが報告されている（非特許文献 2）。

## 【0004】

さらに、HGF R 阻害剤は、HGF R 遺伝子増幅した胃癌患者に対して高感受性を示す可能性があることも報告されている（非特許文献 3）。

## 【0005】

したがって、HGF R 阻害作用を有する化合物は、抗腫瘍剤等として有用であることが期待され、特に HGF R 遺伝子増幅した腫瘍に対する抗腫瘍剤として有用であることが期待される。

40

## 【0006】

一方、HGF R 阻害作用を有するピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を開示した文献として、特許文献 1 がある。

## 【0007】

【特許文献 1】国際公開第 2005/082855 号パンフレット

【非特許文献 1】*Oncol. Rep.*, 5: 1013 - 1024, 1998

【非特許文献 2】*Adv. Cancer. Res.*, 67: 257 - 279, 1995

【非特許文献 3】*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(7): 2316 - 2321, 2006

## 【発明の開示】

50

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0008】

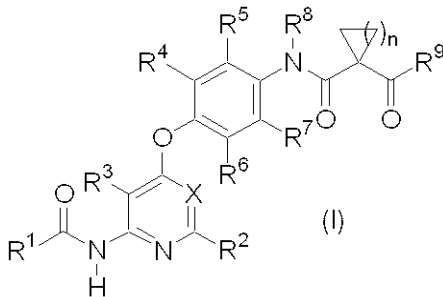
本発明の目的は、HGF R 阻害作用を有する新たな化合物を見出すことにあり、その化合物を利用した効果的な腫瘍の治療方法を提供することにある。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0009】

本発明者らは、下記一般式 (I) で表されるプリン誘導体またはピリミジン誘導体を合成することに成功するとともに、この化合物が優れた HGF R 阻害作用を有することを見出した。さらに、この化合物は、HGF R 遺伝子増幅していない癌細胞株と比較して HGF R 遺伝子増幅している癌細胞株に対して強い細胞増殖阻害効果および抗腫瘍効果を示すことを見出した。本発明者らは、これらの知見に基づき本発明を完成した。

## 【化1】



10

(各置換基の定義は発明を実施するための最良の形態の欄を参照のこと)

## 【0010】

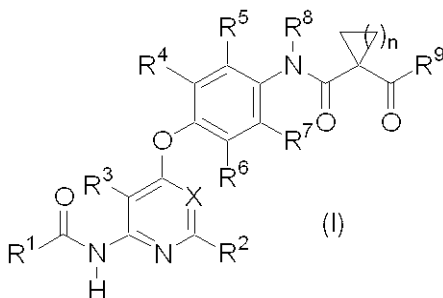
すなわち、本発明は以下の [1] ~ [10] を提供する。

[1] プリジン誘導体またはピリミジン誘導体の抗腫瘍効果を予測する方法であって、腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する工程と、測定された発現量をもとに肝細胞増殖因子受容体の発現量を指標として、プリン誘導体またはピリミジン誘導体が当該腫瘍細胞に対して効果的であるか否かを判断する工程と、を含み、

プリン誘導体またはピリミジン誘導体が、一般式 (I) で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

30

## 【化2】



(各置換基の定義は発明を実施するための最良の形態の欄を参照のこと)

[2] プリジン誘導体またはピリミジン誘導体の腫瘍細胞の感受性を検査する方法であって、

プリン誘導体またはピリミジン誘導体の投与前後に腫瘍患者から取り出された腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する工程と、

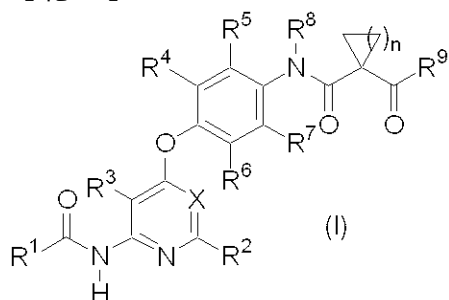
プリン誘導体またはピリミジン誘導体の投与後の腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量が、プリン誘導体またはピリミジン誘導体の投与前の腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量よりも低かった場合に、当該腫瘍細胞がプリン誘導体またはピリミジン誘導体に対して高感受性であると判断する工程と、

を含み、

50

ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が、一般式 (I) で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

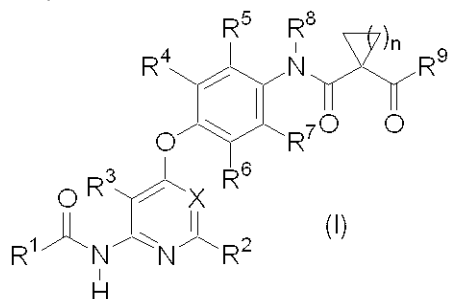
【化 3】



(各置換基の定義は発明を実施するための最良の形態の欄を参照のこと)

[ 3 ] 一般式 (I) で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する、肝細胞増殖因子受容体の発現が増強した腫瘍に対する医薬組成物。

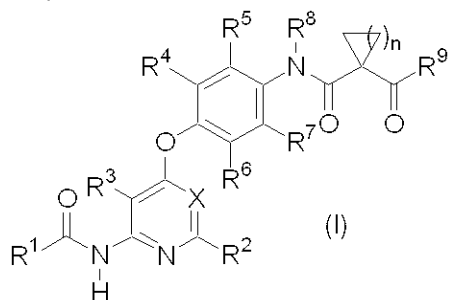
【化 4】



(各置換基の定義は発明を実施するための最良の形態の欄を参照のこと)

[ 4 ] 一般式 (I) で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する、肝細胞増殖因子受容体の発現が増強した腫瘍に対する肝細胞増殖因子受容体阻害剤。

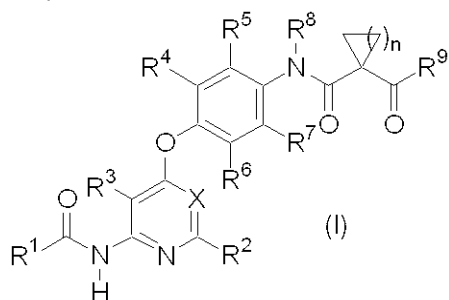
【化 5】



(各置換基の定義は発明を実施するための最良の形態の欄を参照のこと)

[ 5 ] 一般式 (I) で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する、肝細胞増殖因子受容体の発現が増強した腫瘍に対する抗腫瘍剤。

【化 6】



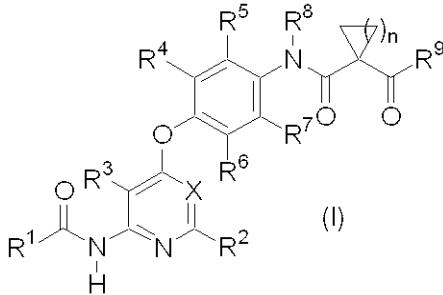
(各置換基の定義は発明を実施するための最良の形態の欄を参照のこと)

[ 6 ] ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を腫瘍患者に投与する方法であって、腫瘍患者の腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する工程と、測定された発現量をもとに肝細胞増殖因子受容体の発現量を指標として、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が当該腫瘍に対して効果的であるか否かを判断する工程と、効果的であると判断した場合にピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を当該腫瘍患者に投与する工程と、  
を含み、

ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が、一般式( I )で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

10

【化 7】



(各置換基の定義は発明を実施するための最良の形態の欄を参照のこと)

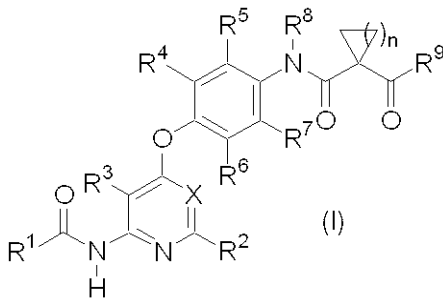
20

[ 7 ] ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を腫瘍患者に投与する方法であって、腫瘍患者の腫瘍細胞および腫瘍患者でない者の細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する工程と、腫瘍患者の腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量が、腫瘍患者でない者の細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量よりも高かった場合に、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を当該腫瘍患者に投与する工程と、  
を含み、

ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が、一般式( I )で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

30

【化 8】

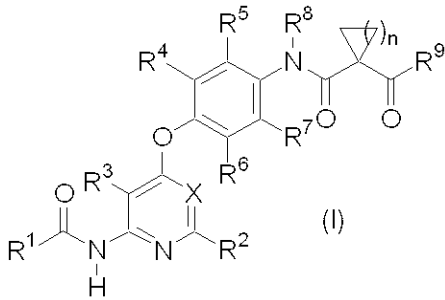


(各置換基の定義は発明を実施するための最良の形態の欄を参照のこと)

40

[ 8 ] 肝細胞増殖因子受容体の発現が増強した腫瘍の治療のための、一般式( I )で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

## 【化 9】

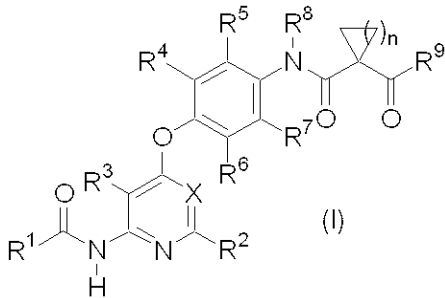


(各置換基の定義は発明を実施するための最良の形態の欄を参照のこと)

10

[ 9 ] 肝細胞増殖因子受容体の発現が増強した腫瘍の治療のための、一般式 ( I ) で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の使用。

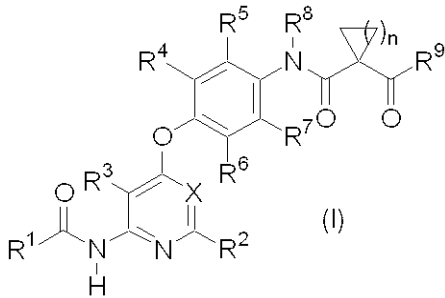
## 【化 10】



(各置換基の定義は発明を実施するための最良の形態の欄を参照のこと)

[ 10 ] 肝細胞増殖因子受容体の発現が増強した腫瘍の治療剤を製造するための、一般式 ( I ) で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の使用。

## 【化 11】



(各置換基の定義は発明を実施するための最良の形態の欄を参照のこと)

## 【発明の効果】

## 【 0 0 1 1】

本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体は、優れた H G F R 阻害作用を有し、H G F R 遺伝子増幅している癌細胞株に対して強い細胞増殖阻害効果および抗腫瘍効果を示す。したがって、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体は抗腫瘍剤、特に H G F R 遺伝子増幅している腫瘍に対する抗腫瘍剤として有用である。また、H G F R 遺伝子増幅している腫瘍患者に対する効果を予測する方法を提供することができる。さらに、H G F R 遺伝子増幅している腫瘍患者に対する効果を予測することができることから、患者に化合物を投与することなく、当該化合物による効果をより期待できる患者を選択することができ、患者の Q O L に貢献することが可能となる。

40

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 1 2】

【図 1】薬理試験例 2 のウェスタンブロッティングの結果を表す図である。

【図 2】薬理試験例 3 の蛍光染色像を表す図である。( a ) M K N - 4 5、( b ) S N U

50

- 5、(c) EBC - 1

【図3】薬理試験例3の蛍光染色像を表す図である。(a) MKN - 74、(b) SNU - 1、(c) A549

【図4】薬理試験例4のウェスタンブロッティングの結果を表す図である(実施例15および実施例61)。

【図5】薬理試験例4のウェスタンブロッティングの結果を表す図である(実施例91および実施例92)。

【図6】薬理試験例4のウェスタンブロッティングの結果を表す図である(実施例94および実施例96)。

【発明を実施するための最良の形態】

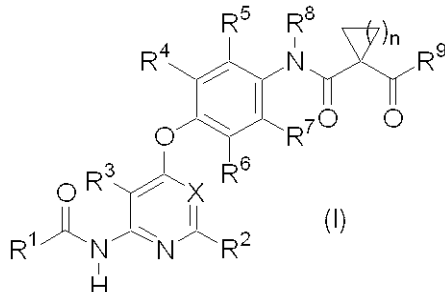
【0013】

以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義等を示して、本発明を詳細に説明する。以下の記述は、本発明を説明するための例示であり、本発明を記述された実施形態にのみ限定する趣旨ではない。本明細書中で使用される全ての技術的用語、科学的用語および専門用語は、本発明が属する技術分野の通常の当業者により一般的に理解されるのと同じ意味を有し、単に特定の態様を説明することを目的として用いられ、限定することを意図したものではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施をすることができる。本明細書において引用された全ての先行技術文献および公開公報、特許公報その他の特許文献は、参照として本明細書に組み入れられ、本発明の実施のために用いることができる。

【0014】

まず、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体について説明する。本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体は、一般式(I)で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である。

【化12】



(式中、 $R^1$ は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式- $NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基、 $C_{3-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群a]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキソ基。

[置換基群b]

$C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{3-6}$ アルキニルオキシ基、 $C_{3-10}$ シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基、5～10員ヘテロアリールオキシ基、4～10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{3-6}$ アルケニルチオ基、 $C_{3-6}$ アルキニルチオ基、 $C_{3-10}$ シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$ アリールチオ基、5～10員ヘテロアリールチオ基、4～10員非芳

香族ヘテロ環チオ基および式 - T<sup>1</sup> - T<sup>2</sup> - T<sup>3</sup>

(式中、T<sup>1</sup>は、単結合またはC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する。

T<sup>2</sup>は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 - C(=O) - O - で表される基、式 - O - C(=O) - で表される基、式 - SO<sub>2</sub> - O - で表される基、式 - O - SO<sub>2</sub> - で表される基、式 - NR<sup>T1</sup> - で表される基、式 - C(=O) - NR<sup>T1</sup> - で表される基、式 - NR<sup>T1</sup> - C(=O) - で表される基、式 - SO<sub>2</sub> - NR<sup>T1</sup> - で表される基または式 - NR<sup>T1</sup> - SO<sub>2</sub> - で表される基を意味する。

T<sup>3</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>アルケニル基、C<sub>3-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロアリール基または4~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

R<sup>T1</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基からなり、上記各基は、下記置換基群cから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群c]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロアリール基、3~10員非芳香族ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、モノ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基およびジ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基。)で表される基を意味する。

ただし、R<sup>1</sup>は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、水素原子を意味する。

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、式 - CO - R<sup>12</sup> (式中、R<sup>12</sup>は、水素原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基またはジ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する。)で表される基を意味する。

R<sup>8</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。

R<sup>9</sup>は、3~10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式 - NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup> (式中、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、上記定義と同意義を意味する)で表される基で表される基を意味する。

ただし、R<sup>9</sup>は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

nは、1ないし2の整数を意味する。

Xは、式 - C(R<sup>10</sup>) = (式中、R<sup>10</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、式 - CO - R<sup>12</sup> (式中、R<sup>12</sup>は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基または窒素原子を意味する。)

#### 【0015】

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。したがって、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては一方に限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよい。そして、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体には無溶媒和物と溶媒和物が包含される。

#### 【0016】

10

20

30

40

50

また、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて生じる化合物（いわゆる代謝物）、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を生成する化合物（いわゆるプロドラッグ）も本発明の特許請求の範囲に包含される。

【0017】

「塩」とは、例えば無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などがあげられ、中でも薬理的に許容される塩が好ましい。

【0018】

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩があげられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩があげられる。

10

【0019】

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩があげられる。

【0020】

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩があげられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩があげられる。

20

【0021】

「溶媒和物」とは本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体あるいはその塩の溶媒和物であり、薬理的に許容される溶媒和物が好ましい。溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、n-プロパノールなどのアルコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトンなどがあげられる。

【0022】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

30

【0023】

「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数1ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基（n-プロピル基）、2-プロピル基（i-プロピル基）、2-メチル-1-プロピル基（i-ブチル基）、2-メチル-2-プロピル基（t-ブチル基）、1-ブチル基（n-ブチル基）、2-ブチル基（s-ブチル基）、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2, 3-ジメチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-1-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-2-ブチル基、2, 3-ジメチル-2-ブチル基などがあげられる。

40

【0024】

「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、二重結合を1個有する、炭素数2ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、エテニル基（ビニル基）、1-プロペニル基、2-プロペニル基（アリル基）、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。

50

## 【 0 0 2 5 】

「 $C_{3-6}$ アルケニル基」とは、二重結合を1個有する、炭素数3ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、2-プロベニル基(アリル基)、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。

## 【 0 0 2 6 】

「 $C_{2-6}$ アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数2ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられる。

## 【 0 0 2 7 】

「 $C_{3-6}$ アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数3ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられる。

## 【 0 0 2 8 】

「 $C_{1-6}$ アルキレン基」とは、上記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体例としては、メチレン基、1,2-エチレン基、1,1-エチレン基、1,3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

## 【 0 0 2 9 】

「 $C_{3-10}$ シクロアルキル基」とは、炭素数が3ないし10個の単環または二環の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、ビスシクロ[2.1.0]ペンチル基、ビスシクロ[3.1.0]ヘキシル基、ビスシクロ[2.1.1]ヘキシル基、ビスシクロ[4.1.0]ヘプチル基、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル基(ノルボルニル基)、ビスシクロ[3.3.0]オクチル基、ビスシクロ[3.2.1]オクチル基、ビスシクロ[2.2.2]オクチル基、ビスシクロ[4.3.0]ノニル基、ビスシクロ[3.3.1]ノニル基、ビスシクロ[4.4.0]デシル基(デカリル基)、ビスシクロ[3.3.2]デシル基などがあげられる。

## 【 0 0 3 0 】

「 $C_{6-10}$ アリール基」とは、炭素数が6ないし10個の芳香族の炭化水素環式基を意味し、具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基などがあげられる。

## 【 0 0 3 1 】

「ヘテロ原子」とは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を意味する。

## 【 0 0 3 2 】

「5~10員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子の数が5ないし10個であり、環を構成する原子中に1ないし5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味し、具体例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、プリニル基、プテリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、チエノフリル基などがあげられる。

## 【 0 0 3 3 】

「5~10員ヘテロアリール基」の好適な例としては、フリル基、チエニル基、ピロリ

10

20

30

40

50

ル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基をあげることができる。

【0034】

「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

- (1) 環を構成する原子の数が3ないし10個であり、
- (2) 環を構成する原子中に1ないし2個のヘテロ原子を含有し、
- (3) 環中に重結合を1ないし2個含んでいてもよく、
- (4) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1ないし3個含んでいてもよい、
- (5) 単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

10

【0035】

「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基をあげることができる。

20

【0036】

「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

- (1) 環を構成する原子の数が4ないし10個であり、
- (2) 環を構成する原子中に1ないし2個のヘテロ原子を含有し、
- (3) 環中に二重結合を1ないし2個含んでいてもよく、
- (4) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1ないし3個含んでいてもよい、
- (5) 単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

30

【0037】

「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基をあげることができる。

40

【0038】

「C<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基、シクロノニルメチル基、シクロデシルメチル基、ビシクロ[2.2.1]ヘプチルメチル基(ノルボルニルメチル基)、ビシクロ[4.4.0]デシルメチル基(デカリルメチル基)などがあげられる。

50

## 【 0 0 3 9 】

「 $C_{6-10}$ アリーール $C_{1-6}$ アルキル基」とは、上記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「 $C_{6-10}$ アリーール基」で置換した基を意味し、具体例としては、ベンジル基、1 - ナフチルメチル基、2 - ナフチルメチル基、フェネチル基、1 - ナフチルエチル基、2 - ナフチルエチル基などがあげられる。

## 【 0 0 4 0 】

「5 ~ 10員ヘテロアリーール $C_{1-6}$ アルキル基」とは、上記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「5 ~ 10員ヘテロアリーール基」で置換した基を意味し、具体例としては、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、トリアゾリルメチル基、テトラゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、ピラゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、イソオキサゾリルメチル基、イソチアゾリルメチル基、フラザニルメチル基、チアジアゾリルメチル基、オキサジアゾリルメチル基、ピリジルメチル基、ピラジニルメチル基、ピリダジニルメチル基、ピリミジニルメチル基、トリアジニルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、イミダゾリルエチル基、トリアゾリルエチル基、テトラゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、イソオキサゾリルエチル基、イソチアゾリルエチル基、フラザニルエチル基、チアジアゾリルエチル基、オキサジアゾリルエチル基、ピリジルエチル基、ピラジニルエチル基、ピリダジニルエチル基、ピリミジニルエチル基、トリアジニルエチル基などがあげられる。

## 【 0 0 4 1 】

「5 ~ 10員ヘテロアリーール $C_{1-6}$ アルキル基」の好適な例としては、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、ピラゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、イソオキサゾリルメチル基、イソチアゾリルメチル基、ピリジルメチル基、ピリミジニルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、イミダゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、イソオキサゾリルエチル基、イソチアゾリルエチル基、ピリジルエチル基、ピリミジニルエチル基をあげることができる。

## 【 0 0 4 2 】

「3 ~ 10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基」とは、上記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「3 ~ 10員非芳香族ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体例としては、アジリジニルメチル基、アゼチジニルメチル基、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、アゼパニルメチル基、アゾカニルメチル基、ピペラジニルメチル基、ジアゼパニルメチル基、ジアゾカニルメチル基、モルホリニルメチル基、チオモルホリニルメチル基、1, 1 - ジオキソチオモルホリニルメチル基、オキシラニルメチル基、オキセタニルメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、テトラヒドロピラニルメチル基、ジオキサニルメチル基、テトラヒドロチエニルメチル基、テトラヒドロチオピラニルメチル基、オキサゾリジニルメチル基、チアゾリジニルメチル基、アジリジニルエチル基、アゼチジニルエチル基、ピロリジニルエチル基、ピペリジニルエチル基、アゼパニルエチル基、アゾカニルエチル基、ピペラジニルエチル基、ジアゼパニルエチル基、ジアゾカニルエチル基、モルホリニルエチル基、チオモルホリニルエチル基、1, 1 - ジオキソチオモルホリニルエチル基、オキシラニルエチル基、オキセタニルエチル基、テトラヒドロフリルエチル基、テトラヒドロピラニルエチル基、ジオキサニルエチル基、テトラヒドロチエニルエチル基、テトラヒドロチオピラニルエチル基、オキサゾリジニルエチル基、チアゾリジニルエチル基などがあげられる。

## 【 0 0 4 3 】

「3 ~ 10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基」の好適な例としては、アゼチジニルメチル基、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、アゼパニルメチル基、ピペラジニルメチル基、ジアゼパニルメチル基、モルホリニルメチル基、チオモルホリニルメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、アゼチジニルエチル基、ピロリジニルエチル基、ピペリジニルエチル基、アゼパニルエチル基、ピペラジニルエチル基、ジアゼパニルエチル基などがあげられる。

ル基、モルホリニルエチル基、チオモルホリニルエチル基、テトラヒドロフリルエチル基をあげることができる。

【0044】

「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基(n-プロポキシ基)、2-プロポキシ基(i-プロポキシ基)、2-メチル-1-プロポキシ基(i-プトキシ基)、2-メチル-2-プロポキシ基(t-プトキシ基)、1-プトキシ基(n-プトキシ基)、2-プトキシ基(s-プトキシ基)、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-プトキシ基、3-メチル-1-プトキシ基、2-メチル-2-プトキシ基、3-メチル-2-プトキシ基、2,2-ジメチル-1-プロポキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2,3-ジメチル-1-プトキシ基、3,3-ジメチル-1-プトキシ基、2,2-ジメチル-1-プトキシ基、2-エチル-1-プトキシ基、3,3-ジメチル-2-プトキシ基、2,3-ジメチル-2-プトキシ基などがあげられる。

10

【0045】

「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基(n-プロピルチオ基)、2-プロピルチオ基(i-プロピルチオ基)、2-メチル-1-プロピルチオ基(i-ブチルチオ基)、2-メチル-2-プロピルチオ基(t-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ基(n-ブチルチオ基)、2-ブチルチオ基(s-ブチルチオ基)、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、2,2-ジメチル-1-プロピルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、4-メチル-1-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ペンチルチオ基、3-メチル-2-ペンチルチオ基、4-メチル-2-ペンチルチオ基、2-メチル-3-ペンチルチオ基、3-メチル-3-ペンチルチオ基、2,3-ジメチル-1-ブチルチオ基、3,3-ジメチル-1-ブチルチオ基、2,2-ジメチル-1-ブチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、3,3-ジメチル-2-ブチルチオ基、2,3-ジメチル-2-ブチルチオ基などがあげられる。

20

30

【0046】

「C<sub>3-6</sub>アルケニルオキシ基」とは、上記定義「C<sub>3-6</sub>アルケニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、2-プロペニルオキシ基(アリルオキシ基)、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基などがあげられる。

【0047】

「C<sub>3-6</sub>アルケニルチオ基」とは、上記定義「C<sub>3-6</sub>アルケニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、具体例としては、2-プロペニルチオ基(アリルチオ基)、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、ペンテニルチオ基、ヘキセニルチオ基などがあげられる。

40

【0048】

「C<sub>3-6</sub>アルキニルオキシ基」とは、上記定義「C<sub>3-6</sub>アルキニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、2-プロピニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基などがあげられる。

【0049】

50

「C<sub>3-6</sub>アルキニルチオ基」とは、上記定義「C<sub>3-6</sub>アルキニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、2-プロピニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基、ペンチニルチオ基、ヘキシニルチオ基などがあげられる。

【0050】

「C<sub>3-10</sub>シクロアルコキシ基」とは、上記定義「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基などがあげられる。

【0051】

「C<sub>3-10</sub>シクロアルキルチオ基」とは、上記定義「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基、シクロオクチルチオ基などがあげられる。

【0052】

「C<sub>6-10</sub>アリーロキシ基」とは、上記定義「C<sub>6-10</sub>アリール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フェノキシ基、1-ナフトキシ基、2-ナフトキシ基、インデニルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基などがあげられる。

【0053】

「C<sub>6-10</sub>アリールチオ基」とは、上記定義「C<sub>6-10</sub>アリール基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基、インデニルチオ基、アズレニルチオ基、ヘプタレニルチオ基などがあげられる。

【0054】

「5~10員ヘテロアリーロキシ基」とは、上記定義「5~10員ヘテロアリール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ピロリルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、イソオキサゾリルオキシ基、イソチアゾリルオキシ基、フラザニルオキシ基、チアジアゾリルオキシ基、オキサジアゾリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピラジニルオキシ基、ピリダジニルオキシ基、ピリミジニルオキシ基、トリアジニルオキシ基などがあげられる。

【0055】

「5~10員ヘテロアリールチオ基」とは、上記定義「5~10員ヘテロアリール基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フリルチオ基、チエニルチオ基、ピロリルチオ基、イミダゾリルチオ基、トリアゾリルチオ基、チアゾリルチオ基、ピラゾリルチオ基、オキサゾリルチオ基、イソオキサゾリルチオ基、イソチアゾリルチオ基、フラザニルチオ基、チアジアゾリルチオ基、オキサジアゾリルチオ基、ピリジルチオ基、ピラジニルチオ基、ピリダジニルチオ基、ピリミジニルチオ基、トリアジニルチオ基などがあげられる。

【0056】

「4~10員非芳香族ヘテロ環オキシ基」とは、上記定義「4~10員非芳香族ヘテロ環式基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、アゼチジニルオキシ基、ピロリジニルオキシ基、ペペリジニルオキシ基、アゼパニルオキシ基、アゾカニルオキシ基、ペペラジニルオキシ基、ジアゼパニルオキシ基、ジアゾカニルオキシ基、モルホリニルオキシ基、チオモルホリニルオキシ基、1,1-ジオキソチオモルホリニルオキシ基、オキセタニルオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、テトラヒドロチエニルオキシ基、テトラヒドロチオピラニルオキシ基などがあげられる。

【0057】

10

20

30

40

50

「4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基」とは、上記定義「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、アゼチジニルチオ基、ピロリジニルチオ基、ピペリジニルチオ基、アゼパニルチオ基、アゾカニルチオ基、ピペラジニルチオ基、ジアゼパニルチオ基、ジアゾカニルチオ基、オキセタニルチオ基、テトラヒドロフリルチオ基、テトラヒドロピラニルチオ基、テトラヒドロチエニルチオ基、テトラヒドロチオピラニルチオ基などがあげられる。

【0058】

「モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、1-プロピルアミノ基(n-プロピルアミノ基)、2-プロピルアミノ基(i-プロピルアミノ基)、2-メチル-1-プロピルアミノ基(i-ブチルアミノ基)、2-メチル-2-プロピルアミノ基(t-ブチルアミノ基)、1-ブチルアミノ基(n-ブチルアミノ基)、2-ブチルアミノ基(s-ブチルアミノ基)、1-ペンチルアミノ基、2-ペンチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、2-メチル-1-ブチルアミノ基、3-メチル-1-ブチルアミノ基、2-メチル-2-ブチルアミノ基、3-メチル-2-ブチルアミノ基、2,2-ジメチル-1-プロピルアミノ基、1-ヘキシルアミノ基、2-ヘキシルアミノ基、3-ヘキシルアミノ基、2-メチル-1-ペンチルアミノ基、3-メチル-1-ペンチルアミノ基、4-メチル-1-ペンチルアミノ基、2-メチル-2-ペンチルアミノ基、3-メチル-2-ペンチルアミノ基、4-メチル-2-ペンチルアミノ基、2-メチル-3-ペンチルアミノ基、3-メチル-3-ペンチルアミノ基、2,3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、3,3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2,2-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2-エチル-1-ブチルアミノ基、3,3-ジメチル-2-ブチルアミノ基、2,3-ジメチル-2-ブチルアミノ基などがあげられる。

10

20

【0059】

「モノ-C<sub>3-10</sub>シクロアルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、シクロオクチルアミノ基などがあげられる。

【0060】

「モノ-C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「C<sub>6-10</sub>アリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、フェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基、インデニルアミノ基、アズレニルアミノ基、ヘプタレニルアミノ基などがあげられる。

30

【0061】

「モノ-5～10員ヘテロアリールアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、フリルアミノ基、チエニルアミノ基、ピロリルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、トリアゾリルアミノ基、テトラゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、ピラゾリルアミノ基、オキサゾリルアミノ基、イソオキサゾリルアミノ基、イソチアゾリルアミノ基、フラザニルアミノ基、チアジアゾリルアミノ基、オキサジアゾリルアミノ基、ピリジルアミノ基、ピラジニルアミノ基、ピリダジニルアミノ基、ピリミジニルアミノ基、トリアジニルアミノ基などがあげられる。

40

【0062】

「モノ-5～10員ヘテロアリールアミノ基」の好適な例としては、フリルアミノ基、チエニルアミノ基、ピロリルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、ピラゾリルアミノ基、オキサゾリルアミノ基、イソオキサゾリルアミノ基、イソチアゾリルアミノ基、ピリジルアミノ基、ピリミジニルアミノ基をあげることができる。

【0063】

「モノ-4～10員非芳香族ヘテロ環アミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体例としては

50

、アゼチジニルアミノ基、ピロリジニルアミノ基、ピペリジニルアミノ基、アゼパニルアミノ基、アゾカニルアミノ基、ピペラジニルアミノ基、ジアゼパニルアミノ基、ジアゾカニルアミノ基、モルホリニルアミノ基、チオモルホリニルアミノ基、1,1-ジオキソチオモルホリニルアミノ基、オキセタニルアミノ基、テトラヒドロフリルアミノ基、テトラヒドロピラニルアミノ基、テトラヒドロチエニルアミノ基、テトラヒドロチオピラニルアミノ基などがあげられる。

## 【0064】

「モノ-4~10員非芳香族ヘテロ環アミノ基」の好適な例としては、ピロリジニルアミノ基、ピペリジニルアミノ基、アゼパニルアミノ基、ピペラジニルアミノ基、ジアゼパニルアミノ基、モルホリニルアミノ基、チオモルホリニルアミノ基、テトラヒドロフリルアミノ基をあげることができる。

10

## 【0065】

「ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N,N-ジ-n-プロピルアミノ基、N,N-ジ-i-プロピルアミノ基、N,N-ジ-n-ブチルアミノ基、N,N-ジ-i-ブチルアミノ基、N,N-ジ-s-ブチルアミノ基、N,N-ジ-t-ブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-n-プロピル-N-メチルアミノ基、N-i-プロピル-N-メチルアミノ基、N-n-ブチル-N-メチルアミノ基、N-i-ブチル-N-メチルアミノ基、N-s-ブチル-N-メチルアミノ基、N-t-ブチル-N-メチルアミノ基などがあげられる。

20

## 【0066】

以下に、上記一般式(I)で示される、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体における各置換基について説明する。

## 【0067】

[R<sup>1</sup>の意義]

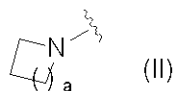
R<sup>1</sup>は、3~10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式-NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>(式中、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、同一または異なって、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>アルケニル基、C<sub>3-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロアリール基または4~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。)を意味する。

30

ただし、R<sup>1</sup>は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

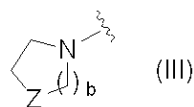
R<sup>1</sup>の好適な例としては、式

## 【化13】



(式中、aは、1ないし4の整数を意味する。)で表される基、式

## 【化14】

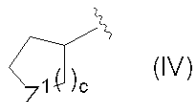


(式中、bは、1ないし3の整数を意味する。Zは、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式-NR<sup>Z</sup>- (式中、R<sup>Z</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基(ただし、上記式(II)および式(III)で表される基は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。)または式-NR<sup>11c</sup>R<sup>11d</sup>(式中、R<sup>11c</sup>は、水素原子

50

または C<sub>1-6</sub> アルキル基を意味する。R<sup>11d</sup> は、C<sub>1-6</sub> アルキル基または式

【化 15】



(式中、c は、1 ないし 3 の整数を意味する。Z<sup>1</sup> は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 - NR<sup>Z1</sup> - (式中、R<sup>Z1</sup> は、水素原子または C<sub>1-6</sub> アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基を意味する。ただし、R<sup>11d</sup> は、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基があげられる。

10

R<sup>1</sup> のより好適な例としては、アゼチジン - 1 - イル基、ピロリジン - 1 - イル基、ピペリジン - 1 - イル基、アゼパン - 1 - イル基、ピペラジン - 1 - イル基、ジアゼパン - 1 - イル基、モルホリン - 4 - イル基、チオモルホリン - 4 - イル基、1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イル基または式 - NR<sup>11e</sup>R<sup>11f</sup> (式中、R<sup>11e</sup> は、水素原子または C<sub>1-6</sub> アルキル基を意味する。R<sup>11f</sup> は、C<sub>1-6</sub> アルキル基、ピロリジン - 3 - イル基、ピペリジン - 3 - イル基、ピペリジン - 4 - イル基またはテトラヒドロピラン - 4 - イル基を意味する。ただし、R<sup>11f</sup> は、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基 (ただし、上記各基は、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよい。) があげられる。

20

R<sup>1</sup> のさらに好適な例としては、アゼチジン - 1 - イル基、ピロリジン - 1 - イル基、ピペリジン - 1 - イル基、ピペラジン - 1 - イル基、ジアゼパン - 1 - イル基、モルホリン - 4 - イル基 (ただし、上記各基は、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよい。) または式 - NR<sup>11g</sup>R<sup>11h</sup> (式中、R<sup>11g</sup> は、水素原子またはメチル基を意味する。R<sup>11h</sup> は、n - プロピル基、n - ブチル基、ピロリジン - 3 - イル基、ピペリジン - 3 - イル基、ピペリジン - 4 - イル基またはテトラヒドロピラン - 4 - イル基を意味する。ただし、R<sup>11h</sup> は、下記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基があげられる。

R<sup>1</sup> の特に好適な例としては、アゼチジン - 1 - イル基、ピロリジン - 1 - イル基、ピペリジン - 1 - イル基もしくはピペラジン - 1 - イル基 (ただし、アゼチジン - 1 - イル基は、下記置換基群 g から選ばれる置換基を有していてもよく、ピロリジン - 1 - イル基、ピペリジン - 1 - イル基およびピペラジン - 1 - イル基は、下記置換基群 g から選ばれる置換基を有する。) または式 - N(CH<sub>3</sub>)R<sup>11i</sup> (式中、R<sup>11i</sup> は、n - プロピル基、n - ブチル基、ピロリジン - 3 - イル基またはピペリジン - 4 - イル基を意味する。ただし、R<sup>11i</sup> は、下記置換基群 h から選ばれる置換基を有する。) で表される基があげられる。

30

R<sup>1</sup> の最も好適な例としては、アゼチジン - 1 - イル基、ピロリジン - 1 - イル基、ピペリジン - 1 - イル基またはピペラジン - 1 - イル基 (ただし、アゼチジン - 1 - イル基は、下記置換基群 g - 1 から選ばれる置換基を有していてもよく、ピロリジン - 1 - イル基、ピペリジン - 1 - イル基およびピペラジン - 1 - イル基は、下記置換基群 g - 1 から選ばれる置換基を有する。) 、ジメチルアミノ基を有するアゼチジン - 1 - イル基、ジメチルアミノ基を有するピロリジン - 1 - イル基、ジメチルアミノ基を有するピペリジン - 1 - イル基、式 - N(CH<sub>3</sub>)R<sup>11j</sup> (式中、R<sup>11j</sup> は、1 - メチルピペリジン - 4 - イル基または 1 - エチルピペリジン - 4 - イル基を意味する。) で表される基、下記置換基群 g - 2 から選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン - 1 - イル基、下記置換基群 g - 2 から選ばれる置換基を有するピロリジン - 1 - イル基、下記置換基群 g - 2 から選ばれる置換基を有するピペリジン - 1 - イル基または式 - N(CH<sub>3</sub>)R<sup>11k</sup> (式中、R<sup>11k</sup> は、1 - メチルピペリジン - 4 - イル基、1 - エチルピペリジン - 4 - イル基、3 - (ジメチルアミノ) プロピル基または 1 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ピペリジン - 4 - イル基を意味する。) で表される基があげられる。

40

また、R<sup>1</sup> の最も好適な例としては、[2 - (ジメチルアミノ) エチル] ピペラジン -

50

1 - イル基、4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル基、4 - [ (ジメチルアミノ)メチル]ピペリジン - 1 - イル基、4 - アゼチジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル基、4 - [3 - (ジメチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル]ピペリジン - 1 - イル基、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル基、4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル基、4 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル基、4 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル基、4 - (アゼチジン - 1 - イルメチル)ピペリジン - 1 - イル基、4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピペリジン - 1 - イル基、(3S) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル基、(3R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル基、アゼチジン - 1 - イル基、ピロリジン - 1 - イル基、モルホリン - 4 - イル基、4 - メチルピペラジン - 1 - イル基、3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル基、1, 3' - ビアゼチジン - 1' - イル基、3 - (ヒドロキシメチル)アゼチジン - 1 - イル基、3 - (ジメチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル基、3 - [(ジメチルアミノ)メチル]アゼチジン - 1 - イル基、4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル基、4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル基、(3R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル基、(3S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル基、3 - (アゼチジン - 1 - イルメチル)アゼチジン - 1 - イル基、3 - (2 - ジメチルアミノアセトキシ)アゼチジン - 1 - イル基、メチル(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)アミノ基、(1 - エチルピペリジン - 4 - イル)(メチル)アミノ基、[3 - (ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ基または{1 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル]ピペリジン - 4 - イル}(メチル)アミノ基があげられる。

10

20

## 【0068】

## [置換基群 a の意義]

置換基群 a は、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキソ基からなる群を意味する。

## 【0069】

## [置換基群 b の意義]

置換基群 b は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5 ~ 10員ヘテロアリール基、3 ~ 10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{3-6}$ アルキニルオキシ基、 $C_{3-10}$ シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基、5 ~ 10員ヘテロアリールオキシ基、4 ~ 10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{3-6}$ アルケニルチオ基、 $C_{3-6}$ アルキニルチオ基、 $C_{3-10}$ シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$ アリールチオ基、5 ~ 10員ヘテロアリールチオ基、4 ~ 10員非芳香族ヘテロ環チオ基および式 -  $T^1$  -  $T^2$  -  $T^3$  (式中、 $T^1$ は、単結合または $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する。

30

$T^2$ は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 -  $C(=O) - O -$  で表される基、式 -  $O - C(=O) -$  で表される基、式 -  $SO_2 - O -$  で表される基、式 -  $O - SO_2 -$  で表される基、式 -  $NR^{T^1} -$  で表される基、式 -  $C(=O) - NR^{T^1} -$  で表される基、式 -  $NR^{T^1} - C(=O) -$  で表される基、式 -  $SO_2 - NR^{T^1} -$  で表される基または式 -  $NR^{T^1} - SO_2 -$  で表される基を意味する。

40

$T^3$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基、 $C_{3-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5 ~ 10員ヘテロアリール基または4 ~ 10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$R^{T^1}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基からなる群を意味する。

ただし、置換基群 b に記載の各基は、下記置換基群 c から選ばれる置換基を有していてもよい。

## 【0070】

## [置換基群 c の意義]

置換基群 c は、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基

50

、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基およびジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基からなる群を意味する。

【0071】

[置換基群 d の意義]

置換基群 d は、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ホルミル基、オキソ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式 - T<sup>4</sup> - T<sup>5</sup> (式中、T<sup>4</sup>は、カルボニル基またはスルホニル基を意味する。T<sup>5</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する。) で表される基からなる群を意味する。

10

ただし、置換基群 d に記載の各基は、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

【0072】

[置換基群 e の意義]

置換基群 e は、メチル基、エチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基およびピペラジニル基を意味する。

20

ただし、置換基群 e に記載の各基は、水酸基、メチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基を有していてもよい。

【0073】

[置換基群 f の意義]

置換基群 f は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、アセチル基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基およびピペラジニル基を意味する。

ただし、置換基群 f に記載の各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

【0074】

[置換基群 g の意義]

置換基群 g は、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、アゼチジン-1-イルメチル基、ピロリジン-1-イルメチル基およびピペリジン-1-イルメチル基を意味する。

30

ただし、置換基群 g に記載の各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

【0075】

[置換基群 g-1 の意義]

置換基群 g-1 は、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、アゼチジン-1-イルメチル基、ピロリジン-1-イルメチル基およびピペリジン-1-イルメチル基を意味する。

40

ただし、置換基群 g-1 に記載の各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

【0076】

[置換基群 g-2 の意義]

置換基群 g-2 は、水酸基、メトキシ基、ヒドロキシメチル基およびジメチルアミノアセトキシ基を意味する。

【0077】

[置換基群 h の意義]

50

置換基群 h は、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジメチルアミノエチル基、ジメチルアミノプロピル基および 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル基を意味する。

【0078】

[ R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> の意義 ]

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、水素原子を意味する。

【0079】

[ R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> の意義 ]

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、式 - CO - R<sup>12</sup> ( 式中、R<sup>12</sup> は、水素原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基またはジ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する。 ) で表される基を意味する。

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> の好適な例としては、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基またはトリフルオロメチル基があげられる。

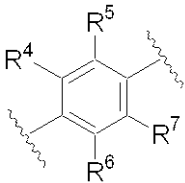
R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> のより好適な例としては、水素原子、ハロゲン原子または C<sub>1-6</sub>アルキル基があげられる。

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> のさらに好適な例としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基があげられる。

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、1) 全て水素原子である場合、2) 全て水素原子以外の置換基である場合、3) 水素原子または水素原子以外の置換基である場合のいずれでもよいが、好適には R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> のうち、2 ないし 4 個が水素原子である。

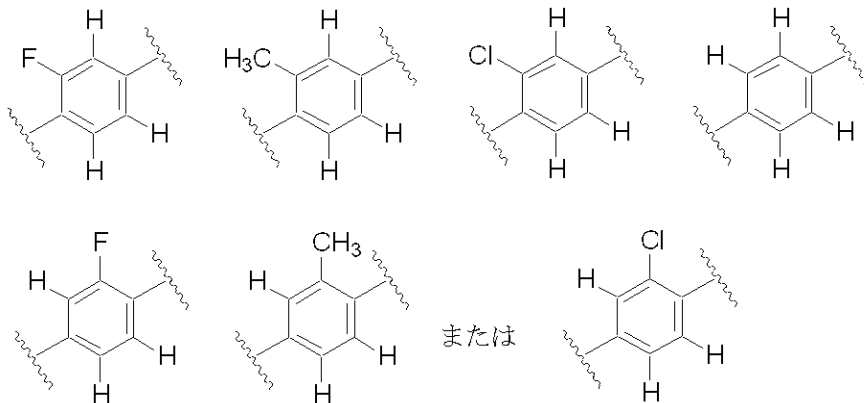
なお、式

【化16】



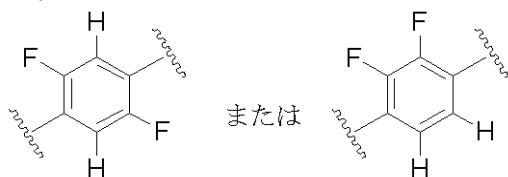
で表される基の好適な例としては、式

【化17】



で表される基または式

【化18】



で表される基があげられる。

10

20

30

50

【0080】

[R<sup>8</sup>の意義]

R<sup>8</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。

R<sup>8</sup>の好適な例としては、水素原子があげられる。

【0081】

[R<sup>9</sup>の意義]

R<sup>9</sup>は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基（ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る）または式 - NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>（式中、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、上記定義と同意義を意味する）で表される基  
で表される基を意味する。

10

ただし、R<sup>9</sup>は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

R<sup>9</sup>の好適な例としては、モノ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、モノ - C<sub>3-10</sub>シクロアルキルアミノ基、モノ - C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基、モノ - 5～10員ヘテロアリールアミノ基またはモノ - 4～10員非芳香族ヘテロ環アミノ基があげられる（ただし、R<sup>9</sup>は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。）

R<sup>9</sup>のより好適な例としては、モノ - C<sub>3-10</sub>シクロアルキルアミノ基またはモノ - C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基があげられる（ただし、R<sup>9</sup>は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。）。

20

R<sup>9</sup>のさらに好適な例としては、モノ - C<sub>3-10</sub>シクロアルキルアミノ基またはモノ - C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基があげられる（ただし、R<sup>9</sup>は、下記置換基群 i から選ばれる置換基を有していてもよい。）。

[置換基群 i]

ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基。

R<sup>9</sup>の特に好適な例としては、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、フェニルアミノ基があげられる（ただし、R<sup>9</sup>は、上記置換基群 i から選ばれる置換基を有していてもよい。）。

R<sup>9</sup>の最も好適な例としては、上記置換基群 i から選ばれる置換基を有していてもよいフェニルアミノ基があげられる。

30

【0082】

[nの意義]

nは、1ないし2の整数を意味する。

nの好適な例としては、1である。

【0083】

[Xの意義]

Xは、式 - C(R<sup>10</sup>) = (式中、R<sup>10</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、式 - CO - R<sup>12</sup> (式中、R<sup>12</sup>は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基または窒素原子を意味する。

40

Xの好適な例としては、式 - C(R<sup>10a</sup>) = (式中、R<sup>10a</sup>は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。) で表される基または窒素原子があげられる。

Xのより好適な例としては、式 - CH = で表される基または窒素原子があげられる。

【0084】

一般式 (I) における好ましい化合物として、当該化合物における上記 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、X および n の各態様を選択し、それらを任意に組み合わせた化合物をあげることができる。

【0085】

一般式 (I) における化合物の具体例としては、実施例に記載の化合物のほか、以下に

50

例示する化合物をあげることができるが、本発明は実施例に記載の化合物および以下の例示化合物に限定されるものではない。

(1) N - ( 4 - { [ 2 - ( { [ ( 1 - e t h y l p i p e r i d i n - 4 - y l ) ( m e t h y l ) a m i n o ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i d i n - 4 - y l ] o x y } - 2 - f l u o r o p h e n y l ) - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

(2) N - ( 4 - { [ 2 - ( { [ ( 1 - e t h y l p i p e r i d i n - 4 - y l ) ( m e t h y l ) a m i n o ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i d i n - 4 - y l ] o x y } p h e n y l ) - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

10

(3) N - { 2 - f l u o r o - 4 - [ ( 2 - { [ ( 4 - m e t h y l - 1 , 4 - d i a z e p a n - 1 - y l ) c a r b o n y l ] a m i n o } p y r i d i n - 4 - y l ) o x y ] p h e n y l } - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

(4) N - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) - N ' - { 2 - f l u o r o - 4 - [ ( 2 - { [ ( 3 - p y r r o l i d i n - 1 - y l a z e t i d i n - 1 - y l ) c a r b o n y l ] a m i n o } p y r i d i n - 4 - y l ) o x y ] p h e n y l } c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

(5) N - { 2 - f l u o r o - 4 - [ ( 2 - { [ ( 4 - m e t h y l p i p e r a z i n - 1 - y l ) c a r b o n y l ] a m i n o } p y r i d i n - 4 - y l ) o x y ] p h e n y l } - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

20

(6) N - [ 4 - ( { 2 - [ ( { 4 - [ 2 - ( d i m e t h y l a m i n o ) e t h y l ] - 1 , 4 - d i a z e p a n - 1 - y l } c a r b o n y l ) a m i n o ] p y r i d i n - 4 - y l } o x y ) - 2 - f l u o r o p h e n y l ] - N ' - p h e n y l c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

(7) N - ( 4 - { [ 2 - ( { [ 3 - ( d i m e t h y l a m i n o ) a z e t i d i n - 1 - y l ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i d i n - 4 - y l ] o x y } - 2 - f l u o r o p h e n y l ) - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

30

(8) N - ( 4 - { [ 2 - ( { [ 3 - ( d i m e t h y l a m i n o ) a z e t i d i n - 1 - y l ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i d i n - 4 - y l ] o x y } p h e n y l ) - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

(9) N - ( 4 - { [ 2 - ( { [ 3 - ( d i m e t h y l a m i n o ) a z e t i d i n - 1 - y l ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i d i n - 4 - y l ] o x y } - 2 - f l u o r o p h e n y l ) - N ' - p h e n y l c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

(10) N - [ 2 - f l u o r o - 4 - ( { 2 - [ ( { m e t h y l [ 1 - ( 1 - m e t h y l a z e t i d i n - 3 - y l ) p i p e r i d i n - 4 - y l ] a m i n o } c a r b o n y l ) a m i n o ] p y r i d i n - 4 - y l } o x y ) p h e n y l ] - N ' - p h e n y l c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

40

(11) N - ( 2 - f l u o r o - 4 - { [ 2 - ( { [ 4 - ( 1 - m e t h y l a z e t i d i n - 3 - y l ) p i p e r a z i n - 1 - y l ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i d i n - 4 - y l ] o x y } p h e n y l ) - N ' - p h e n y l c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

(12) N - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) - N ' - ( 4 - { [ 2 - ( { [ 4 - ( 1 - m e t h y l a z e t i d i n - 3 - y l ) p i p e r a z i n - 1 - y l ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i d i n - 4 - y l ] o x y } p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e 、

50

(13) N - (2 - fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ ( 1 - methyl piperidin - 4 - yl ) amino ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

(14) N - { 2 - fluoro - 4 - [ ( 2 - { [ ( 4 - hydroxy - 1 , 4 ' - bipiperidin - 1 ' - yl ) carbonyl ] amino } pyridin - 4 - yl ) oxy ] phenyl } - N ' - phenyl cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

(15) N - ( 4 - { [ 2 - ( { [ { 1 - [ 3 - ( dimethylamino ) propyl ] piperidin - 4 - yl } ( methyl ) amino ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } - 2 - fluorophenyl ) - N ' - phenyl cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

10

(16) N - ( 4 - { [ 2 - ( { [ ( 3 - azetid in - 1 - yl propyl ) ( methyl ) amino ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } - 2 - fluorophenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

(17) N - ( 2 - fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ methyl ( 3 - pyrrolidin - 1 - yl propyl ) amino ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

20

(18) N - ( 4 - { [ 2 - ( { [ [ 3 - ( dimethylamino ) propyl ] ( methyl ) amino ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } - 2 - fluorophenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

(19) N - ( 2 - fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ methyl ( 4 - pyrrolidin - 1 - yl butyl ) amino ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - phenyl cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

(20) N - [ 2 - fluoro - 4 - ( { 2 - [ ( morpholin - 4 - yl carbonyl ) amino ] pyridin - 4 - yl } oxy ) phenyl ] - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

30

(21) N - [ 4 - ( { 2 - [ ( azetid in - 1 - yl carbonyl ) amino ] pyridin - 4 - yl } oxy ) - 2 - fluorophenyl ] - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

(22) N - ( 2 - fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ methyl ( 3 - morpholin - 4 - yl propyl ) amino ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

40

(23) N - [ 2 - fluoro - 4 - ( { 2 - [ ( { methyl [ 3 - ( 4 - methyl piperazin - 1 - yl ) propyl ] amino } carbonyl ) amino ] pyridin - 4 - yl } oxy ) phenyl ] - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

(24) N - ( 4 - fluorophenyl ) - N ' - [ 2 - fluoro - 4 - ( { 2 - [ ( pyrrolidin - 1 - yl carbonyl ) amino ] pyridin - 4 - yl } oxy ) phenyl ] cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、

50

- (25) N - (2 - fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ methyl ( 1 - methyl piperidin - 4 - yl ) amino ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - 2 - thienyl cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (26) N - (2 - fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ methyl ( 1 - methyl piperidin - 4 - yl ) amino ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - 1 , 3 - thiazol - 2 - yl cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (27) N - (2 - fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ methyl ( 1 - methyl piperidin - 4 - yl ) amino ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 5 - methylisoxazol - 3 - yl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (28) N - (2 - fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ methyl ( 1 - methyl piperidin - 4 - yl ) amino ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 3 - methylisoxazol - 5 - yl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (29) N - { 2 - fluoro - 4 - [ ( 2 - { [ ( 4 - hydroxypiperidin - 1 - yl ) carbonyl ] amino } pyridin - 4 - yl ) oxy ] phenyl } - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (30) N - { 2 - fluoro - 4 - [ ( 2 - { [ ( 4 - methoxypiperidin - 1 - yl ) carbonyl ] amino } pyridin - 4 - yl ) oxy ] phenyl } - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (31) N - { 2 - fluoro - 4 - [ ( 2 - { [ ( 3 - hydroxyazetid in - 1 - yl ) carbonyl ] amino } pyridin - 4 - yl ) oxy ] phenyl } - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (32) N - { 2 - fluoro - 4 - [ ( 2 - { [ ( 3 - methoxyazetid in - 1 - yl ) carbonyl ] amino } pyridin - 4 - yl ) oxy ] phenyl } - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (33) N - ( 2 - fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ ( 2 - methoxyethyl ) ( methyl ) amino ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (34) N - ( 2 - fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ 4 - ( 3 - hydroxyazetid in - 1 - yl ) piperidin - 1 - yl ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (35) N - ( 2 - fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ methyl ( tetrahydro - 2H - pyran - 4 - yl ) amino ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (36) N - ( 2 - fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ methyl ( 1 - methyl piperidin - 3 - yl ) amino ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (37) N - [ 4 - ( { 2 - [ ( { 3 - [ ( dimethylamino ) methyl ] piperidin - 1 - yl } carbonyl ) amino ] pyridin - 4

10

20

30

40

50

-yl}oxy)phenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(38)N-[4-({2-[({3-[(dimethylamino)methyl]pyrrolidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(39)N-(2-fluoro-4-{{2-([methyl(1-methylpyrrolidin-3-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(40)N-{2-fluoro-4-[(2-{{(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)carbonyl}amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(41)N-{2-fluoro-4-[(2-{{(3-methoxypyrrolidin-1-yl)carbonyl}amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(42)N-{4-[(2-{{(3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)carbonyl}amino}pyridin-4-yl)oxy]-2-fluorophenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(43)N-{2-fluoro-4-[(2-{{(3-hydroxy-4-methoxypyrrolidin-1-yl)carbonyl}amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(44)N-{4-[(2-{{(3,4-dimethoxypyrrolidin-1-yl)carbonyl}amino}pyridin-4-yl)oxy]-2-fluorophenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(45)N-{2-fluoro-4-[(2-{{(3-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl}amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(46)N-{2-fluoro-4-[(2-{{(3-methoxypiperidin-1-yl)carbonyl}amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamideまたは

(47)N-(4-{{2-([3-(dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide。

**【0086】**

一般式(I)における化合物のより好適な具体例としては、以下に示す化合物をあげることができる。

(1)N-[4-({2-[({4-[2-(Dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(2)N-(2-Fluoro-4-{{2-([methyl(1-methylp

10

20

30

40

50

iperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(3)N-(4-Fluorophenyl)-N'-{2-fluoro-4-[(2-{[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(4)N-[4-({2-[(4-[(Dimethylamino)methyl]piperidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

10

(5)N-{4-[(2-{[(4-Azetidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino}pyridin-4-yl)oxy]-2-fluorophenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(6)N-[4-({2-[(4-[3-(Dimethylamino)azetidin-1-yl]piperidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

20

(7)N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(8)N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(9)N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(1-methylazetidin-3-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

30

(10)N-(4-{[2-({[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(11)N-(4-{[2-({[4-(Azetidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

40

(12)N-(4-Fluorophenyl)-N'-(2-fluoro-4-{[2-({[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(13)N-(4-{[2-({[(3S)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(14)N-(4-{[2-({[(3R)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-y

50

l]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(15)N-(2-Fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(16)N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(17)N-[4-({2-[(4-[3-(Dimethylamino)azetididin-1-yl]piperidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(18)N-(4-{[2-({[(1-Ethylpiperidin-4-yl)(methyl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(19)N-[4-({2-[(Azetididin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(20)N-(4-Fluorophenyl)-N'-[2-fluoro-4-({2-[(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(21)N-{2-Fluoro-4-[(2-({[(3-hydroxyazetididin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(22)N-[4-({2-[(1,3'-Biazetididin-1'-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(23)N-(2-Fluoro-4-{[2-({[3-(hydroxymethyl)azetididin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(24)N-(4-{[2-({[3-(Dimethylamino)azetididin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(25)N-[4-({2-[(3-[(Dimethylamino)methyl]azetididin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(26)N-{2-Fluoro-4-[(2-({[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

10

20

30

40

50

- (27) N - (2 - Fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ 4 - ( hydroxymethyl ) piperidin - 1 - yl ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (28) N - (2 - Fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ ( 3 R ) - 3 - hydroxypyrrolidin - 1 - yl ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (29) N - (2 - Fluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ ( 3 S ) - 3 - hydroxypyrrolidin - 1 - yl ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (30) N - [ 4 - ( { 2 - [ ( Azetid in - 1 - yl carbonyl ) amino ] pyridin - 4 - yl } oxy ) - 2 , 5 - difluorophenyl ] - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (31) N - { 2 , 5 - Difluoro - 4 - [ ( 2 - { [ ( 3 - hydroxyazetid in - 1 - yl ) carbonyl ] amino } pyridin - 4 - yl ) oxy ] phenyl } - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (32) N - ( 2 , 5 - Difluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ 4 - ( 4 - methyl piperazin - 1 - yl ) piperidin - 1 - yl ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (33) N - [ 2 , 5 - Difluoro - 4 - ( { 2 - [ ( { 3 - [ ( dimethyl amino ) methyl ] azetid in - 1 - yl } carbonyl ) amino ] pyridin - 4 - yl } oxy ) phenyl ] - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (34) N - ( 2 , 5 - Difluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ methyl ( 1 - methyl piperidin - 4 - yl ) amino ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (35) N - { 4 - [ ( 2 - { [ 3 - ( Azetid in - 1 - yl methyl ) azetid in - 1 - yl carbonyl ] amino } pyridin - 4 - yl ) oxy ] - 2 , 5 - difluorophenyl } - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (36) N - ( 2 , 5 - Difluoro - 4 - { [ 2 - ( { [ 3 - ( hydroxymethyl ) azetid in - 1 - yl ] carbonyl } amino ) pyridin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (37) N - { 2 , 5 - Difluoro - 4 - [ ( 4 - { [ ( 3 - hydroxyazetid in - 1 - yl ) carbonyl ] amino } pyrimidin - 6 - yl ) oxy ] phenyl } - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (38) N - [ 4 - ( { 4 - [ ( { 3 - [ ( Dimethyl amino ) methyl ] azetid in - 1 - yl } carbonyl ) amino ] pyrimidin - 6 - yl } oxy ) - 2 , 5 - difluorophenyl ] - N ' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide、
- (39) N - ( 2 , 5 - Difluoro - 4 - { [ 4 - ( { [ 3 - ( hydroxymethyl ) azetid in - 1 - yl ] carbonyl } amino ) pyrim

10

20

30

40

50

idin-6-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(40) N-(2,5-Difluoro-4-{[4-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyrimidin-6-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(41) N-(2,5-Difluoro-4-{[4-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyrimidin-6-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(42) N-(4-{[2-({[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2,5-difluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(43) N-{2,5-Difluoro-4-[(2-{{[4-methylpiperazin-1-yl]carbonyl}amino}pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(44) N-{2,5-Difluoro-4-[(2-{{[4-hydroxypiperidin-1-yl]carbonyl}amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(45) N-{4-[(2-{{[4-Azetidin-1-ylpiperidin-1-yl]carbonyl}amino}pyridin-4-yl)oxy]oxy}-2,5-difluorophenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(46) N-(2,5-Difluoro-4-{[2-({[3-(2-dimethylaminoacetoxy)azetidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(47) N-(2,5-Difluoro-4-{[2-({[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide、

(48) N-(2,5-Difluoro-4-{[2-({[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamideまたは

(49) N-(3-Fluoro-4-{[6-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyrimidin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide。

【0087】

なお、「置換基群から選ばれる置換基を有していてもよい」とは、置換基群に記載された置換基から任意に選択される1ないし3個の置換基を有していてもよいことを意味する。

【0088】

[一般製造方法]

本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体は、以下に記載する方法により製

10

20

30

40

50

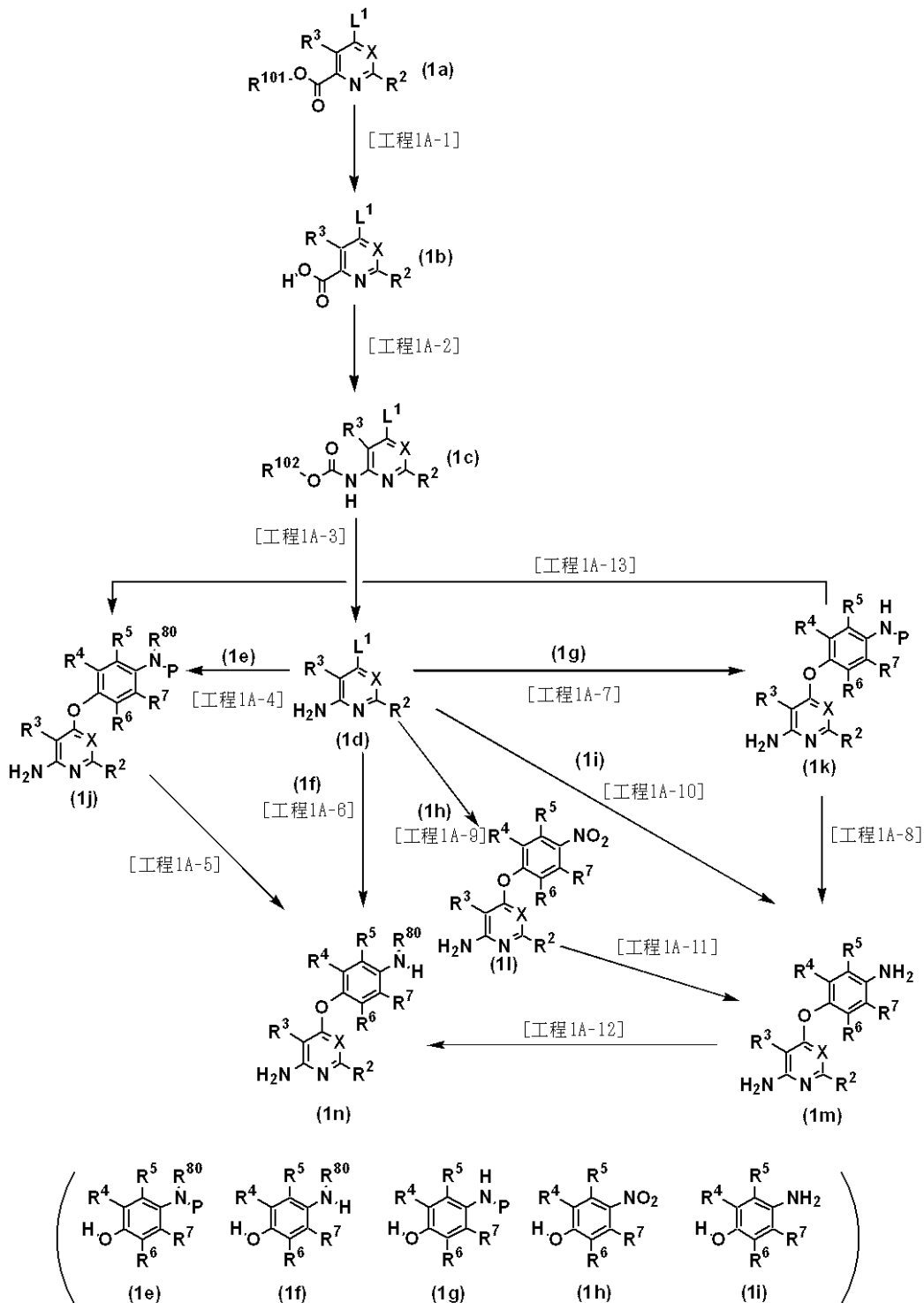
造することができる。ただし、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の製造方法は、これらに限定されるものではない。

【0089】

[製造方法1] 中間体(1m)および(1n)の製造方法

[製造方法1-A] 2-アミノピリジンまたは6-アミノピリミジン誘導体とフェノールとのカップリングを経由する中間体(1m)および(1n)の製造方法

【化19】



(式中、 $L^1$ は、脱離基を意味する。 $R^{101}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基またはベンジル基を意味する。 $R^{102}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、ベンジル基または2-(トリメチルシリル)エチル基を意味する。 $R^{80}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。Pは、アミノ基の保護基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

化合物(1a)としては、例えば4-ニトロピコリン酸エステル、4-クロロピコリン酸エステル、6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エステルなどがあげられる。4-ニトロピコリン酸エステルおよび4-クロロピコリン酸エステルは、市販の4-ニトロピコリン酸および4-クロロピコリン酸のエステル化反応によって得ることができる。6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エステルのうち、6-クロロピリミジン-4-カルボン酸メチルエステルは、Ukr. Khim. Zh., 1982, Vol. 48, p. 67に記載されている(CAS No. 6627-22-1)。また、6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エステルは、J. Heterocycl. Chem., 1, 130(1964)に記載の方法に準じて製造することもできる。

化合物(1d)としては、例えば2-アミノ-4-クロロピリジン、4-アミノ-6-クロロピリミジンなどの市販品があげられる。また、化合物(1d)は、化合物(1a)を出発原料として、以下の<工程1A-1>、<工程1A-2>および<工程1A-3>を経由して製造することもできる。

化合物(1f)としては、例えばp-メチルアミノフェノール、スルフェートなどの市販品があげられる。

化合物(1e)は、化合物(1f)の式 $R^{80}NH-$ で表される基を保護することにより得ることができる。一般的なアミノ基の保護反応を用いることができる。例えば、化合物(1f)とエチルクロロホルメート、メチルクロロホルメート、ベンジルクロロホルメート、ジ-t-ブチルジカーボネートまたは無水トリフルオロ酢酸などとの反応により、化合物(1e)を得ることができる。

化合物(1g)としては、例えば4-アセトアミドフェノール、N-(4-ヒドロキシフェニル)ホルムアミド、4-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)フェノール、4-トリフルオロアセトアミドフェノールなどの市販品があげられる。

化合物(1h)としては、例えば4-ニトロフェノール、2-クロロ-4-ニトロフェノール、2-フルオロ-4-ニトロフェノール、3-フルオロ-4-ニトロフェノール、3-メチル-4-ニトロフェノールなどの市販品があげられる。

化合物(1i)としては、例えば4-アミノフェノール、4-アミノ-3-クロロフェノール、ヒドロクロリド、4-アミノ-2,5-ジメチルフェノール、4-アミノ-2,6-ジクロロフェノール、5-アミノ-2-ヒドロキシベンゾニトリルなどの市販品があげられる。

また、上記各化合物は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

#### <工程1A-1>

本工程は、化合物(1a)から化合物(1b)を得る工程である。塩基を用いた加水分解反応などを用いることができる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水などを用いることができる。反応温度は0 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程1A-2>

本工程は、化合物(1b)の化合物(1c)への転位反応の工程である。化合物(1b)にアジ化ジフェニルホスホリルおよびトリエチルアミン存在下、式 $R^{102}-OH$ で表されるアルコールを反応させると化合物(1c)を得ることができる。 $R^{102}$ の好適な例としては、t-ブチル基、ベンジル基、2-(トリメチルシリル)エチル基などがあげられる。溶媒は、t-ブタノール、ベンジルアルコールのほか、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、トルエンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程1A-3>

本工程は、化合物(1c)から脱カルバメート反応により化合物(1d)を得る工程である。通常アミノ基の脱保護反応に用いる条件、具体的には例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオリドなどを用いる脱保護反応など

10

20

30

40

50

を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程1A - 4> <工程1A - 6> <工程1A - 7> <工程1A - 9> <工程1A - 10>

本工程は、化合物(1d)と化合物(1e)、(1f)、(1g)、(1h)または(1i)とのカップリング反応により、それぞれ化合物(1j)、(1n)、(1k)、(1l)または(1m)を得る工程である。溶媒としては、N - メチルピロリドン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、2 - エトキシエタノール、クロロベンゼンなどを用いることができる。反応系内に、塩基または酸を加えても良く、具体的には例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基またはピリジン塩酸塩、塩酸などの酸を用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

10

<工程1A - 5>

本工程は、化合物(1j)の脱保護により化合物(1n)を得る工程である。通常アミノ基の脱保護反応に用いる条件を用いることができる。具体的には例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオリドなどを用いる脱保護反応などが適用できる。また、保護基がベンジルオキシカルボニル基であり、かつR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>10</sup>が塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のいずれでもない場合は、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどを触媒とする接触水素添加反応による脱保護反応なども用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

20

<工程1A - 8>

本工程は、化合物(1k)の脱保護により化合物(1m)を得る工程である。<工程1A - 5>と同様の条件を用いることができる。

<工程1A - 11>

本工程は、化合物(1l)のニトロ基を還元し、化合物(1m)を得る工程である。一般的に利用されるニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられる条件、具体的には例えば、鉄 - 塩化アンモニウム、もしくは鉄 - 酢酸などによる還元が適用できる。R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>10</sup>が塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のいずれでもない場合は、水酸化パラジウムまたはパラジウム炭素を触媒とした接触水素添加反応なども用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、N, N - ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

30

<工程1A - 12>

本工程は、化合物(1m)のアルキル化により、化合物(1n)を得る工程である。アルデヒドまたはケトンとの還元的アミノ化反応により、水素原子をC<sub>1-6</sub>アルキル基へと変換することができる。この際還元剤として、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどを用いることができ、溶媒として、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどを用いることができる。

40

また、Tetrahedron, 47(16), 2683(1991)に記載の、ベンゾトリアゾール誘導体を經由してこれを水素化ホウ素ナトリウムなどで還元する方法なども用いることができる。具体的には例えば、化合物(1m)と1 - (ヒドロキシメチル) - 1H - ベンゾトリアゾールとの反応により得られる、ベンゾトリアゾール - 1 - イルメチルアニリン誘導体を水素化ホウ素ナトリウムで還元することで、R<sup>8</sup>がメチル基である化合物(1n)を得ることができる。ベンゾトリアゾール - 1 - イルメチルアニリン誘導体を得る工程では、溶媒として、メタノールもしくはエタノールなどのアルコールまた

50

はアルコールとN, N - ジメチルホルムアミド、酢酸、水との混合溶媒などを用いることができる。反応温度は - 5 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。水素化ホウ素ナトリウムによる還元工程では、溶媒として、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノールもしくはエタノールなどのアルコールまたはアルコールとN, N - ジメチルホルムアミドとの混合溶媒などを用いることができる。反応温度は - 5 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程1A - 13>

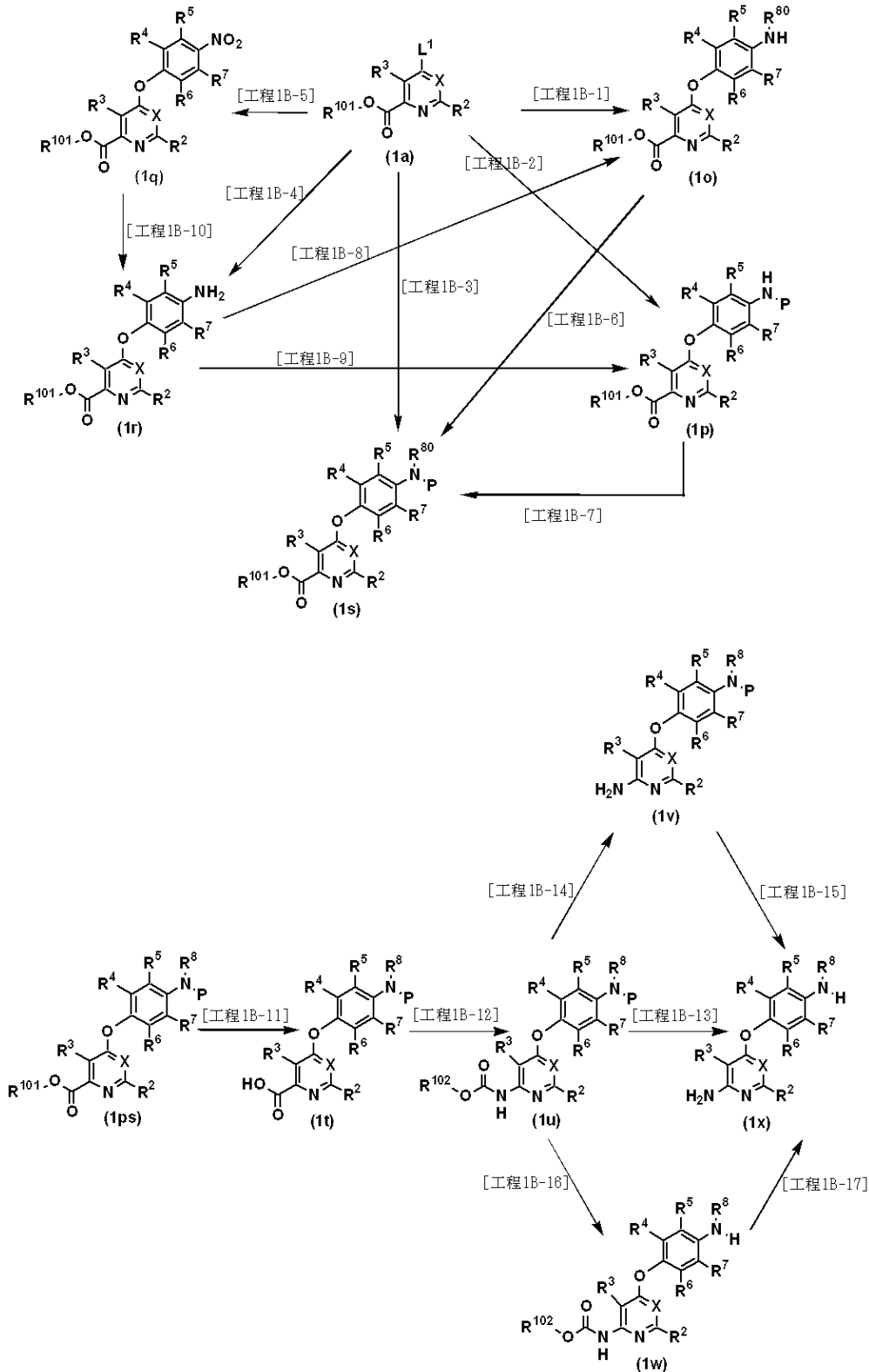
本工程は、化合物(1k)のアルキル化により化合物(1j)を得る、(1j)の別途製造方法である。炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基存在下、ハロゲン化アルキルなどを反応させて、化合物(1j)を得ることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

10

【0090】

[製造方法1 - B]ピリジン - 2 - カルボン酸エステルまたはピリミジン - 6 - カルボン酸エステルとフェノール誘導体とのカップリングを経由する、中間体(1x)の製造方法

## 【化 2 0】



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程1B-1> <工程1B-2> <工程1B-3> <工程1B-4> <工程1B-5>

本工程は、化合物(1a)と化合物(1f)、(1g)、(1e)、(1i)または(1h)とのカップリング反応により、それぞれ化合物(1o)、(1p)、(1s)、(1r)または(1q)を得る工程である。<工程1A-4>と同様の方法を用いることができる。

<工程1B-6>

本工程は、化合物(1o)のアミノ基を保護し、化合物(1s)を得る工程である。一般的なアミノ基の保護反応を用いることができる。具体的には例えば、エチルクロロホルメート、メチルクロロホルメート、ベンジルクロロホルメート、ジ-t-ブチルジカーボネート、無水トリフルオロ酢酸などの反応を用いることができる。反応系内に、塩基を加えてもよく、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトン、水、ジオキサンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程1B-7>

10

本工程は、化合物(1p)をアルキル化し、化合物(1s)を得る工程である。<工程1A-13>と同様の方法を用いることができる。

<工程1B-8>

本工程は、化合物(1r)をアルキル化し、化合物(1o)を得る工程である。<工程1A-12>と同様の方法を用いることができる。

<工程1B-9>

本工程は、化合物(1r)のアミノ基を保護し、化合物(1p)を得る工程である。<工程1B-6>と同様の方法を用いることができる。

<工程1B-10>

本工程は、化合物(1q)のニトロ基を還元し、化合物(1r)を得る工程である。<工程1A-11>と同様の方法を用いることができる。

20

<工程1B-11>

本工程は、化合物(1ps)(化合物(1ps)は、[製造方法1-B]に記載の化合物(1p)および化合物(1s)を意味する。)から化合物(1t)を得る工程である。

<工程1A-1>と同様の方法を用いることができる。

<工程1B-12>

本工程は、化合物(1t)から化合物(1u)を得る工程である。<工程1A-2>と同様の方法を用いることができる。

<工程1B-13>

本工程は、化合物(1u)の2箇所の保護基「 $R^{102}-O-C(=O)-$ 」および「P」を脱保護し、化合物(1x)を得る工程である。保護基の種類に応じて、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオリドなどを用いる脱保護反応、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどを触媒とする接触水素添加反応による脱保護反応などを適宜組み合わせるにより、化合物(1x)を得ることができる。

30

<工程1B-14><工程1B-16>

本工程は、化合物(1u)の2箇所の保護基「 $R^{102}-O-C(=O)-$ 」および「P」のうち、1箇所のみを脱保護し、それぞれ化合物(1v)または(1w)を得る工程である。2箇所の保護基「 $R^{102}-O-C(=O)-$ 」と「P」が異なる場合にのみ適用できる。具体的には例えば、式 $R^{102}-O-C(=O)-$ で表される基が2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル基であり、Pがベンジロキシカルボニル基の場合、テトラブチルアンモニウムフルオリドによる脱保護反応または接触水素添加反応による脱保護反応により、1箇所の保護基のみを選択的に脱保護することができる。

40

<工程1B-15>

本工程は、化合物(1v)を脱保護し、化合物(1x)を得る工程である。<工程1A-5>に記載の方法を用いることができる。

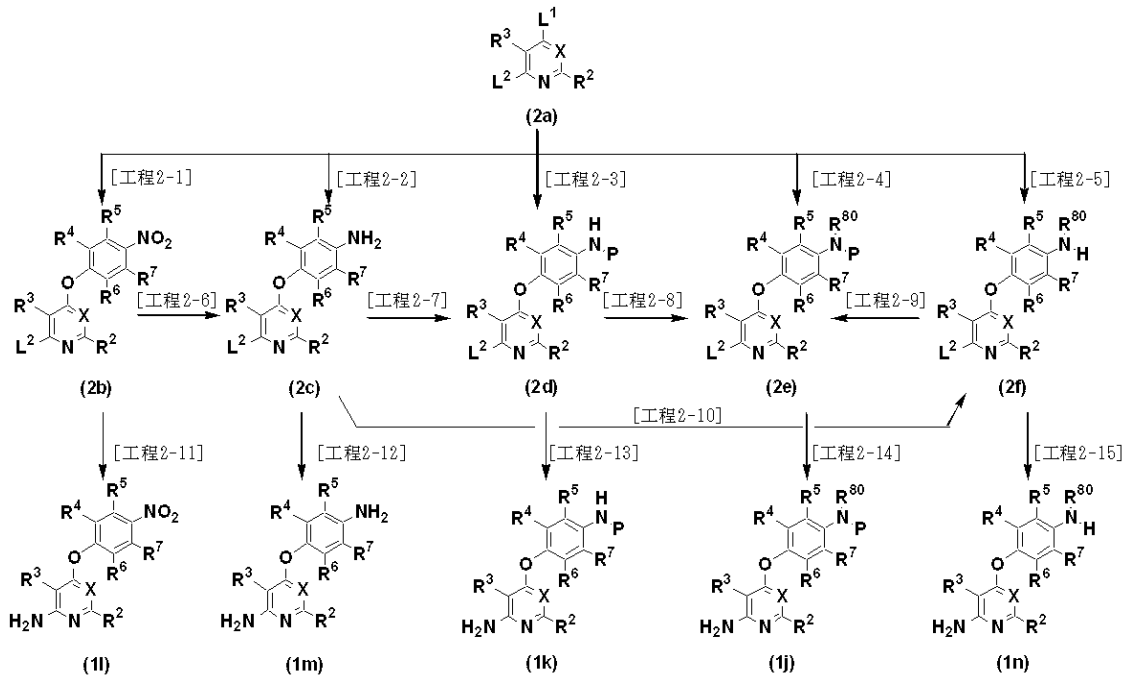
<工程1B-17>

本工程は、化合物(1w)を脱保護し、化合物(1x)を得る工程である。<工程1A-5>に記載の方法を用いることができる。

【0091】

50

[ 製造方法 2 ] 4 位と、2 位または 6 位にそれぞれ脱離基  $L^1$  および  $L^2$  を有するピリジンまたはピリミジン誘導体 ( 2 a ) からの、中間体 ( 1 l )、( 1 m )、( 1 k )、( 1 j )、( 1 n ) の別途製造方法  
【化 2 1】



( 式中、 $L^2$  は、脱離基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。 )

化合物 ( 2 a ) としては、例えば 4 , 6 - ジクロロピリミジン、2 - クロロ - 4 - ニトロピリジン、2 , 4 - ジクロロピリジンなどの市販品があげられる。また、化合物 ( 2 a ) は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

< 工程 2 - 1 > < 工程 2 - 2 > < 工程 2 - 3 > < 工程 2 - 4 > < 工程 2 - 5 >

本工程は、化合物 ( 2 a ) と化合物 ( 1 h )、( 1 i )、( 1 g )、( 1 e ) または ( 1 f ) とのカップリングにより、それぞれ化合物 ( 2 b )、( 2 c )、( 2 d )、( 2 e ) または ( 2 f ) を得る工程である。( 2 a ) においては、 $L^1$  は  $L^2$  より反応性の高い置換基が好ましい。具体的には例えば、 $L^1$  はニトロ基、 $L^2$  は塩素原子の組み合わせなどがこれに相当する。本工程には、< 工程 1 A - 4 > と同様の方法を用いることができる。

30

< 工程 2 - 6 >

本工程は、化合物 ( 2 b ) のニトロ基を還元し、化合物 ( 2 c ) を得る工程である。一般的に利用される、ニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられる条件を用いることができる。具体的には例えば、鉄 - 塩化アンモニウム、または鉄 - 酢酸などによる還元などを用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、N , N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は 1 0 分から 3 0 時間である。

40

< 工程 2 - 7 >

本工程は、化合物 ( 2 c ) のアミノ基を保護し、化合物 ( 2 d ) を得る工程である。< 工程 1 B - 6 > と同様の方法を用いることができる。

< 工程 2 - 8 >

本工程は、化合物 ( 2 d ) をアルキル化し、化合物 ( 2 e ) を得る工程である。< 工程 1 A - 1 3 > と同様の方法を用いることができる。

< 工程 2 - 9 >

本工程は、化合物 ( 2 f ) のアミノ基を保護し、化合物 ( 2 e ) を得る工程である。< 工程 1 B - 6 > と同様の方法を用いることができる。

< 工程 2 - 1 0 >

50

本工程は、化合物(2c)をアルキル化し、化合物(2f)を得る工程である。<工程1A-12>と同様の方法を用いることができる。

<工程2-11><工程2-12><工程2-13><工程2-14><工程2-15>

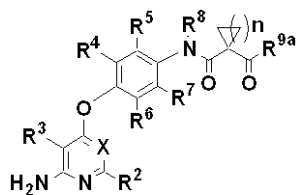
本工程は、化合物(2b)、(2c)、(2d)、(2e)または(2f)の脱離基 $L^2$ をアミノ基に変換し、それぞれ化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)を得る工程である。本工程は、封管中で、例えばアンモニア-エタノール溶液などを用いて行うことができる。反応温度は加熱還流の温度であり、反応時間は10分から100時間である。

【0092】

[製造方法3]式(XI)で表される中間体の製造方法

10

【化22】

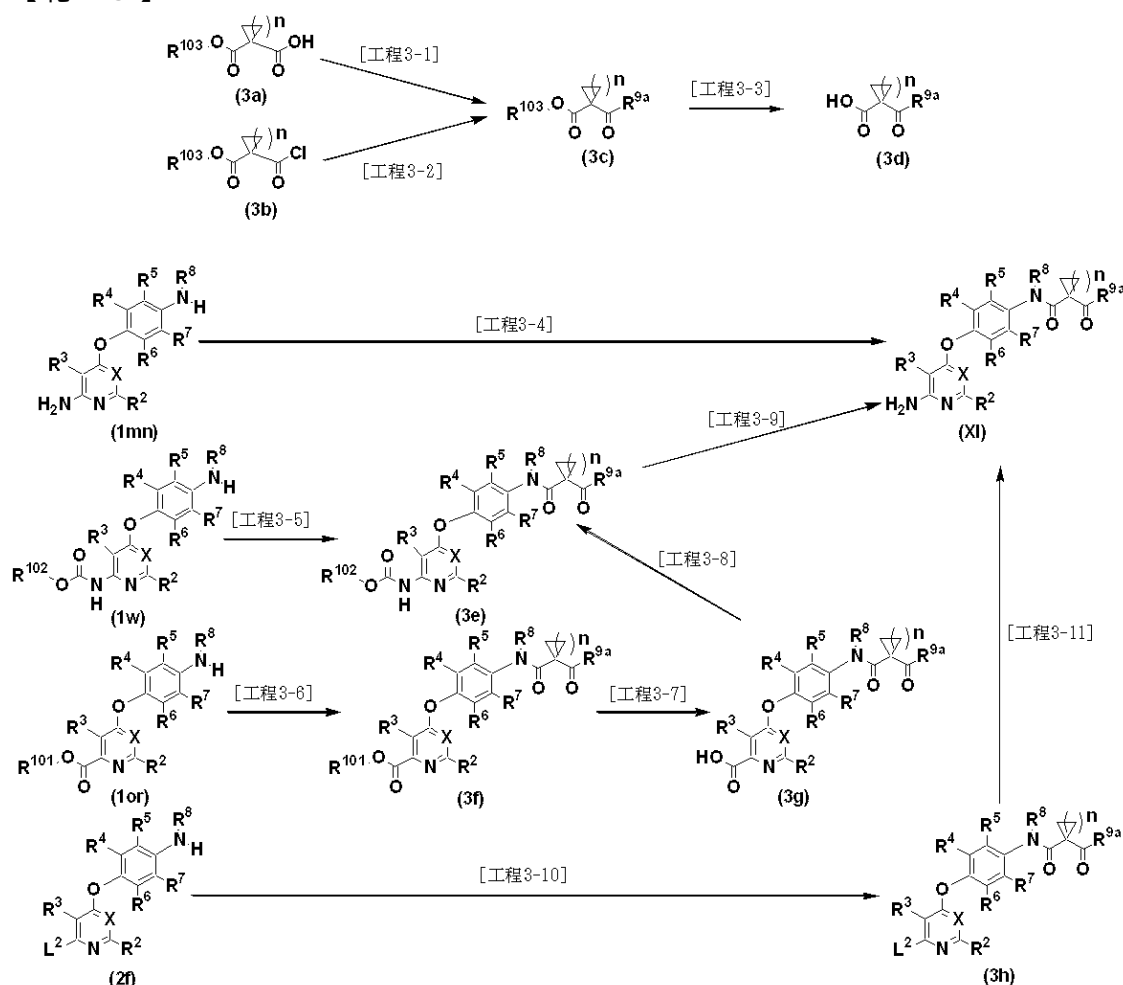


(XI)

(式中、 $R^{9a}$ は3~10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式 $-NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記定義と同意義を意味する)で表される基(ただし、 $R^{9a}$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、 $R^{9a}$ 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。)を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

20

## 【化 2 3】



(式中、 $R^{103}$  は、 $C_{1-6}$ アルキル基またはベンジル基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

化合物(3a)としては、例えば 1-エトキシカルボニルシクロプロパンカルボキシリックアシド、1-メトキシカルボニルシクロプロパンカルボキシリックアシド、1-ベンジルオキシカルボニルシクロブタンカルボキシリックアシド、1-エトキシカルボニルシクロブタンカルボキシリックアシドなどがあげられる。

化合物(3b)としては、例えば 1-クロロカルボニルシクロプロパンカルボキシリックアシド エチルエステル、1-クロロカルボニルシクロブタンカルボキシリックアシド エチルエステルなどがあげられる。

また、上記各化合物は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

#### <工程 3 - 1 >

本工程は、化合物(3a)と式 $R^{9a}-H$ で表されるアミンまたはその塩との縮合反応により、化合物(3c)を得る工程である。カルボン酸とアミンの一般的な縮合反応を用いることができる。具体的には例えば、溶媒として、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用い、縮合剤として、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は0 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程 3 - 2 >

本工程は、化合物(3b)と式 $R^{9a}-H$ で表されるアミンまたはその塩との縮合反応により、化合物(3c)を得る工程である。溶媒としては、 $N,N$ -ジメチルホルムアミ

30

40

50

ド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は0 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程3-3>

本工程は、化合物(3c)から化合物(3d)を得る工程である。塩基を用いた加水分解反応を用いることができる。塩基としては、水酸化リチウムなどを用いることができる。なお、R<sup>103</sup>がベンジル基で、かつR<sup>9a</sup>上に置換基として塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを含まない場合は、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどを触媒とした接触水素添加反応なども用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどを用いることができる。反応温度は0 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

10

<工程3-4>

本工程は、化合物(1mn)(化合物(1mn)は、上記[製造方法1-A]に記載の化合物(1m)および化合物(1n)を意味する。)と化合物(3d)の縮合反応により、化合物(XI)を得る工程である。縮合剤として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

20

<工程3-5><工程3-6><工程3-10>

本工程は、化合物(1w)、(1or)(化合物(1or)は、上記[製造方法1-B]に記載の化合物(1o)および化合物(1r)を意味する。以下、同じ。)または(2f)より、それぞれ化合物(3e)、(3f)または(3h)を得る工程である。<工程3-4>と同様の方法を用いることができる。

<工程3-7>

本工程は、化合物(3f)から化合物(3g)を得る工程である。<工程1A-1>と同様の方法を用いることができる。

30

<工程3-8>

本工程は、化合物(3g)の化合物(3e)への転位反応の工程である。<工程1A-2>と同様の方法を用いることができる。

<工程3-9>

本工程は、化合物(3e)の脱保護により化合物(XI)を得る工程である。<工程1A-5>と同様の方法を用いることができる。

<工程3-11>

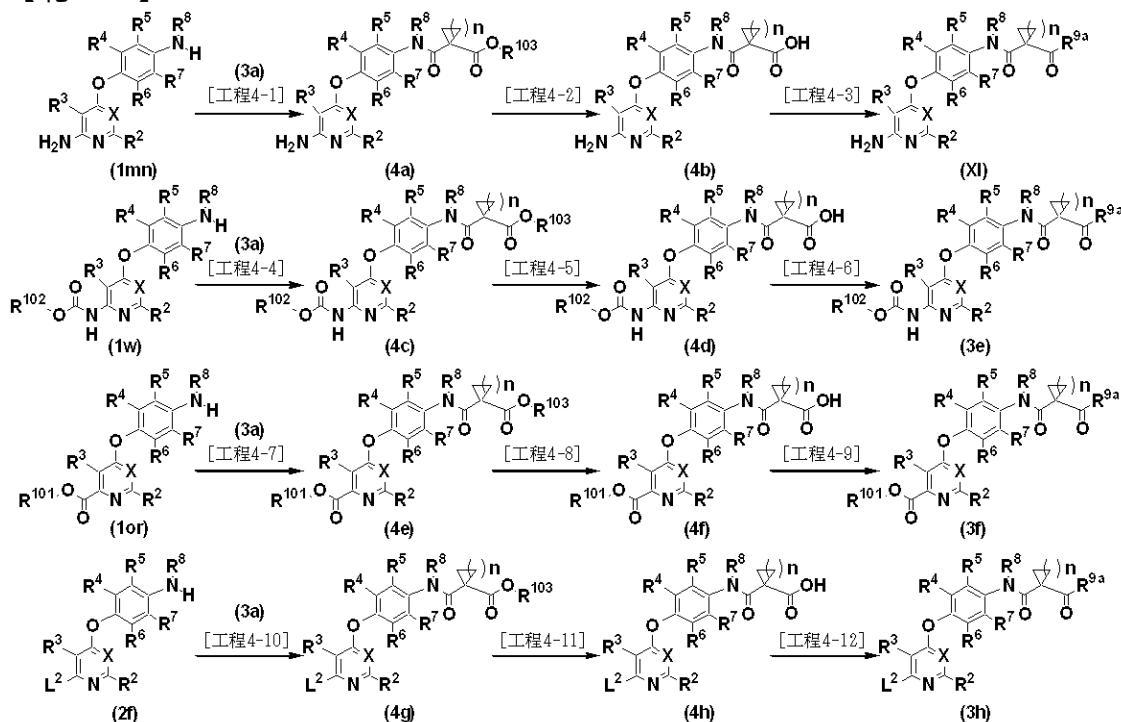
本工程は、化合物(3h)の脱離基L<sup>2</sup>をアミノ基に変換し、化合物(XI)を得る工程である。<工程2-11>と同様の方法を用いることができる。

40

【0093】

[製造方法4][製造方法3]における各種中間体合成の別法(1)

【化 2 4】



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程 4 - 1> <工程 4 - 4> <工程 4 - 7> <工程 4 - 10>

本工程は、化合物 (1mn)、(1w)、(1or) または (2f) と化合物 (3a) との縮合反応により、それぞれ化合物 (4a)、(4c)、(4e) または (4g) を得る工程である。<工程 3 - 4> と同様の方法を用いることができる。

<工程 4 - 2> <工程 4 - 5> <工程 4 - 8> <工程 4 - 11>

本工程は、化合物 (4a)、(4c)、(4e) または (4g) からそれぞれ化合物 (4b)、(4d)、(4f) または (4h) を得る工程である。<工程 1A - 1> と同様の方法を用いることができる。ただし、<工程 4 - 5> および <工程 4 - 8> においては、ピリジン 2 位またはピリミジン 4 位のアミノ基またはカルボキシル基の保護基が脱保護されない条件で、脱保護を行う。具体的には例えば、R<sup>101</sup> または R<sup>102</sup> が C<sub>1-6</sub> アルキル基または 2 - (トリメチルシリル) エチル基で、R<sup>103</sup> がベンジル基の場合、接触水素添加反応を行うことで、化合物 (4d) または (4f) を得ることができる。

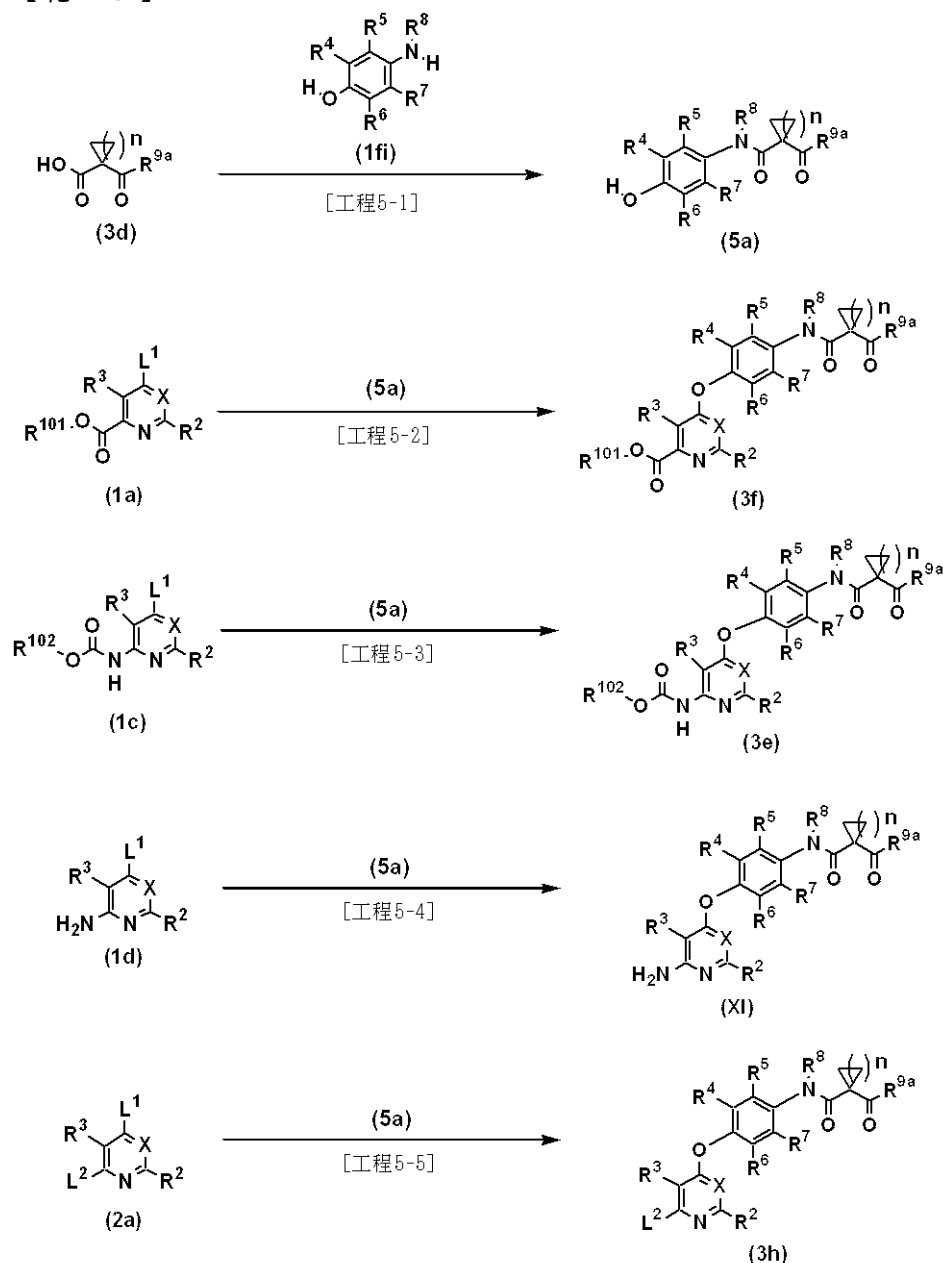
<工程 4 - 3> <工程 4 - 6> <工程 4 - 9> <工程 4 - 12>

本工程は、化合物 (4b)、(4d)、(4f) または (4h) と、式 R<sup>9a</sup> - H で表されるアミンまたはその塩との縮合反応により、それぞれ化合物 (XI)、(3e)、(3f) または (3h) を得る工程である。<工程 3 - 1> と同様の方法を用いることができる。

【0094】

[製造方法 5] [製造方法 3] における各種中間体合成の別法 (2)

## 【化 2 5】



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

< 工程 5 - 1 >

本工程は、化合物(3d)と化合物(1fi)(化合物(1fi)は、上記[製造方法1-A]に記載の化合物(1f)および化合物(1i)を意味する。)の縮合反応により、化合物(5a)を得る工程である。< 工程 3 - 4 >と同様に行うことができる。

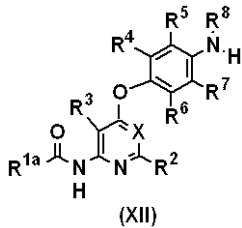
< 工程 5 - 2 > < 工程 5 - 3 > < 工程 5 - 4 > < 工程 5 - 5 >

本工程は、化合物(1a)、(1c)、(1d)または(2a)と化合物(5a)とのカップリング反応により、それぞれ化合物(3f)、(3e)、(XI)または(3h)を得る工程である。< 工程 1 A - 4 >と同様に行うことができる。

## 【 0 0 9 5】

[ 製造方法 6 ] 式(XII)で表される中間体の製造方法

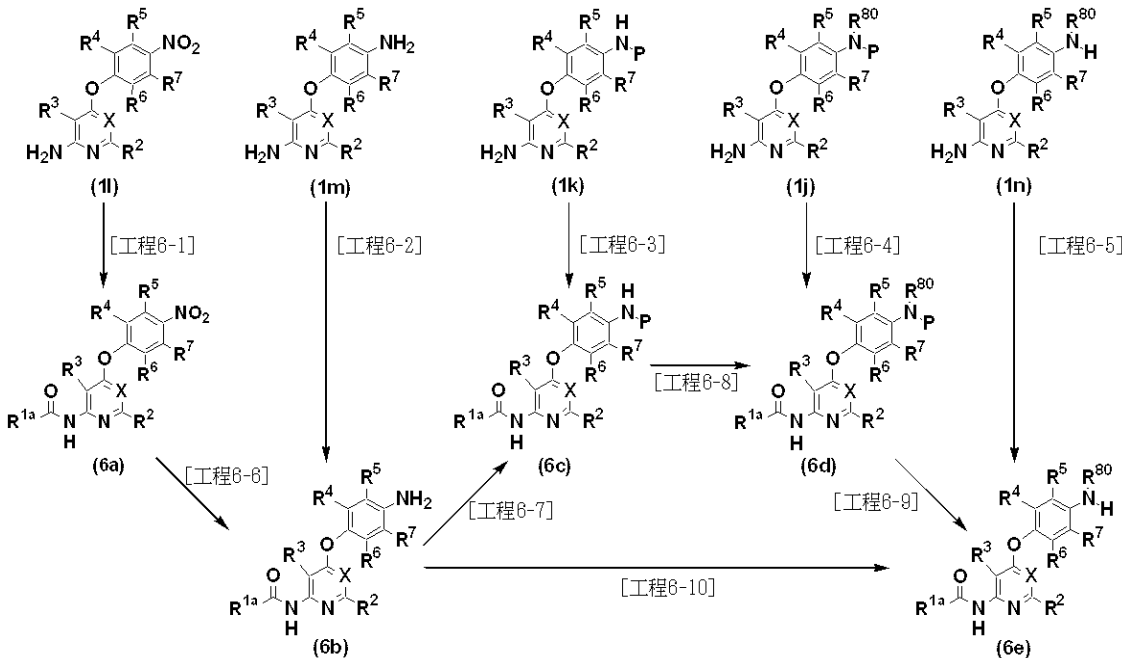
## 【化26】



(式中、 $R^{1a}$ は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式-N $R^{11a}$ R $R^{11b}$ (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記定義と同意義を意味する)で表される基(ただし、 $R^{1a}$ は上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、 $R^{1a}$ 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。)を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

10

## 【化27】



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程6-1> <工程6-2> <工程6-3> <工程6-4> <工程6-5>

本工程は、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)からそれぞれ化合物(6a)、(6b)、(6c)、(6d)または(6e)を得る工程である。例えば、式Ar-OC(=O)-Clで表される化合物(式中、Arは、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基およびニトロ基から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいフェニル基を意味する。)などを用いて、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)をカルバミン酸エステル誘導体とした後、アミンと反応させる方法を用いることができる。あるいは、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)にカルバメート誘導体、イソシアネート誘導体を反応させ、対応するウレア誘導体に変換することもできる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。また、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は0 から加熱還流の温度であり、

40

50

反応時間は10分から30時間である。

なお、上記工程後、 $R^{1a}$ 上の置換基変換を行うため、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを以後の適切な工程で適宜行うこともできる。具体的には例えば、化合物(1 l)、(1 k)または(1 j)とケトンまたはアルデヒドを有するアミンとを反応させた後、さらにアミンとの還元的アミノ化反応により、 $R^{1a}$ 上にアミン側鎖を導入する方法などが当てはまる。この際還元剤としてシアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどを用いることができる。溶媒としては、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどを用いることができる。あるいは、化合物(1 l)、(1 k)または(1 j)とエステルを有するアミンとを反応させて得られる化合物のエステル部分を、含水エタノール中で水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基によりエステルを加水分解した後、縮合剤を用いてアミド誘導体に変換することもできる。この際溶媒として、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。縮合剤としては1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートを使うことができる。反応温度は0 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

10

<工程6-6>

本工程は、化合物(6 a)の還元により、化合物(6 b)を得る工程である。<工程1 A - 1 1>と同様に行うことができる。

20

<工程6-7>

本工程は、化合物(6 b)のアミノ基を保護し、化合物(6 c)を得る工程である。<工程1 B - 6>と同様に行うことができる。

<工程6-8>

本工程は、化合物(6 c)のアルキル化により、化合物(6 d)を得る工程である。<工程1 A - 1 3>と同様に行うことができる。

<工程6-9>

本工程は、化合物(6 d)の脱保護により、化合物(6 e)を得る工程である。<工程1 A - 5>と同様に行うことができる。

30

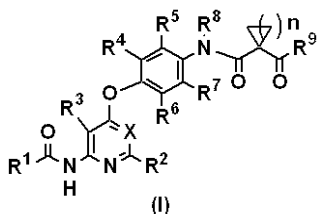
<工程6-10>

本工程は、化合物(6 b)のアルキル化により、化合物(6 e)を得る工程である。<工程1 A - 1 2>と同様に行うことができる。

【0096】

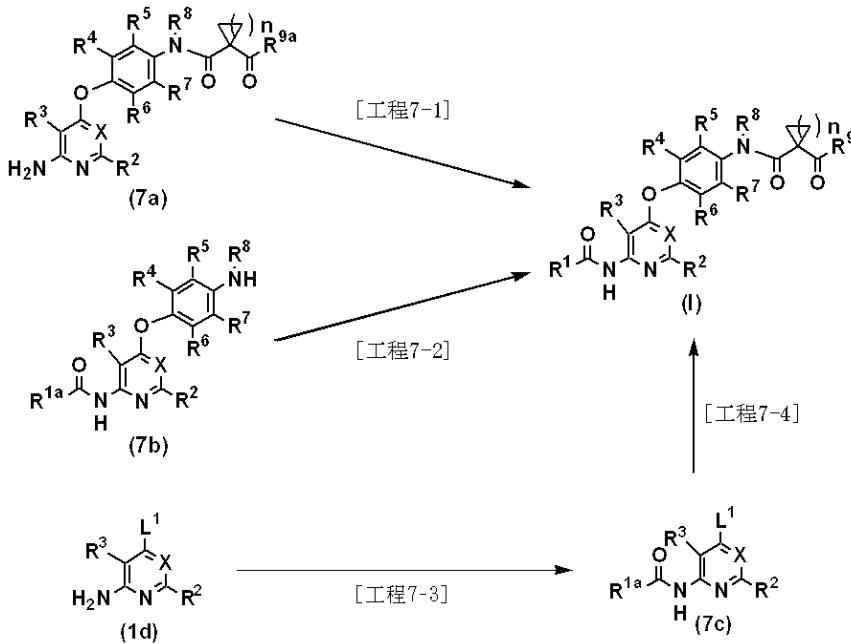
[製造方法7]式(I)で表される本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の製造方法

【化28】



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

## 【化 2 9】



(式中、各記号は上記定義と同意義を意味する。)

## &lt; 工程 7 - 1 &gt;

本工程は、化合物(7a)、すなわち上記中間体(XI)から本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体(I)を得る工程である。

1) R<sup>1a</sup>またはR<sup>9a</sup>に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれない場合  
式Ar-OC(=O)-Clで表される化合物(式中、Arは、上記定義と同意義を意味する。)を用いて、化合物(7a)をカルバミン酸エステル誘導体とした後、アミンと反応させて、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体(I)を得ることができる。または、化合物(7a)にカルバメート誘導体、イソシアネート誘導体を反応させ、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体(I)に変換することもできる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。また、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は0 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

2) R<sup>1a</sup>またはR<sup>9a</sup>に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれる場合

これらの置換基を適宜保護した後に上記反応を行い、その後適宜脱保護することにより、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体(I)を得ることができる。

3) また、これらの工程の後に、R<sup>1a</sup>またはR<sup>9a</sup>上の置換基変換を行うため、上記[製造方法6]の<工程6-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜行うこともできる。

## &lt; 工程 7 - 2 &gt;

本工程は、化合物(7b)、すなわち上記中間体(XII)から本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体(I)を得る工程である。

1) R<sup>1a</sup>またはR<sup>9a</sup>に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれない場合

(方法1) 化合物(7b)と化合物(3d)の縮合反応により、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体(I)を得ることができる。縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサ

フルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

(方法2)  $R^{1a}$ 、 $R^{9a}$ または $R^{10}$ にアルコキシカルボニル基が含まれない場合、化合物(7b)と化合物(3a)とを縮合反応させた後、得られた化合物の $R^{103}$ を脱保護し、次いでアミンまたはその塩との縮合反応を行うことにより、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体(I)を得ることができる。

化合物(7b)と化合物(3a)との縮合反応では、縮合剤として1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

10

$R^{103}$ の脱保護では、塩基を用いた加水分解反応などを用いることができる。

アミンまたはその塩との縮合反応では、カルボン酸とアミンの一般的な縮合反応を用いることができる。具体的には例えば、溶媒として、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用い、縮合剤として、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は0 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

20

2)  $R^{1a}$ または $R^{9a}$ に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれる場合

これらの置換基を必要に応じて保護した後に上記反応を行い、その後適宜脱保護することにより、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体(I)を得ることができる。

3) また、これらの工程の後に、 $R^{1a}$ または $R^{9a}$ 上の置換基変換を行うため、上記[製造方法6]の<工程6-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜行うこともできる。

30

<工程7-3>

本工程は、化合物(1d)から化合物(7c)を得る工程である。<工程6-1>と同様に行うことができ、例えば、式Ar-OC(=O)-Clで表される化合物(式中、Arは、上記定義と同意義を意味する。)などを用いて、化合物(1d)をカルバミン酸エステル誘導体とした後、アミンと反応させる方法を用いることができる。あるいは、化合物(1d)にカルバメート誘導体、イソシアネート誘導体を反応させ、対応するウレア誘導体に変換することもできる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。また、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は0 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

40

<工程7-4>

本工程は、化合物(7c)から本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体(I)を得る工程である。

1)  $R^{1a}$ または $R^{9a}$ に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれない場合

化合物(7c)と化合物(5a)とのカップリング反応により、本発明に係るピリジン

50

誘導体またはピリミジン誘導体 (I) を得ることができる。 < 工程 1 A - 4 > と同様に行うことができ、溶媒としては、N - メチルピロリドン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、2 - エトキシエタノール、クロロベンゼンなどを用いることができる。反応系内に、塩基または酸を加えても良く、具体的には例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基またはピリジン塩酸塩、塩酸などの酸を用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

2)  $R^{1a}$  または  $R^{9a}$  に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれる場合

これらの置換基を必要に応じて保護した後に上記反応を行い、その後適宜脱保護することにより、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体 (I) を得ることができる。

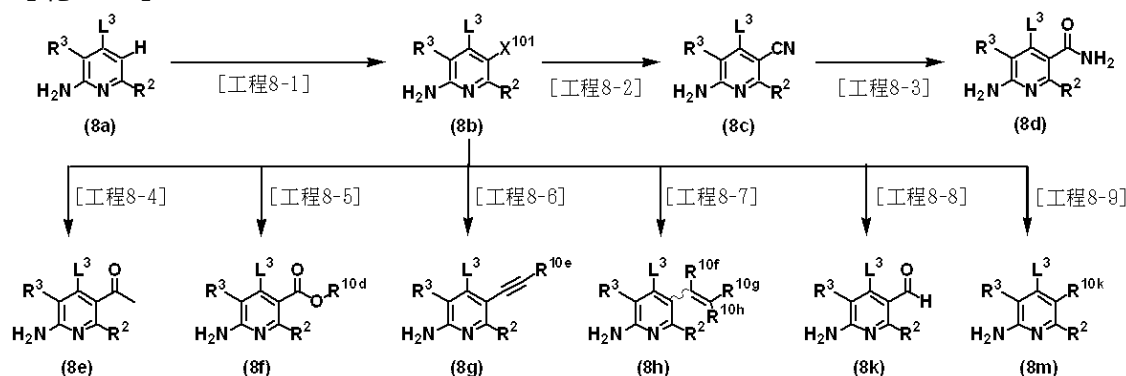
10

3) また、本工程の後に、 $R^{1a}$  または  $R^{9a}$  上の置換基変換を行うため、上記 [ 製造方法 6 ] の < 工程 6 - 1 > に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜行うこともできる。

【 0 0 9 7 】

[ 製造方法 8 ] 上記中間体 ( 1 d ) のうち、X が式 - C (  $R^{10b}$  ) = で表される基である場合の各中間体の製造方法

【 化 3 0 】



( 式中、 $L^3$  は塩素原子または臭素原子を意味する。 $X^{101}$  は、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。 $R^{10b}$  は、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基または式 - CO -  $R^{12}$  ( 式中、 $R^{12}$  は、上記定義と同意義を意味する。 ) で表される基を意味する。 $R^{10d}$  は、 $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。 $R^{10e}$  は、水素原子または $C_{1-4}$ アルキル基を意味する。 $R^{10f}$ 、 $R^{10g}$  および  $R^{10h}$  は、同一または異なって水素原子または $C_{1-4}$ アルキル基を意味するが、 $R^{10f}$ 、 $R^{10g}$  および  $R^{10h}$  の炭素数の和は0以上4以下である。 $R^{10k}$  は、 $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。 )

30

< 工程 8 - 1 >

本工程は、化合物 ( 8 a ) の5位をクロロ化、プロモ化またはヨード化し、化合物 ( 8 b ) を得る工程である。例えばヨウ素、N - ヨードスクシンイミド、臭素、N - プロモスクシンイミド、N - クロロスクシンイミドなどのハロゲン化剤を用いることができる。溶媒としては例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、アセトニトリルを用いることができる。反応温度は0 から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から48時間である。

40

< 工程 8 - 2 >

本工程は、化合物 ( 8 b ) の  $X^{101}$  をシアノ基に変換し、化合物 ( 8 c ) を得る工程である。シアノ化を行う際、 $L^3$  と  $X^{101}$  の組み合わせとしては、 $L^3$  が塩素原子のときは  $X^{101}$  はヨウ素原子または臭素原子が好ましく、 $L^3$  が臭素原子のときは  $X^{101}$  はヨウ素原子が好ましい。例えばテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0

50

)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、化合物(8b)に対して0.5当量から0.6当量のシアン化亜鉛、あるいは化合物(8b)に対して1.0当量から1.2当量のシアン化カリウムまたはトリメチルシリルシアニドを用いる。溶媒としては例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサソラン、テトラヒドロフランを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から10時間である。

#### <工程8-3>

本工程は、化合物(8c)から化合物(8d)を得る工程である。炭酸カリウムなどの無機塩基と過酸化水素水により加水分解する方法などを用いることができる。溶媒としてジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は0 から加熱還流温度であり、反応時間は10分から10時間である。また、Tetrahedron Lett., 41,3747(2000)に記載の、ポタシウム トリメチルシラノレート存在下、トルエン、テトラヒドロフランなどの溶媒中で加熱還流する方法なども用いることができる。反応時間は10分から60時間である。

10

#### <工程8-4>

本工程は、化合物(8b)から化合物(8e)を得る工程である。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム触媒存在下、(1-エトキシビニル)トリブチルチンなどを反応させる方法を用いることができる。反応液中にリチウム クロライドなどの塩を添加しても良い。溶媒として、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

20

なお、上記方法を補完する文献としては、Tetrahedron, 53(14), 5159(1997)があげられる。

#### <工程8-5>

本工程は、化合物(8b)から化合物(8f)を得る工程である。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、一酸化炭素と式 $R^{10d}-OH$ で表されるアルコールを反応させる方法を用いることができる。反応液中にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基を添加してもよい。溶媒として、式 $R^{10d}-OH$ で表されるアルコール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

30

なお、上記方法を補完する文献としては、Tetrahedron Lett., 25(51), 5939(1984)があげられる。

#### <工程8-6>

本工程は、化合物(8b)から化合物(8g)を得る工程である。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、化合物(8b)とアセチレン誘導体を反応させることにより、化合物(8g)を得ることができる。反応系内に、トリエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を添加してもよい。また、一価のハロゲン化銅を共存させてもよい。溶媒として、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサソラン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、アセトニトリルなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

40

#### <工程8-7>

本工程は、化合物(8b)から化合物(8h)を得る工程である。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、化合物(8b)とトリアルキルビニルチン誘導体を反応させることにより、化合物(8h)を得ることができる。反応系内に、ヘキサメチルホスホラミドなどを添加してもよい。溶媒として、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルス

50

ルホキシドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

なお、上記方法を補完する文献としては、Tetrahedron, 53(14), 5159(1997)があげられる。

<工程8-8>

本工程は、化合物(8b)から化合物(8k)を得る工程である。Bull. Chem. Soc. Jpn., 67(8), 2329(1994)に記載の、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒およびギ酸ナトリウム存在下、一酸化炭素を反応させる方法などを用いることができる。溶媒として、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

10

<工程8-9>

本工程は、化合物(8b)から化合物(8m)を得る工程である。J. Org. Chem., 66(20), 605(2001)に記載の、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、アルキルマグネシウムハライドと塩化亜鉛(II)より調製した試薬を反応させる方法などを用いることができる。溶媒として、テトラヒドロフランなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。また、Tetrahedron Lett., 37(14), 2409-2412(1996)に記載の、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、テトラアルキルチンを反応させる方法なども用いることができる。溶媒として、トルエンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

20

なお、上記<工程8-1>から<工程8-9>と同様の反応は、[製造方法1]から[製造方法7]に記載した各種中間体からの、ピリジン5位(R<sup>10</sup>)の置換基変換反応においても適宜応用することができる。

【0098】

「脱離基」としては、通常、有機合成上脱離基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトロ基；メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基などのアルキルスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などのアリールスルホニルオキシ基；アセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基などのアルカノイルオキシ基などがあげられる。

30

【0099】

アミノ基の保護基としては、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えばホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換のアシル基；例えばt-ブトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換のベンジルオキシカルボニル基；例えばメチル基、t-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基などの置換または非置換のアルキル基；例えばトリチル基、4-メトキシベンジル基、4-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基などの置換ベンジル基；例えばピバロイルオキシメチル基などのアルキルカルボニルオキシアルキル基；例えばトリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などのアルキルシリル基；例えばトリメチルシリルメトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルメトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などのアルキルシリルアルコキシアルキル基などをあげることができる。

40

50

## 【0100】

これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

## 【0101】

水酸基の保護基としては、通常、有機合成上水酸基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えばトリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などのアルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基などのアルコキシメチル基；テトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、トリチル基などの置換または非置換のベンジル基；例えばアリル基などのアルケニル基；例えばホルミル基、アセチル基などのアシル基などがあげられる。

10

## 【0102】

これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

## 【0103】

カルボキシ基の保護基としては、通常、有機合成上カルボキシ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、*i*-プロピル基、*t*-ブチル基、2-ヨードエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基などの置換または非置換のアルキル基；例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、*i*-ブトキシメチル基のようなアルコキシメチル基；例えばブチリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基などのアシルオキシメチル基；例えば1-メトキシカルボニルオキシエチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基などのアルコキシカルボニルオキシエチル基；例えばベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基などの置換または非置換のベンジル基などをあげることができる。

20

## 【0104】

これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

## 【0105】

なお、上記記載の保護基のほか、Greeneら著 "Protective Groups in Organic Synthesis"、第3版、JOHN WILEY & SONS, INC.に記載の保護基を用いることもできる。

30

## 【0106】

以上が本発明に係るプリンジン誘導体またはプリンジン誘導体(I)の製造方法の代表例であるが、本発明に係るプリンジン誘導体またはプリンジン誘導体の製造における出発原料、各種試薬は、塩または水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、用いる溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。

## 【0107】

本発明に係るプリンジン誘導体またはプリンジン誘導体(I)が遊離体(フリー体)として得られる場合、前記の化合物(I)が形成していてもよい塩またはそれらの溶媒和物の状態に常法に従って変換することができる。

40

## 【0108】

本発明に係るプリンジン誘導体またはプリンジン誘導体(I)が化合物(I)の塩または溶媒和物として得られる場合、前記の化合物(I)の遊離体に、常法に従って変換することができる。

## 【0109】

本発明に係るプリンジン誘導体またはプリンジン誘導体(I)および本発明に係るプリンジン誘導体またはプリンジン誘導体(I)について得られる種々の異性体(例えば幾何異性体、光学異性体など)は、通常の方法、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素

50

分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィーなど）を用いることにより精製し、単離することができる。

【0110】

本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を医薬として使用する場合、通常、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体と適当な添加剤とを混和し、製剤化したものを使用する。ただし、上記は、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を原体のまま医薬として使用することを否定するものではない。

【0111】

上記添加剤としては、一般に医薬に使用される、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤などをあげることができ、所望により、これらを適宜組み合わせ使用することもできる。

10

【0112】

上記賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、デンプン、化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウムなどをあげることができ、

【0113】

上記結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなどをあげることができ、

20

上記滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、コロイドシリカなどをあげることができ、

上記崩壊剤としては、例えば結晶セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウムなどをあげることができる。

30

上記着色剤としては、例えば三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルミン、カラメル、カロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミニウムレーキなど、医薬品に添加することが許可されているものをあげることができ、

上記矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末などをあげることができ、

上記乳化剤または界面活性剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステルなどをあげることができ、

上記溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ニコチン酸アミドなどをあげることができ、

40

上記懸濁化剤としては、上記界面活性剤のほか、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子をあげることができ、

上記等張化剤としては、例えばブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトールなどをあげることができ、

上記緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液をあげることができ、

50

上記防腐剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などをあげることができ、

上記抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロールなどを挙げることができる。

上記安定化剤としては、一般に医薬に使用されるものをあげることができる。

上記吸収促進剤としては、一般に医薬に使用されるものをあげることができる。

#### 【0114】

また、上記製剤としては、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤のような経口剤；例えば坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤のような外用剤または注射剤をあげることができる。

10

#### 【0115】

上記経口剤は、上記添加剤を適宜組み合わせることで製剤化する。なお、必要に応じてこれらの表面をコーティングしてもよい。

#### 【0116】

上記外用剤は、上記添加剤のうち、特に賦形剤、結合剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせることで製剤化する。

#### 【0117】

上記注射剤は、上記添加剤のうち、特に乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせることで製剤化する。

20

#### 【0118】

本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を医薬として使用する場合、その使用量は症状や年齢により異なるが、通常、経口剤の場合には、0.1mgないし10g（好ましくは1mgないし2g）、外用剤の場合には、0.01mgないし10g（好ましくは0.1mgないし2g）、注射剤の場合には、0.01mgないし10g（好ましくは0.1mgないし2g）を1日に1回投与または2ないし4回に分けて使用する。

#### 【0119】

本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体は、肝細胞増殖因子受容体の発現が増強した腫瘍に対する医薬組成物として有用であり、また、肝細胞増殖因子受容体の発現が増強した腫瘍に対する肝細胞増殖因子受容体阻害剤として有用であり、さらに、肝細胞増殖因子受容体の発現が増強した腫瘍に対する抗腫瘍剤として有用である。

30

#### 【0120】

本発明のピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の抗腫瘍効果を予測する方法は、腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する工程と、

測定された発現量をもとに肝細胞増殖因子受容体の発現量を指標として、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が当該腫瘍細胞に対して効果的であるか否かを判断する工程と、  
を含み、

40

ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が、上記一般式(I)で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である。

#### 【0121】

ここで、肝細胞増殖因子受容体の発現量とは、肝細胞増殖因子受容体タンパク質の発現量および肝細胞増殖因子受容体mRNAの発現量を意味する。また、肝細胞増殖因子受容体の発現量は遺伝子増幅により増強されると考えられることから、当該発現量は肝細胞増殖因子受容体DNAのコピー数も含まれる。肝細胞増殖因子受容体の発現量の測定は、タンパク質の発現量、mRNAの発現量およびDNAのコピー数のいずれか一つ以上の測定を行えばよい。

50

## 【 0 1 2 2 】

肝細胞増殖因子受容体タンパク質の発現量の測定は、当業者にとって公知の方法、例えば免疫学的方法を利用可能である。免疫学的方法には、蛍光抗体法、酵素免疫測定（E L I S A）法、放射免疫測定（R I A）法、ウェスタンブロット法、免疫染色（免疫組織化学）法等があげられ、免疫染色法が特に好ましい。

## 【 0 1 2 3 】

肝細胞増殖因子受容体 m R N A の発現量の測定は、当業者にとって公知の方法が利用可能であり、例えば、ノーザンブロット法、ドットブロット法、R T - P C R 法等があげられる。

## 【 0 1 2 4 】

肝細胞増殖因子受容体 D N A のコピー数の測定は、当業者にとって公知の方法が利用可能であり、例えば、蛍光 i n s i t u ハイブリダイゼーション（F I S H）法、定量的 P C R 法、サザンブロット法等があげられ、F I S H 法が特に好ましい。F I S H 法は、サンプルに対して蛍光色素で標識した肝細胞増殖因子受容体に対するプローブ D N A をハイブリダイズさせ、得られる蛍光シグナルの数量を蛍光顕微鏡下で計数する手法である。C h r o m o s o m e 7 a l p h a s a t e l l i t e に対するプローブを肝細胞増殖因子受容体に対するプローブとは異なる蛍光色素で標識し、同時にハイブリダイゼーションを行うことで、より正確にコピー数を評価することが可能となる。

## 【 0 1 2 5 】

肝細胞増殖因子受容体の発現量の測定に際して、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の抗腫瘍効果を予測しようとする腫瘍細胞のほかに、肝細胞増殖因子受容体の発現量が高いことが知られている腫瘍細胞をポジティブコントロールとして利用してもよく、肝細胞増殖因子受容体の発現量が低いことが知られている腫瘍細胞をネガティブコントロールとして利用してもよい。M K N - 4 5（ヒト胃癌細胞）、S N U - 5（ヒト胃癌細胞）および E B C - 1（ヒト肺癌細胞）は、肝細胞増殖因子受容体の発現量が高いことを本発明者らは確認している。M K N - 7 4（ヒト胃癌細胞）、S N U - 1（ヒト胃癌細胞）および A 5 4 9（ヒト肺癌細胞）は、肝細胞増殖因子受容体の発現量が低いことを本発明者らは確認している。

## 【 0 1 2 6 】

肝細胞増殖因子受容体の発現量を指標とした、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が腫瘍細胞に対して効果的であるか否かの判断は次のように行う。肝細胞増殖因子受容体の発現量が高い腫瘍細胞に対しては、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体は効果的であると予測できる。一方、肝細胞増殖因子受容体の発現量が低い腫瘍細胞に対しては、発現量が高い腫瘍細胞と比較してピリジン誘導体またはピリミジン誘導体は効果的でないとして予測できる。

## 【 0 1 2 7 】

F I S H 法で肝細胞増殖因子受容体 D N A のコピー数を測定した場合、肝細胞増殖因子受容体の蛍光シグナルの数が C h r o m o s o m e 7 a l p h a s a t e l l i t e の蛍光シグナルの数よりも多い場合、その腫瘍細胞は肝細胞増殖因子受容体の発現量が高いと判断できる。肝細胞増殖因子受容体の蛍光シグナルの数が C h r o m o s o m e 7 a l p h a s a t e l l i t e の蛍光シグナルの数とほぼ等しい場合、その腫瘍細胞は肝細胞増殖因子受容体の発現量が低いと判断できる。

## 【 0 1 2 8 】

肝細胞増殖因子受容体の発現量の高低の判断は、ポジティブコントロールおよびネガティブコントロールとの比較を行うことで、より正確に行うことが可能である。

## 【 0 1 2 9 】

ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の抗腫瘍効果を予測することで、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が効果的である腫瘍患者にのみピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を投与することができる。

## 【 0 1 3 0 】

10

20

30

40

50

さらに、本発明のピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の腫瘍細胞の感受性を検査する方法は、

ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の投与前後に腫瘍患者から取り出された腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する工程と、

ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の投与後の腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量が、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の投与前の腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量よりも低かった場合に、当該腫瘍細胞がピリジン誘導体またはピリミジン誘導体に対して高感受性であると判断する工程と、  
を含み、

ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が、上記一般式(Ⅰ)で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である。

#### 【0131】

この方法では、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を腫瘍患者に投与する前および後に、腫瘍患者から腫瘍細胞を取り出し、それぞれの腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量を上述した測定方法にて測定する。そして、投与後の腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量が、投与前の腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量よりも低かった場合に、当該腫瘍細胞は前記ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体に対して高感受性であると判断する。

#### 【0132】

本発明のピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を腫瘍患者に投与する方法は、  
腫瘍患者の腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する工程と、  
測定された発現量をもとに肝細胞増殖因子受容体の発現量を指標として、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が当該腫瘍に対して効果的であるか否かを判断する工程と、  
効果的であると判断した場合にピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を当該腫瘍患者に投与する工程と、  
を含み、

ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が、一般式(Ⅰ)で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である。

#### 【0133】

この方法では、上述の測定方法および判断基準に従い、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が腫瘍に対して効果的であると判断した場合に、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を腫瘍患者に投与する。

#### 【0134】

本発明のピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を腫瘍患者に投与する方法は、  
腫瘍患者の腫瘍細胞および腫瘍患者でない者の細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量を測定する工程と、

腫瘍患者の腫瘍細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量が、腫瘍患者でない者の細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量よりも高かった場合に、ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を当該腫瘍患者に投与する工程と、

を含み、

ピリジン誘導体またはピリミジン誘導体が、一般式(Ⅰ)で表される化合物から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である。

#### 【0135】

腫瘍患者および腫瘍患者でない者から細胞を採取し、それぞれの細胞における肝細胞増殖因子受容体の発現量を上述の測定方法にて測定する。そして、腫瘍患者から採取した細胞が腫瘍患者でない者から採取した細胞と比較して肝細胞増殖因子受容体の発現量が高かった場合にピリジン誘導体またはピリミジン誘導体を腫瘍患者に投与する。腫瘍患者でない者から採取する細胞は、腫瘍患者から採取する腫瘍細胞に対応する組織の細胞であることが望ましい。

#### 【実施例】

10

20

30

40

50

## 【0136】

本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体は、例えば、以下の製造例および実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体は、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

## 【0137】

製造例および実施例中、特に記載がない場合には、精製用シリカゲルとしてYMC SIL-60-400/230Wを用いた。

## 【0138】

## (参考例A-1) エチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート

4-クロロピリジン-2-カルボキシリックアシド(39.4g)と塩化チオニル(64ml)の混合物を窒素雰囲気下100で6時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した。これを減圧濃縮し、トルエンで共沸した。氷冷攪拌しているエタノールにこの残渣を少しずつ加えた。反応液を室温で25.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを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した。乾燥後の有機層を減圧濃縮し、褐色油状物として表題化合物(38.8g、83.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} (ppm): 1.46 (3\text{H, t, } J = 7.2\text{ Hz}), 4.50 (2\text{H, q, } J = 7.2\text{ Hz}), 7.49 (1\text{H, dd, } J = 2.0, 5.2\text{ Hz}), 8.15 (1\text{H, d, } J = 2.0\text{ Hz}), 8.67 (1\text{H, d, } J = 5.2\text{ Hz}).$

## 【0139】

## (参考例A-2) エチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート

エチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート(19.4g)に3-フルオロ-4-ニトロフェノール(24.7g)、クロロベンゼン(7.0ml)を加え、これを窒素雰囲気下120で4時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した。ここに酢酸エチル(400ml)、飽和炭酸ナトリウム水溶液(400ml)を加え、これを室温で27時間攪拌した。攪拌を止め、水層を分離した。有機層に再び飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、これを室温で2日間攪拌した。攪拌を止め、水層を分離した。水層を酢酸エチル(300ml)で抽出した。有機層を合わせ、これを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し、これを減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=2:1~1:1~酢酸エチル)で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物(12.9g、40.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} (ppm): 1.45 (3\text{H, t, } J = 7.2\text{ Hz}), 4.49 (2\text{H, q, } J = 7.2\text{ Hz}), 6.97 - 7.01 (2\text{H, m}), 7.16 (1\text{H, dd, } J = 2.4, 5.6\text{ Hz}), 7.79 (1\text{H, d, } J = 2.4\text{ Hz}), 8.20 (1\text{H, m}), 8.76 (1\text{H, d, } J = 5.6\text{ Hz}).$

ESI-MS (m/z): 329 [M+Na]<sup>+</sup>.

## 【0140】

## (参考例A-3) 4-(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)ピリジン-2-カルボキシリックアシド

エチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート(8.56g)のエタノール(150ml)溶液に20%水酸化パラジウム炭素(1.0g)を入れ、水素雰囲気下室温で反応液を9.5時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液に4N塩酸-酢酸エチル溶液(14ml)を加え、これを濃縮した。乾固する前に濃縮を止めた。これに水(75ml)、アセトン(150ml)、炭酸水素ナトリウム(11.8g)を加えた。これを氷冷下で攪拌し、ベンジルオキシカルボニルクロリド(6.00ml)を加えた。反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣を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した。これを

10

20

30

40

50

減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘプタン：酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ~ 酢酸エチル）で精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた固体にヘキサンを加え、固体を懸濁させた。しばらく静置した後、上清をピペットで取り除いた。この残渣を乾燥して、淡黄色固体としてエチル 4 - ( 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 ) ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 7 . 5 1 g , 6 5 . 4 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (  $\text{CDCl}_3$  ) ( ppm ) : 1 . 4 3 ( 3 H , m ) , 4 . 4 5 - 4 . 5 2 ( 2 H , m ) , 5 . 2 4 ( 2 H , s ) , 6 . 8 7 - 6 . 9 2 ( 2 H , m ) , 6 . 9 9 ( 1 H , d d , J = 2 . 4 , 5 . 6 \text{ Hz } ) , 7 . 3 5 - 7 . 4 5 ( 6 H , m ) , 7 . 6 5 ( 1 H , d , J = 2 . 4 \text{ Hz } ) , 8 . 1 9 ( 1 H , m ) , 8 . 6 0 ( 1 H , d , J = 5 . 6 \text{ Hz } ) .

10

エチル 4 - ( 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - フルオロフェニル ) ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 7 . 9 5 g ) をエタノール ( 1 2 0 m l ) に溶解させ、水 ( 2 5 m l ) を加えた。室温で攪拌下、ここに水酸化リチウム ( 7 8 3 m g ) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 ( 6 0 m l ) を加えた後、減圧下に濃縮した。濃縮後、反応液中に析出した結晶をろ取りし、水で洗浄した。結晶を酢酸エチル - テトラヒドロフランに溶解し、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の溶液を減圧濃縮した。得られた結晶をヘキサンに懸濁させて、これをろ取した。この結晶を乾燥し、淡黄色結晶として目的物 ( 5 . 0 4 g , 7 2 . 0 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (  $\text{DMSO-d}_6$  ) ( ppm ) : 5 . 1 8 ( 2 H , s ) , 7 . 0 8 ( 1 H , m ) , 7 . 2 3 ( 1 H , m ) , 7 . 2 4 - 7 . 4 6 ( 8 H , m ) , 7 . 7 5 ( 1 H , m ) , 8 . 5 9 ( 1 H , d , J = 5 . 6 \text{ Hz } ) , 9 . 5 9 ( 1 H , s ) .

20

#### 【 0 1 4 1 】

( 参考例 A - 4 ) tert - ブチル [ 4 - ( 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 ) ピリジン - 2 - イル ] カルバメート

4 - ( 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 ) ピリジン - 2 - カルボキシリック アシド ( 5 . 0 4 g ) の tert - ブタノール ( 5 0 m l ) 懸濁液に、室温で、トリエチルアミン ( 4 . 6 m l ) を加えて攪拌した。ここに室温でジフェニルホスホリル アジド ( 3 . 1 3 m l ) を加え、窒素雰囲気下室温で 3 0 分間攪拌した。その後、90 で 3 0 分、100 で 4 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した。ここに、酢酸エチル ( 2 5 m l ) を加え、氷冷下、反応液を 3 0 分間攪拌した。析出した結晶をろ取りし、これをジエチルエーテルで洗浄した。これを室温で 1 時間通気乾燥し、無色結晶として表題化合物 ( 3 . 9 2 g , 6 5 . 5 % ) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (  $\text{DMSO-d}_6$  ) ( ppm ) : 1 . 4 2 ( 9 H , s ) , 5 . 1 7 ( 2 H , s ) , 6 . 6 2 ( 1 H , d d , J = 2 . 4 , 5 . 6 \text{ Hz } ) , 7 . 0 1 ( 1 H , d d , J = 2 . 2 , 8 . 8 \text{ Hz } ) , 7 . 2 1 ( 1 H , d d , J = 2 . 2 , 1 1 . 2 \text{ Hz } ) , 7 . 3 5 - 7 . 4 2 ( 6 H , m ) , 7 . 7 0 ( 1 H , m ) , 8 . 1 4 ( 1 H , d , J = 5 . 6 \text{ Hz } ) , 9 . 5 3 ( 1 H , s ) , 9 . 8 3 ( 1 H , s ) .

#### 【 0 1 4 2 】

( 参考例 A - 5 ) ベンジル [ 4 - ( 2 - アミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ] カルバメート

4 N 塩酸 - 酢酸エチル溶液 ( 1 2 0 m l ) 氷浴上で冷却した。ここに攪拌下、tert - ブチル [ 4 - ( 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 ) ピリジン - 2 - イル ] カルバメート ( 3 . 9 2 g ) を加え、氷浴上で 1 0 分間攪拌した。その後、反応液を室温で 3 . 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。ここに酢酸エチル ( 1 5 0 m l ) 、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 7 0 m l ) を加え、分配した。水層を酢酸エチル ( 5 0 m l ) で抽出した。あわせ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。乾燥後の有機層を減圧濃縮した。得られた結晶をヘキサン - 酢酸エチル混合溶媒 ( 5 : 1 ) に懸濁させた。結晶をろ取、ヘキサン - 酢酸エチル混合溶媒 ( 5 : 1

40

50

)で洗浄した。これを室温で吸引乾燥し、淡黄色結晶として表題化合物(2.93g、95.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3)$  (ppm): 4.49 (2H, m), 5.23 (2H, s), 5.95 (1H, d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ ), 6.26 (1H, dd,  $J = 2.0, 6.0\text{ Hz}$ ), 6.84 - 6.90 (2H, m), 7.00 (1H, m), 7.34 - 7.42 (5H, m), 7.94 (1H, d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 354 [M+H]<sup>+</sup>.

【0143】

(参考例A-6) フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート

10

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カルバメート(1.25g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液にトリエチルアミン(1.48ml)、フェニル クロロホルメート(1.11ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。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。溶媒を留去し、褐色油状物としてフェニル N-[4-(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)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメートの粗体を得た(ESI-MS (m/z): 616 [M+Na]<sup>+</sup>)。これをテトラヒドロフラン(200ml)に溶解させ、20%水酸化パラジウム(497mg)を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。触媒をろ別した。これをテトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を20mlになるまで濃縮し、フェニル N-[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(ESI-MS (m/z): 482 [M+Na]<sup>+</sup>, 941 [2M+Na]<sup>+</sup>)のテトラヒドロフラン溶液を得た。これをN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解させた。ここに1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリック アシド(1.58g)、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ェート(3.13g)、トリエチルアミン(0.987ml)を加え、室温で13.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、飽和食塩水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=3:2~1:1~1:2)で精製し、無色泡状物として表題化合物(940mg、40.0%)を得た。

20

30

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3)$  (ppm): 1.68 - 1.76 (4H, m), 6.90 (1H, dd,  $J = 2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.03 - 7.07 (3H, m), 7.18 (4H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.25 (2H, m), 7.38 (4H, m), 7.48 (2H, m), 8.27 (1H, m), 8.46 (1H, d,  $J = 5.6\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, s), 9.40 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 687 [M+Na]<sup>+</sup>.

40

【0144】

(実施例15) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-methyl piperazin-1-yl) piperidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl]oxy} phenyl)-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(50.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に、1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン(68.7mg)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液

50

に分配した。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。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJISILYSIA NH、酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝20：1～10：1）で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル：ヘキサン＝1：3を加え、析出した沈殿をろ取した。これをヘキサンで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表題化合物（34.6 mg、72.8%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.44 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.39 - 2.71 (9H, m), 2.90 (2H, m), 4.11 (2H, m), 6.55 (1H, dd,  $J = 2.0, 5.6$  Hz), 6.92 (2H, m), 7.04 (2H, m), 7.26 (1H, covered by  $\text{CDCl}_3$ ), 7.50 (2H, dd,  $J = 4.8, 9.2$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 8.20 (1H, m), 8.84 (1H, s), 9.20 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 634 [ $M+H$ ] $^+$ , 656 [ $M+Na$ ] $^+$ .

【0145】

(参考例 B - 1) N - (4 - フルオロフェニル) - N' - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキシアミド

1 - (4 - フルオロフェニルカルバモイル) シクロプロパンカルボキシリック アシド (1.02 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液に、トリエチルアミン (1.28 ml)、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ェート (2.03 g) を加え、室温で5分間攪拌した。ここに4 - アミノ - 3 - フルオロフェノール 塩酸塩 (500 mg) を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウムに分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層に5N塩酸を加えて酸性とし、これを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した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝2：3～1：2）で精製した。目的物分画を減圧濃縮し、淡赤色固体として表記化合物（395 mg、39%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.50 - 1.80 (4H, m), 4.99 (1H, brs), 6.60 - 6.70 (2H, m), 6.90 - 7.10 (2H, m), 7.45 - 7.55 (2H, m), 7.98 (1H, m), 8.23 (1H, brs), 9.58 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 355 [ $M+Na$ ] $^+$ .

【0146】

(参考例 B - 2) 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 2 - カルボキシアミド

窒素気流下、4 - アミノ - 3 - フルオロフェノール (5.7 g) をジメチルスルホキシド (57 ml) に溶解させ、室温にて tert - ブトキシカリウム (5.6 g) を加え、15分間攪拌した。反応液に4 - クロロピコリルアミド (5.0 g) を加えた後、窒素気流攪拌下に外温80 の油浴を用いて50分間攪拌した。反応液を室温まで放冷した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (85.5 ml) を加えて攪拌した。析出した固体をろ取した後、水で洗浄した。ろ物を通気乾燥した後、100 で温風乾燥することにより、表記化合物 (5.88 g、74.3%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ) (ppm): 5.18 - 5.30 (2H, m), 6.80 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 6.81 - 6.90 (1H, m), 7.02 (1H, dd,  $J = 2.4, 11.6$  Hz), 6.99 - 7.14 (1H, m), 7.32 - 7.39 (1H, m), 7.69 (1H, brs), 8.10 (1H, brs), 8.48 (1H, m).

【0147】

10

20

30

40

50

(参考例 B - 3) 4 - (3 - フルオロ - 4 - { [ 1 - (4 - フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン - 2 - カルボキシアミド

窒素気流下、N - (4 - フルオロフェニル) - N' - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキシアミド (665 mg) を N - メチルピロリドン (10 ml) に溶解させ、室温にて tert - ブトキシカリウム (247 mg) を加えて 1.5 時間攪拌した。4 - クロロピコリルアミド (313 mg) を加えた後、窒素気流下に 110 で一晩、120 で 8 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 回)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1: 2 ~ 1: 3 ~ 1: 4) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (3 ml) - ヘプタン (6 ml) を加えてソニケーション下に結晶を析出させた。溶媒留去して、結晶を減圧乾燥することにより、表記化合物 (261 mg、29%) を淡褐色結晶として得た。

10

<sup>1</sup>H - NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1.40 - 1.80 (4 H, m), 5.54 (1 H, brs), 6.90 - 7.30 (7 H, m), 7.71 (1 H, m), 7.86 (1 H, brs), 8.28 (1 H, m), 8.45 (1 H, d, J = 5.6 Hz), 8.94 (1 H, brs), 9.14 (1 H, brs).

ESI - MS (m/z): 475 [M + Na]<sup>+</sup>.

20

【0148】

4 - (3 - フルオロ - 4 - { [ 1 - (4 - フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン - 2 - カルボキシアミドの別途合成法

窒素雰囲気下、1 - (4 - フルオロフェニルアミノカルボニル)シクロプロパンカルボキシリックアシド (1.45 g) のテトラヒドロフラン (14.5 ml) 溶液に氷水浴冷却下、トリエチルアミン (1.13 ml) を滴下した後、15 分間攪拌した。次いで反応液に塩化チオニル (0.473 ml) を入れた後、同温で 1.5 時間攪拌した。窒素雰囲気下、同温で反応液に 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ)ピリジン - 2 - カルボキシアミド (1.0 g) のテトラヒドロフラン (10.5 ml) 溶液、トリエチルアミン (1.13 ml) を順次加え攪拌した。反応液を室温まで昇温させ、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) と 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えて分配した。有機層を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml、2 回)、1 N 塩酸 (10 ml、3 回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) で順次分配し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラム (Fuji Silysia NH) を通じてろ過した (溶出液; 酢酸エチル)。ろ液を減圧濃縮した後、得られた残渣 (1.28 g) に酢酸エチル (4 ml) とヘプタン (4 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表記化合物 (991.1 mg、54.1%) を淡桃色固体として得た。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: ヘプタン = 3: 1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物 (24.3 mg、1.33%) を白色固体として得た。

30

40

【0149】

(参考例 B - 4) N - { 4 - [ (2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - (4 - フルオロフェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキシアミド

窒素雰囲気下、4 - (3 - フルオロ - 4 - { [ 1 - (4 - フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン - 2 - カルボキシアミド (101 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (1.0 ml) に溶解させ、水 (0.01 ml)、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (109 mg)、ピリジン (0.0541 ml) を室温にて順次加えて一晩攪拌した。水 (0.01 ml)、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (109 mg)、ピリジン (0.0541

50

ml)を室温にて順次追加し、さらに24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル)により精製した。目的物分画を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(62.2mg、66%)を白色泡状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1.50 - 1.90 (4H, m), 4.90 (2H, brs), 5.98 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.33 (1H, dd, J = 2.4, 5.6 Hz), 6.85 - 7.55 (6H, m), 7.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.20 (1H, m), 8.84 (1H, brs), 9.26 (1H, brs).

10

E SI - MS (m/z): 447 [M + Na]<sup>+</sup>.

【0150】

(実施例61) N - [ 4 - ( { 2 - [ ( A z e t i d i n - 1 - y l c a r b o n y l ) a m i n o ] p y r i d i n - 4 - y l } o x y ) - 2 - f l u o r o p h e n y l ] - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e

窒素雰囲気下、N - { 4 - [ ( 2 - アミノピリジン - 4 - イル ) オキシ ] - 2 - フルオロフェニル } - N ' - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキシアミド ( 1 . 5 g ) をテトラヒドロフラン ( 1 5 m l ) に溶解させた後、室温でトリエチルアミン ( 0 . 9 8 7 m l ) 、クロロギ酸フェニル ( 0 . 9 7 8 m l ) を順次滴下し、30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN , N - ジメチルホルムアミド ( 7 . 5 m l ) に溶解させた。トリエチルアミン ( 4 . 9 2 m l ) 、アゼチジン 塩酸塩 ( 1 . 3 3 g ) を室温にて加えて、7 . 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水 ( 3 回 ) 、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル ( 5 m l ) 、ヘプタン ( 5 m l ) を加えて固体を沈降させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 ( 1 . 2 9 g 、 7 2 % ) を白色粉末として得た。

20

30

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1.60 - 1.80 (4H, m), 2.31 (2H, m), 4.11 (4H, m), 6.60 (1H, dd, J = 2.4, 5.6 Hz), 6.91 - 7.52 (7H, m), 7.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.24 (1H, m), 8.96 (1H, brs), 9.12 (1H, brs).

E SI - MS (m/z): 530 [M + Na]<sup>+</sup>.

【0151】

(参考例C-1) 1 - ( ベンジルオキシ ) - 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゼン 2 , 4 , 5 - トリフルオロニトロベンゼン ( 9 . 4 8 g ) とベンジルアルコール ( 5 . 5 4 m l ) のN , N - ジメチルホルムアミド ( 4 0 m l ) 溶液に、炭酸カリウム ( 1 1 . 1 g ) を加え、室温にて60時間攪拌した。反応液に、0 で水 ( 1 2 0 m l ) を加え、4 で24時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。この結晶を減圧下乾燥させ、表記化合物を ( 1 1 . 5 g 、 8 1 % ) 淡黄色結晶として得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 5.35 (2H, s), 7.40 - 7.50 (5H, m), 7.64 (1H, dd, J = 7.2, 13.2 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 7.2, 10.8 Hz).

【0152】

(参考例C-2) 4 - アミノ - 2 , 5 - ジフルオロフェノール

1 - ( ベンジルオキシ ) - 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゼン ( 9 . 2 1 g ) のメタノール ( 3 0 0 m l ) 溶液に10%パラジウム炭素 ( 9 2 1 m g ) を加え、水素雰囲気

50

下で、室温にて24時間20分攪拌した。フラスコ内を窒素雰囲気下として反応を停止した後、セライトを用いて触媒をろ過した。ろ液を減圧下に留去して、表記化合物(4.96g、99%)を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 4.67 (1H, s), 6.53 - 6.64 (1H, m), 9.03 (1H, s).

【0153】

(参考例C-3) 4-(4-アミノ-2,5-ジフルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミド

窒素気流下、4-アミノ-2,5-ジフルオロフェノール(4.95g)をジメチルスルホキシド(50ml)に溶解させ、室温にてtert-ブトキシカリウム(4.05g)を加え25分間攪拌した。この溶液に4-クロロピリジン-2-カルボキシアミド(2.70g)を加え、80で2.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、1N水酸化ナトリウム水溶液(74.25ml)を加え、10時間攪拌した。析出した固体をろ取り、得られた固体を水で洗浄した。この固体を100で24時間温風乾燥することにより、表記化合物(3.38g、74%)を紫色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 5.57 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 6.75 - 6.80 (1H, m), 7.17 - 7.20 (1H, m), 7.26 (1H, dd,  $J=7.2, 10.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, m), 7.73 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.52 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ).

ESI-MS (m/z): 288 [M+Na] $^+$ .

【0154】

(参考例C-4) N-(4-{[2-(アミノカルボニル)ピリジン-4-イル]オキシ}-2,5-ジフルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-カルボキシアミド

窒素雰囲気下、1-(4-フルオロフェニルアミノカルボニル)シクロプロパンカルボキシル酸(1.35g)をテトラヒドロフラン(25.0ml)に溶解させた後、氷水浴冷却下、トリエチルアミン(1.06ml)を滴下し15分間攪拌した。次いで、同温で塩化チオニル(0.439ml)を加え、1.5時間攪拌した。この反応液に、同温で4-(4-アミノ-2,5-ジフルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミド(1.0g)とテトラヒドロフラン(12ml)、トリエチルアミン(1.06ml)の混合物を滴下し、0にて24時間45分攪拌した。反応液を酢酸エチル(70ml)と2N水酸化ナトリウム水溶液(15ml)に分配した。有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液(15ml)で2回、1N塩酸水溶液(15ml)で3回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1~1:2~酢酸エチル)で精製し、目的物分画を減圧下濃縮した。残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(372.8mg、21%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 1.28 - 1.33 (4H, m), 7.12 - 7.22 (2H, m), 7.22 - 7.28 (1H, m), 7.41 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.59 - 7.67 (3H, m), 7.75 (1H, m), 8.10 - 8.17 (2H, m), 8.56 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 9.80 (1H, m), 11.02 (1H, m).

【0155】

(参考例C-5) N-(4-{[2-(アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2,5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド

N-(4-{[2-(アミノカルボニル)ピリジン-4-イル]オキシ}-2,5-ジフルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(372.8mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5.0ml)に溶解さ

10

20

30

40

50

せた。ここに水(0.0713 ml)、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(679 mg)、ピリジン(0.384 ml)を室温にて順次加えて3時間撹拌した。反応液を酢酸エチル(30 ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(9 ml)に分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:3~酢酸エチル)により精製した。目的物分画を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(301.0 mg、86%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 1.54 - 1.68 (4H, m), 5.83 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 5.99 (2H, d,  $J = 5.2$  Hz), 6.17 (1H, dd,  $J = 2.4, 5.6$  Hz), 7.16 - 7.20 (2H, m), 7.47 - 7.53 (1H, m), 7.57 - 7.62 (2H, m), 7.81 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 8.02 - 8.10 (1H, m), 9.77 (1H, m), 10.99 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 443 [M+H] $^+$ .

【0156】

(実施例91) N - { 2 , 5 - D i f l u o r o - 4 - [ ( 2 - { [ ( 3 - h y d r o x y a z e t i d i n - 1 - y l ) c a r b o n y l ] a m i n o } p y r i d i n - 4 - y l ) o x y ] p h e n y l } - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e

窒素雰囲気下、N - { 4 - [ ( 2 - アミノピリジン - 4 - イル ) オキシ ] - 2 , 5 - ジフルオロフェニル } - N ' - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキシアミド ( 100.0 mg ) をテトラヒドロフラン ( 1 ml ) に溶解させた後、0 でトリエチルアミン ( 0.0630 ml )、クロロギ酸フェニル ( 0.0624 ml ) を順次滴下し、30分間撹拌した。反応液に酢酸エチル ( 5 ml ) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 5 ml ) を加えて撹拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN, N - ジメチルホルムアミド ( 1.0 ml ) に溶解させた。3 - ヒドロキシアゼチジン 塩酸塩 ( 99.0 mg )、トリエチルアミン ( 0.315 ml ) を室温にて加えて、22時間5分撹拌した。反応液を酢酸エチル ( 10 ml ) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 5 ml ) で分配した。有機層を飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル ( 1 ml )、ヘプタン ( 1 ml ) を加えて固体を沈降させた。固体をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1 ) で精製し、目的物分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物 ( 71.1 mg、58% ) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ ) (ppm): 1.55 - 1.68 (4H, m), 3.68 (2H, dd,  $J = 4.4, 8.4$  Hz), 4.10 - 4.14 (2H, m), 4.34 - 4.40 (1H, m), 5.60 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz), 6.64 (1H, dd,  $J = 2.4, 5.6$  Hz), 7.15 - 7.20 (2H, m), 7.50 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.52 - 7.62 (3H, m), 8.05 - 8.14 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 9.20 (1H, s), 9.81 (1H, m), 10.99 (1H, m).

ESI-MS (neg.) (m/z): 540 [M-H] $^-$ .

【0157】

(実施例92) N - ( 2 , 5 - D i f l u o r o - 4 - { [ 2 - ( { [ 4 - ( 4 - m e t h y l p i p e r a z i n - 1 - y l ) p i p e r i d i n - 1 - y l ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i d i n - 4 - y l ] o x y } p h e n y l ) - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e

10

20

30

40

50

窒素雰囲気下、N - { 4 - [ ( 2 - アミノピリジン - 4 - イル ) オキシ ] - 2 , 5 - ジフルオロフェニル } - N ' - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキシアミド ( 104 . 0 mg ) をテトラヒドロフラン ( 1 ml ) に溶解させた後、0 でトリエチルアミン ( 0 . 0653 ml )、クロロギ酸フェニル ( 0 . 0646 ml ) を順次滴下し、30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル ( 5 ml ) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 5 ml ) を加えて攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN , N - ジメチルホルムアミド ( 1 . 0 ml ) に溶解させた。1 - メチル - 4 - ( ピペリジン - 4 - イル ) ピペラジン ( 172 . 0 mg ) を室温にて加えて、20時間40分攪拌した。反応液を酢酸エチル ( 10 ml ) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 5 ml ) で分配した。有機層を飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル ( 5 ml )、ヘプタン ( 5 ml ) を加えて固体を沈降させた。固体をろ取した。得られた個体をヘプタン : 酢酸エチル = 1 : 1 で洗浄し、通気乾燥することにより、表記化合物 ( 89 . 2 mg、59% ) を白色粉末として得た。

10

<sup>1</sup>H - NMR Spectrum ( DMSO - d<sub>6</sub> ) ( ppm ) : 1 . 12 - 1 . 32 ( 2 H , m ) , 1 . 55 - 1 . 67 ( 4 H , m ) , 1 . 67 - 1 . 74 ( 2 H , m ) , 2 . 12 ( 3 H , s ) , 2 . 20 - 2 . 65 ( 7 H , m ) , 2 . 65 - 2 . 80 ( 4 H , m ) , 4 . 05 - 4 . 15 ( 2 H , m ) , 6 . 63 ( 1 H , dd , J = 2 . 4 , 5 . 6 Hz ) , 7 . 18 ( 2 H , m ) , 7 . 39 ( 1 H , d , J = 2 . 4 Hz ) , 7 . 52 - 7 . 62 ( 3 H , m ) , 8 . 05 - 8 . 15 ( 1 H , m ) , 8 . 13 ( 1 H , d , J = 5 . 6 Hz ) , 9 . 24 ( 1 H , s ) , 9 . 80 ( 1 H , m ) , 10 . 99 ( 1 H , m ) .

20

E S I - M S ( m / z ) : 652 [ M + H ]<sup>+</sup> .

【 0158 】

( 実施例 94 ) N - ( 2 , 5 - D i f l u o r o - 4 - { [ 2 - ( { [ m e t h y l ( 1 - m e t h y l p i p e r i d i n - 4 - y l ) a m i n o ] c a r b o n y l } a m i n o ) p y r i d i n - 4 - y l ] o x y } p h e n y l ) - N ' - ( 4 - f l u o r o p h e n y l ) c y c l o p r o p a n e - 1 , 1 - d i c a r b o x a m i d e

窒素雰囲気下、N - { 4 - [ ( 2 - アミノピリジン - 4 - イル ) オキシ ] - 2 , 5 - ジフルオロフェニル } - N ' - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキシアミド ( 94 . 0 mg ) をテトラヒドロフラン ( 1 ml ) に溶解させた後、0 でトリエチルアミン ( 0 . 0593 ml )、クロロギ酸フェニル ( 0 . 0587 ml ) を順次滴下し、25分間攪拌した。反応液に酢酸エチル ( 5 ml ) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 5 ml ) を加えて攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN , N - ジメチルホルムアミド ( 1 . 0 ml ) に溶解させた。1 - メチル - 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン ( 0 . 123 ml ) を室温にて加えて、18時間35分攪拌した。反応液を酢酸エチル ( 10 ml ) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 5 ml ) で分配した。有機層を水 ( 10 ml ) で2回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( Fuji Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1 ) で精製し、目的物分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物 ( 96 . 8 mg、75% ) を白色粉末として得た。

30

40

<sup>1</sup>H - NMR Spectrum ( CDCl<sub>3</sub> ) ( ppm ) : 1 . 61 - 1 . 83 ( 8 H , m ) , 2 . 03 - 2 . 10 ( 2 H , m ) , 2 . 28 ( 3 H , s ) , 2 . 88 ( 3 H , s ) , 2 . 90 - 2 . 94 ( 2 H , m ) , 4 . 10 - 4 . 20 ( 1 H , m ) , 6 . 55 ( 1 H , dd , J = 2 . 4 , 5 . 6 Hz ) , 6 . 98 - 7 . 08 ( 3 H , m ) , 7 . 15 ( 1 H , s ) , 7 . 46 - 7 . 50 ( 2 H , m ) , 7 . 67 ( 1 H , d , J = 2 . 4 Hz ) , 8 . 08 ( 1 H , d , J = 5 . 6 Hz ) , 8 . 29 ( 1 H , dd , J = 7 . 2 , 12 . 0 Hz ) , 8 . 57 ( 1 H , s ) , 9 . 59 ( 1 H , s ) .

E S I - M S ( m / z ) : 597 [ M + H ]<sup>+</sup> .

【 0159 】

50

(参考例 F - 1) 1 - ベンゾヒドリル - 3 - (メタンスルホニルオキシ)アゼチジン  
 窒素雰囲気下、1 - ベンゾヒドリルアゼチジン - 3 - オール (15.0 g) のピリジン (100 ml) 懸濁液を -20 に冷却し、ここにメタンスルホニル クロリド (6.33 ml) を滴下した。窒素雰囲気下、反応液を -20 で1時間、その後水浴上で2.5日間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣にエタノール (10 ml)、ヘキサン (50 ml) を加えて、析出した結晶を懸濁させた。結晶をろ取し、ヘキサンので洗浄した。これを室温で通気乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物 (5.943 g, 44.8%) を得た。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 2: 1 ~ 1: 1 ~ ヘプタン: 酢酸エチル: メタノール = 50: 50: 1 ~ 40: 60: 1 ~ 酢酸エチル: メタノール = 100: 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色結晶として表記化合物 (1.58 g, 11.9%) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 2.99 (3H, s), 3.18 - 3.21 (2H, m), 3.62 - 3.66 (2H, m), 4.40 (1H, s), 5.11 (1H, m), 7.18 - 7.22 (2H, m), 7.26 - 7.31 (4H, m), 7.39 (4H, d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ).

【0160】

(参考例 F - 2) 1 - ベンゾヒドリル - 3 - シアノアゼチジン

1 - ベンゾヒドリル - 3 - (メタンスルホニルオキシ)アゼチジン (7.52 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (60 ml) 溶液に、水 (7.2 ml), シアン化ナトリウム (3.48 g) を加え、65 で9時間攪拌した。反応液に水、炭酸ナトリウム、酢酸エチルを加え、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、得られた結晶にジエチルエーテル (10 ml) を加えて懸濁させた。結晶をろ取してジエチルエーテルで洗浄した。これを通気乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物 (5.43 g, 92.3%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 3.20 - 3.31 (3H, m), 3.47 (2H, m), 4.36 (1H, s), 7.19 - 7.23 (2H, m), 7.26 - 7.30 (4H, m), 7.39 (4H, m).

30

【0161】

(参考例 F - 3) 1 - ベンゾヒドリルアゼチジン - 3 - カルボキシリック アシド

1 - ベンゾヒドリル - 3 - シアノアゼチジン (5.43 g) のメトキシエタノール (54 ml) 溶液に、水酸化カリウム (6.48 g)、水 (3.25 ml) を加え、100 で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。反応液を氷中であけた。これを1N塩酸でpH5に調整したのち、ここに食塩を加えた。これを酢酸エチル - テトラヒドロフラン混合溶媒で抽出した。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した。乾燥後の有機層を減圧濃縮し、淡黄色結晶として表記化合物の粗体を得た。ここにジエチルエーテル (15 ml) を加え、結晶を懸濁させた。結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。これを通気乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物 (4.20 g, 71.7%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 3.00 - 3.90 (5H, m), 4.95 (1H, s), 7.25 - 7.28 (2H, m), 7.33 (4H, m), 7.53 (4H, m).

【0162】

(参考例 F - 4) 1 - ベンゾヒドリル - 3 - (ヒドロキシメチル)アゼチジン

1 - ベンゾヒドリル - 3 - アゼチジンカルボキシリック アシド (3.12 g) をテトラヒドロフラン (60 ml) に懸濁させ、窒素雰囲気下に氷 - エタノール浴で冷却した。トリエチルアミン (1.96 ml) を滴下した後、20分かけてクロロ炭酸エチル (1.34 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を滴下した。滴下後、同温で30分間攪拌

50

した。反応液をろ過した後、ろ物をテトラヒドロフラン(30 ml)で洗浄した。ろ液を氷水浴冷却した水酸化ホウ素ナトリウム(1.33 g)の水(15 ml)溶液に15分間かけて滴下した。滴下後、反応液を室温で攪拌した。反応液に1N塩酸(35 ml)を徐々に加えて過剰の水酸化ホウ素ナトリウムを分解した後、1N水酸化ナトリウム水溶液(35 ml)を加えた。これを酢酸エチル(100 ml)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した。溶媒を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(1.59 g、54%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 2.57 (1H, m), 3.03 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.80 (2H, d,  $J = 5.2$  Hz), 4.33 (1H, s), 7.15 - 7.45 (10H, m).

ESI-MS (m/z): 254 [M+H]<sup>+</sup>.

【0163】

(参考例 F - 5) 3 - (ヒドロキシメチル)アゼチジン 塩酸塩

1 - ベンゾヒドリル - 3 - (ヒドロキシメチル)アゼチジン(1.59 g)をメタノール(30 ml)に溶解させ、窒素雰囲気下に水酸化パラジウム - 炭素(1.0 g)を加え、水素加圧下(0.4 MPa)で攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過、メタノールで洗浄した。ろ液に4N塩酸 - 酢酸エチル(2 ml)を加えた後、減圧濃縮した。残渣にヘプタン(15 ml)を加えた後、上清を除去した。この操作をもう一度繰り返した。残渣を一晚減圧乾燥することにより、表記化合物の粗体(832 mg)を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 88 [M+H]<sup>+</sup>.

【0164】

(実施例 96) N - (2, 5 - Difluoro - 4 - {[2 - ({[3 - (hydroxymethyl)azetidino - 1 - yl]carbonyl}amino)pyridino - 4 - yl]oxy}phenyl) - N' - (4 - fluorophenyl)cyclopropane - 1, 1 - dicarboxamide

窒素雰囲気下、N - {4 - [(2 - アミノピリジン - 4 - イル)オキシ] - 2, 5 - ジフルオロフェニル} - N' - (4 - フルオロフェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキシアミド(108.2 mg)をテトラヒドロフラン(2.5 ml)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0.100 ml)、クロロギ酸フェニル(0.080 ml)を順次滴下し、15分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて攪拌した。有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN, N - ジメチルホルムアミド(2.5 ml)に溶解させた。トリエチルアミン(0.256 ml)、3 - (ヒドロキシメチル)アゼチジン塩酸塩(182 mg)を室温にて加えて、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 95 : 5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にtert - ブチルメチルエーテル: ヘプタン = 1 : 2を加えて固体を析出させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物(38.1 mg、28%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1.50 - 1.80 (4H, m), 2.83 (1H, m), 3.80 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 3.93 (2H, m), 4.18 (2H, m), 6.57 (1H, dd,  $J = 2.4, 5.6$  Hz), 6.95 - 7.10 (4H, m), 7.40 - 7.55 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 8.33 (1H, m), 8.48 (1H, brs), 9.79 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 578 [M+Na]<sup>+</sup>.

【0165】

(参考例 G - 1) 6 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ)ピリミジン - 4 - イル

アミン

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノール ( 1 . 7 3 6 g ) をジメチルスルホキシド ( 1 0 m l ) に溶解させ、水素化ナトリウム ( 4 0 0 m g ) を加え 2 0 分間攪拌した。その後、4 - アミノ - 6 - クロロピリミジン ( 6 4 8 m g ) を加えて 1 0 0 にて 4 5 分間攪拌した。反応液を 1 2 0 まで加温し 1 時間 2 5 分攪拌した。その後、反応液を 1 4 0 まで加温し一晩攪拌した。室温まで冷却後、反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 0 m l ) を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ) により精製した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル ( 7 m l ) - ヘキサン ( 3 . 5 m l ) を加え懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 ( 2 0 1 m g , 1 6 . 0 % ) を淡褐色粉末として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( DMSO -  $d_6$  ) ( ppm ) : 6 . 0 2 ( 1 H , m ) , 7 . 0 6 ( 2 H , b r s ) , 7 . 6 0 ( 1 H , d d , J = 8 . 0 , 8 . 8 \text{ Hz } ) , 8 . 0 4 ( 1 H , m ) , 8 . 1 0 - 8 . 1 9 ( 1 H , m ) , 8 . 3 0 ( 1 H , d d , J = 2 . 0 , 1 0 . 0 \text{ Hz } ) .

【 0 1 6 6 】

( 参考例 G - 2 ) [ 6 - ( 2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ ) ピリミジン - 4 - イル ] カルバミック アシド フェニル エステル

6 - ( 2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ ) ピリミジン - 4 - イルアミン ( 1 g ) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン ( 4 0 m l ) に溶解後、氷水浴冷却下にトリエチルアミン ( 1 . 6 7 m l ) とクロロギ酸フェニル ( 1 . 5 1 m l ) を加えた。反応液を室温に戻し、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル ( 2 0 0 m l ) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 1 0 0 m l ) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 1 0 0 m l ) 、水 ( 1 0 0 m l ) 、飽和食塩水 ( 1 0 0 m l ) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣にテトラヒドロフラン ( 4 0 m l ) を加えた後、氷水浴冷却攪拌下、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 4 m l ) を加えて 3 0 分間攪拌した。反応液を室温に戻し 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 ( 4 m l ) を加えた後、テトラヒドロフラン ( 1 0 0 m l ) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 5 0 m l ) で分配した。有機層を水 ( 5 0 m l ) 、飽和食塩水 ( 1 0 0 m l ) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより得られた残渣 ( 4 . 3 g ) に酢酸エチル ( 2 0 m l ) を加え、4 日間静置した。沈殿した固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 ( 3 9 9 m g , 2 6 . 9 % ) を淡黄色粉末として得た。

20

30

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( CDCl<sub>3</sub> ) ( ppm ) : 7 . 1 6 - 7 . 2 5 ( 2 H , m ) , 7 . 2 5 - 7 . 3 5 ( 1 H , m ) , 7 . 3 6 - 7 . 5 0 ( 3 H , m ) , 7 . 7 2 ( 1 H , m ) , 8 . 0 4 - 8 . 1 8 ( 2 H , m ) , 8 . 5 0 ( 1 H , m ) , 9 . 1 8 ( 1 H , b r s ) .

ESI - MS ( neg . ) ( m / z ) : 3 6 9 [ M - H ]<sup>-</sup>

【 0 1 6 7 】

( 参考例 G - 3 ) [ 6 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ ) ピリミジン - 4 - イル ] カルバミック アシド フェニル エステル

6 - ( 2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ ) ピリミジン - 4 - イル ] カルバミック アシド フェニル エステル ( 3 9 4 m g ) のテトラヒドロフラン ( 2 0 m l ) 溶液に 2 0 % 水酸化パラジウム炭素 ( 1 4 9 m g ) を加え、水素雰囲気下室温で 1 5 時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。溶媒を減圧留去することにより、粗生成物の表題化合物 ( 3 0 3 m g ) を白色固体として得た。

40

ESI - MS ( m / z ) : 3 4 1 [ M + H ]<sup>+</sup> , 3 6 3 [ M + Na ]<sup>+</sup>

【 0 1 6 8 】

( 参考例 G - 4 ) [ 6 - ( 2 - フルオロ - 4 - { [ 1 - ( 4 - フルオロフェニルカルバモイル ) シクロプロパンカルボニル ] アミノ } フェノキシ ) ピリミジン - 4 - イル ] カル

50

バミック アシド フェニル エステル

粗生成物の [ 6 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ ) ピリミジン - 4 - イル ] カルバミック アシド フェニル エステル ( 3 0 3 m g ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 m l ) に溶解させた。窒素雰囲気下、1 - ( 4 - フルオロフェニルカルバモイル ) シクロプロパンカルボキシリック アシド ( 4 9 7 m g )、トリエチルアミン ( 0 . 3 1 0 m l )、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ェート ( 9 8 4 m g ) を室温にて順次加えて 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 ; ヘプタン : 酢酸エチル = 2 : 3 ~ 1 : 1 ) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 ; ヘプタン : 酢酸エチル = 2 : 3 ~ 1 : 1 ) により再び精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより、表題化合物 ( 1 0 0 . 4 m g ) を白色粉末として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (  $\text{CDCl}_3$  ) ( ppm ) : 1 . 3 0 - 1 . 8 0 ( 4 H , m ) , 7 . 0 0 - 7 . 1 0 ( 2 H , m ) , 7 . 1 0 - 7 . 3 5 ( 5 H , m ) , 7 . 3 5 - 7 . 5 2 ( 4 H , m ) , 7 . 5 8 ( 1 H , s ) , 7 . 7 0 ( 1 H , dd , J = 1 . 6 , 1 2 . 0 \text{ Hz} ) , 8 . 3 8 ( 1 H , brs ) , 8 . 4 9 ( 1 H , s ) , 8 . 6 9 ( 1 H , brs ) , 9 . 5 7 ( 1 H , brs ) .

ESI - MS ( m / z ) : 5 6 8 [ M + Na ]  $^+$  .

20

【 0 1 6 9 】

( 実施例 3 3 ) N - ( 3 - Fluoro - 4 - { [ 6 - ( { [ methyl ( 1 - methyl piperidin - 4 - yl ) amino ] carbonyl } amino ) pyrimidin - 4 - yl ] oxy } phenyl ) - N' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1,1 - dicarboxamide

[ 6 - ( 2 - フルオロ - 4 - { [ 1 - ( 4 - フルオロフェニルカルバモイル ) シクロプロパンカルボニル ] アミノ } フェノキシ ) ピリミジン - 4 - イル ] カルバミック アシド フェニル エステル ( 4 0 m g ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 . 0 m l ) に溶解させた後、1 - メチル - 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジン ( 0 . 0 4 5 m l ) を加えて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル ( 5 0 m l ) と飽和塩化アンモニウム水溶液 ( 2 0 m l ) で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 ( 2 0 m l )、水 ( 2 0 m l )、飽和食塩水 ( 2 0 m l ) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( FUJI Silysia NH、溶出液 ; 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 9 5 : 5 ) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル ( 2 m l ) とヘキサン ( 4 m l ) を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 ( 3 3 . 7 m g、7 9 . 3 % ) を白色粉末として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (  $\text{CDCl}_3$  ) ( ppm ) : 1 . 5 0 - 1 . 7 5 ( 6 H , m ) , 1 . 7 5 - 1 . 9 0 ( 2 H , m ) , 2 . 0 6 - 2 . 1 7 ( 2 H , m ) , 2 . 3 0 ( 3 H , s ) , 2 . 9 2 ( 3 H , s ) , 2 . 9 6 ( 2 H , m ) , 4 . 1 0 - 4 . 2 5 ( 1 H , m ) , 7 . 0 5 ( 2 H , m ) , 7 . 1 2 - 7 . 2 4 ( 2 H , m ) , 7 . 3 1 ( 1 H , brs ) , 7 . 4 0 - 7 . 5 0 ( 2 H , m ) , 7 . 6 5 ( 1 H , m ) , 7 . 6 8 ( 1 H , dd , J = 2 . 0 , 1 2 . 0 \text{ Hz} ) , 8 . 3 4 ( 1 H , m ) , 8 . 4 9 ( 1 H , brs ) , 9 . 4 8 ( 1 H , brs ) .

40

ESI - MS ( m / z ) : 6 0 2 [ M + Na ]  $^+$  .

【 0 1 7 0 】

( 参考例 H - 1 ) ベンジル ( 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) カルバメート

1 - ( ベンジルオキシ ) - 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゼン ( 5 . 3 g ) をメタノール ( 1 0 0 m l ) - テトラヒドロフラン ( 1 0 0 m l ) に溶解させた。2 0 % 水酸化

50

パラジウム炭素 ( 2 . 8 1 g ) を加えた後、水素雰囲気下、室温にて8時間攪拌した。触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣 ( 3 . 0 6 g ) をアセトン ( 1 0 0 m l ) - 水 ( 5 0 m l ) に溶解させた。氷水浴冷却下に炭酸ナトリウム ( 2 . 0 2 g ) 、クロロギ酸ベンジル ( 3 . 4 3 m l ) を順次加えた。反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチルと飽和食塩水に分配した。分離した有機層を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 ; ヘプタン : 酢酸エチル = 2 : 1 ) により精製した。目的物分画を減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 ( 4 . 9 0 g 、 8 8 % ) を褐色固体として得た。

E S I - M S ( n e g . ) ( m / z ) : 2 7 8 [ M - H ] <sup>-</sup> .

10

【 0 1 7 1 】

( 参考例 H - 2 ) ベンジル [ 4 - ( 4 - クロロピリミジン - 6 - イルオキシ ) - 2 , 5 - ジフルオロフェニル ] カルバメート

ベンジル ( 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) カルバメート ( 4 . 9 0 g ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 0 m l ) に溶解させた後、4 , 6 - ジクロロピリミジン ( 2 . 6 1 g ) 、炭酸カリウム ( 3 . 6 3 g ) を室温にて加えて2時間攪拌した。反応液に水 ( 9 0 m l ) を加えて結晶を沈降させた。結晶をろ取し、水 ( 3 0 m l 、 6 回 ) で洗浄した。6 0 ° にて2日間温風乾燥することにより、表記化合物 ( 6 . 1 0 8 g 、 8 9 % ) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup> H - N M R S p e c t r u m ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) : 5 . 2 5 ( 2 H , s ) , 6 . 9 5 ( 1 H , b r s ) , 7 . 0 1 ( 1 H , m ) , 7 . 0 4 ( 1 H , d , J = 0 . 8 H z ) , 7 . 3 0 - 7 . 5 0 ( 5 H , m ) , 8 . 1 6 ( 1 H , m ) , 8 . 5 6 ( 1 H , d , J = 0 . 8 H z ) .

20

E S I - M S ( n e g . ) ( m / z ) : 3 9 0 [ M - H ] <sup>-</sup> .

【 0 1 7 2 】

( 参考例 H - 3 ) ベンジル [ 4 - ( 4 - アミノピリミジン - 6 - イルオキシ ) - 2 , 5 - ジフルオロフェニル ] カルバメート

ベンジル [ 4 - ( 4 - クロロピリミジン - 6 - イルオキシ ) - 2 , 5 - ジフルオロフェニル ] カルバメート ( 3 . 9 2 g ) と 2 M アンモニア - イソプロパノール ( 5 0 m l ) を封管中、1 2 0 ° にて2日間加熱した。反応液を室温まで冷却した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルと 1 0 % 重硫酸カリウム水溶液に分配した。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。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( F u j i S i l y s i a N H 、溶出液 ; ヘプタン : 酢酸エチル = 1 : 2 ) により精製した。目的物分画を減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 ( 5 6 1 m g 、 1 5 % ) を淡黄色結晶として得た。

30

<sup>1</sup> H - N M R S p e c t r u m ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) : 4 . 9 4 ( 2 H , b r ) , 5 . 2 3 ( 2 H , s ) , 5 . 9 7 ( 1 H , d , J = 0 . 8 H z ) , 6 . 9 1 ( 1 H , b r s ) , 6 . 9 9 ( 1 H , m ) , 7 . 3 0 - 7 . 5 0 ( 5 H , m ) , 8 . 1 0 ( 1 H , m ) , 8 . 2 4 ( 1 H , d , J = 0 . 8 H z ) .

40

E S I - M S ( m / z ) : 3 9 5 [ M + N a ] <sup>+</sup> .

【 0 1 7 3 】

( 参考例 H - 4 ) ベンジル [ 4 - ( 4 - アジドピリミジン - 6 - イルオキシ ) - 2 , 5 - ジフルオロフェニル ] カルバメート

ベンジル [ 4 - ( 4 - クロロピリミジン - 6 - イルオキシ ) - 2 , 5 - ジフルオロフェニル ] カルバメート ( 1 . 9 6 g ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 0 m l ) に溶解させた。アジ化ナトリウム ( 6 5 0 m g ) を加えて6 0 ° にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。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。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 ; ヘプタン : 酢酸エチル = 3 : 1 ) により精製した。目的

50

物分画を減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (685 mg、34%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 5.24 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.93 (1H, br s), 6.99 (1H, dd, J = 7.2, 10.0 Hz), 7.30 - 7.50 (5H, m), 8.13 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 0.8 Hz).

【0174】

(参考例 H - 5) 4 - アミノ - 6 - (4 - アミノ - 2, 5 - ジフルオロフェノキシ)ピリミジン

【0175】

製造法 - 1

窒素気流下に 4 - アミノ - 2, 5 - ジフルオロフェノール (2.15 g) をジメチルスルホキシド (12.5 ml) に溶解させた。室温にて tert - ブトキシカリウム (1.66 g) を加えて 5 分間攪拌した。これに 4 - アミノ - 6 - クロロピリミジン (1.55 g) を加えた後、窒素気流下、100 で 18.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) に分配した。有機層を 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml、3 回)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:2) により精製した。目的物分画を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (271 mg、9.5%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 3.76 (2H, br), 4.97 (2H, br), 5.94 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.0, 11.2 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 7.2, 11.2 Hz), 8.26 (1H, d, J = 0.8 Hz).

ESI - MS (m/z): 239 [M + H]<sup>+</sup>.

【0176】

製造法 - 2

ベンジル [4 - (4 - アミノピリミジン - 6 - イルオキシ) - 2, 5 - ジフルオロフェニル]カルバメート (561 mg) をメタノール (30 ml) に溶解させた。10%パラジウム炭素 (321 mg) を加えた後、水素雰囲気下で 4 時間攪拌した。触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (360 mg、定量的) を淡黄色粉末として得た。

【0177】

製造法 - 3

ベンジル [4 - (4 - アジドピリミジン - 6 - イルオキシ) - 2, 5 - ジフルオロフェニル]カルバメート (684 mg) をメタノール (20 ml) - テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させた。10%パラジウム炭素 (366 mg) を加えた後、水素雰囲気下で 5 時間攪拌した。触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (373 mg、91%) を淡黄色粉末として得た。

【0178】

(参考例 H - 6) N - {4 - [(4 - アミノピリミジン - 6 - イル)オキシ] - 2, 5 - ジフルオロフェニル} - N' - (4 - フルオロフェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキシアミド

窒素雰囲気下、1 - (4 - フルオロフェニルアミノカルボニル)シクロプロパンカルボキシル酸 (378 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に室温にてトリエチルアミン (0.236 ml)、HATU (644 mg) を加えた後、30 分間攪拌した。この反応液に 4 - アミノ - 6 - (4 - アミノ - 2, 5 - ジフルオロフェノキシ)ピリミジン (270 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml) を加えて 6 時間攪拌した。トリエチルアミン (0.079 ml)、HATU (215 mg) を追加して

10

20

30

40

50

一晚攪拌した。反応液に酢酸エチル (20 ml) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えて分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml、2 回)、飽和食塩水 (10 ml) で順次分配し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル = 1 : 2 ~ 1 : 4) により精製した。目的物分画を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥して表記化合物 (199 mg、40%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) : 1.60 - 1.80 (4 H, m), 4.99 (2 H, br), 6.00 (1 H, s), 7.00 - 7.50 (5 H, m), 8.24 (1 H, s), 8.26 (1 H, m), 8.59 (1 H, brs), 9.54 (1 H, brs).

ESI-MS (m/z) : 466 [M+Na]<sup>+</sup>.

【0179】

(実施例 97) N - { 2 , 5 - Difluoro - 4 - [ ( 4 - { [ ( 3 - hydroxyazetidino - 1 - yl ) carbonyl ] amino } pyrimidin - 6 - yl ) oxy ] phenyl } - N' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide

窒素雰囲気下、N - { 4 - [ ( 4 - アミノピリミジン - 6 - イル ) オキシ ] - 2 , 5 - ジフルオロフェニル } - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキシアミド (100 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解させた後、室温でトリエチルアミン (0.080 ml)、クロロギ酸フェニル (0.070 ml) を順次滴下し、10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を分離し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣を N , N - ジメチルホルムアミド (2.5 ml) に溶解させた。3 - ヒドロキシアゼチジン 塩酸塩 (150 mg)、トリエチルアミン (0.250 ml) を室温にて加えて、63 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 95 : 5) で精製した。目的物粗画分を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；酢酸エチル) で再度精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル : ヘプタン = 1 : 2 を加えて固体を沈降させた。固体をろ取り、通気乾燥して白色粉末として目的物 (57.3 mg、47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) : 1.60 - 1.80 (4 H, m), 2.27 (1 H, m), 4.00 (2 H, m), 4.37 (2 H, m), 4.75 (1 H, m), 6.90 - 7.10 (4 H, m), 7.40 - 7.55 (2 H, m), 7.66 (1 H, s), 8.28 (1 H, dd, J = 7.2, 12.0 Hz), 8.34 (1 H, s), 8.66 (1 H, brs), 9.50 (1 H, brs).

ESI-MS (m/z) : 565 [M+Na]<sup>+</sup>.

【0180】

(実施例 99) N - ( 2 , 5 - Difluoro - 4 - { [ 4 - ( { [ 3 - ( hydroxymethyl ) azetidino - 1 - yl ] carbonyl } amino ) pyrimidin - 6 - yl ] oxy } phenyl ) - N' - ( 4 - fluorophenyl ) cyclopropane - 1 , 1 - dicarboxamide

窒素雰囲気下、N - { 4 - [ ( 4 - アミノピリミジン - 6 - イル ) オキシ ] - 2 , 5 - ジフルオロフェニル } - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキシアミド (100 mg) をテトラヒドロフラン (7.5 ml) に溶解させた後、室温でトリエチルアミン (0.180 ml)、クロロギ酸フェニル (0.150 ml) を加え、50 分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて攪拌した。有機層を分離し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶

10

20

30

40

50

媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)に溶解させた。トリエチルアミン(0.400ml)、3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン 塩酸塩(280mg)を室温にて加えて、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にtert-ブチルメチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を析出させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物(15.6mg、12%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1.60-1.80(4H, m), 2.83(1H, m), 3.82(2H, d, J=6.0Hz), 3.93(2H, m), 4.16(2H, m), 6.90-7.15(4H, m), 7.40-7.55(2H, m), 7.66(1H, s), 8.22(1H, dd, J=7.2, 12.0Hz), 8.33(1H, s), 8.73(1H, brs), 9.60(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 579[M+Na]<sup>+</sup>.

【0181】

(実施例100) N-(2,5-Difluoro-4-{[4-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyrimidin-6-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(4-アミノピリミジン-6-イル)オキシ]-2,5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(100mg)をテトラヒドロフラン(7.5ml)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0.180ml)、クロロギ酸フェニル(0.150ml)を加え、50分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて攪拌した。有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)に溶解させた。

1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン(0.330ml)を室温にて加えて、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にtert-ブチルメチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を析出させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物(19.5mg、14%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1.60-1.80(8H, m), 2.20-2.60(2H, m), 2.96(3H, s), 3.00-3.30(2H, m), 3.22(3H, s), 4.33(1H, m), 6.90-7.15(4H, m), 7.40-7.55(2H, m), 7.66(1H, s), 8.27(1H, dd, J=7.2, 12.0Hz), 8.35(1H, s), 8.62(1H, brs), 9.53(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 620[M+Na]<sup>+</sup>.

【0182】

(実施例101) N-(2,5-Difluoro-4-{[4-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyrimidin-6-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

10

20

30

40

50

窒素雰囲気下、N - { 4 - [ ( 4 - アミノピリミジン - 6 - イル ) オキシ ] - 2 , 5 - ジフルオロフェニル } - N ' - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキシアミド ( 1 0 0 m g ) をテトラヒドロフラン ( 5 m l ) に溶解させた後、室温で N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 1 0 0 m l ) 、クロロギ酸フェニル ( 0 . 0 7 0 m l ) を順次滴下し、15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣を N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 . 5 m l ) に溶解させた。1 - メチル - 4 - ( ピペリジン - 4 - イル ) ピペラジン ( 2 5 0 m g ) を室温にて加えて、25時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( F u j i S i l y s i a N H 、溶出液 ; 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 9 5 : 5 ) で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル : ヘプタン = 1 : 2 を加えて固体を沈降させた。固体をろ取り、通気乾燥して白色粉末として目的物 ( 9 3 . 4 m g 、 6 3 % ) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( CDCl<sub>3</sub> ) ( ppm ) : 1 . 4 5 - 1 . 6 0 ( 2 H , m ) , 1 . 6 6 - 1 . 7 6 ( 4 H , m ) , 1 . 9 0 - 1 . 9 8 ( 2 H , m ) , 2 . 3 4 ( 3 H , s ) , 2 . 4 2 - 2 . 7 2 ( 9 H , m ) , 2 . 9 5 ( 2 H , m ) , 4 . 1 2 ( 2 H , m ) , 7 . 0 0 - 7 . 1 0 ( 3 H , m ) , 7 . 3 8 ( 1 H , b r s ) , 7 . 4 4 - 7 . 5 5 ( 2 H , m ) , 7 . 6 2 ( 1 H , s ) , 8 . 2 7 ( 1 H , d d , J = 6 . 8 , 1 2 . 0 H z ) , 8 . 3 3 ( 1 H , s ) , 8 . 6 7 ( 1 H , b r s ) , 9 . 4 7 ( 1 H , b r s ) .

20

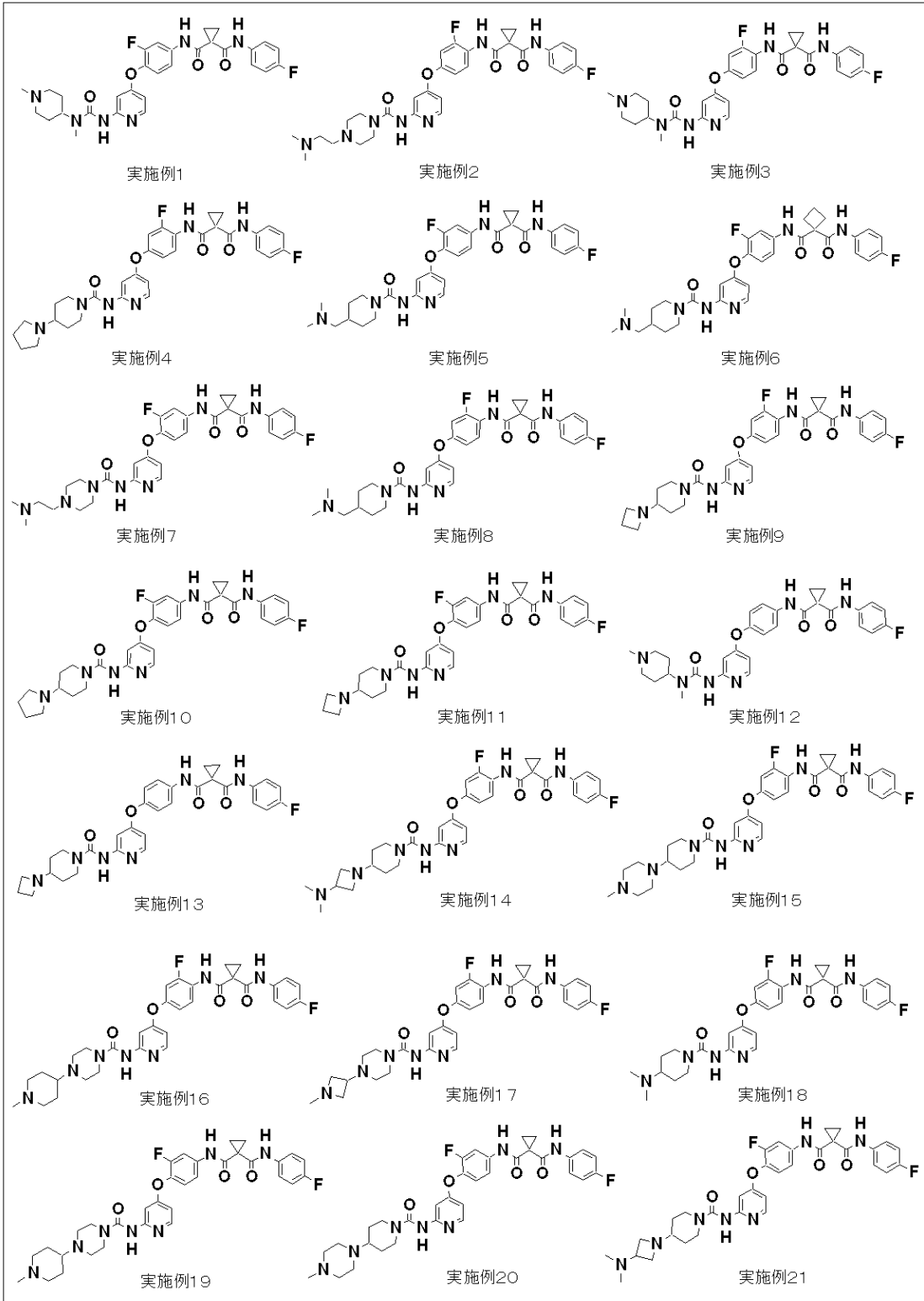
ESI - MS ( m / z ) : 6 5 3 [ M + H ]<sup>+</sup> .

【 0 1 8 3 】

上記実施例と同様の反応を行うことにより、他の化合物も合成した。上記実施例を含め合成した化合物の構造式を表 1 ~ 6 に示す。

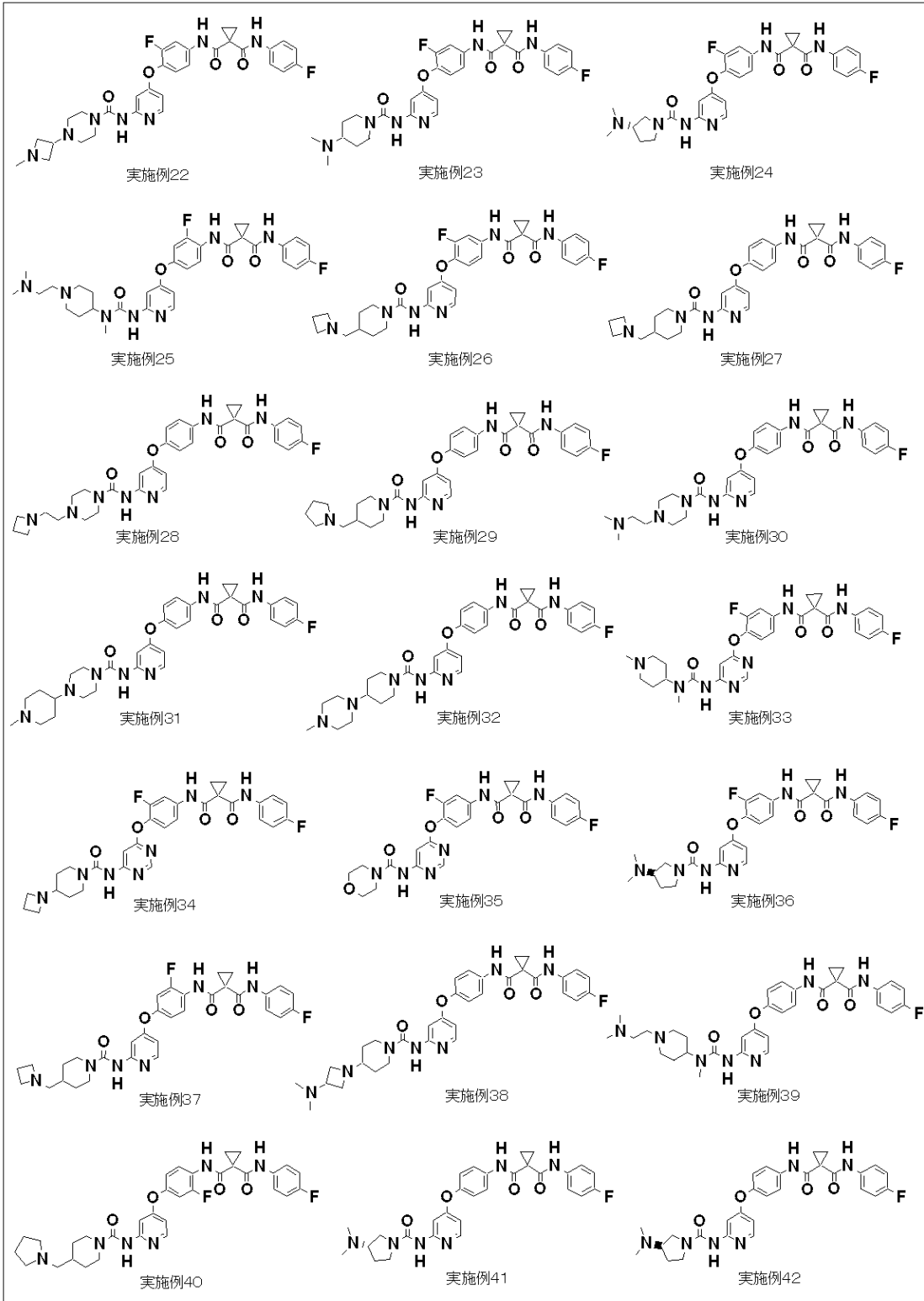
【 0 1 8 4 】

【表 1】



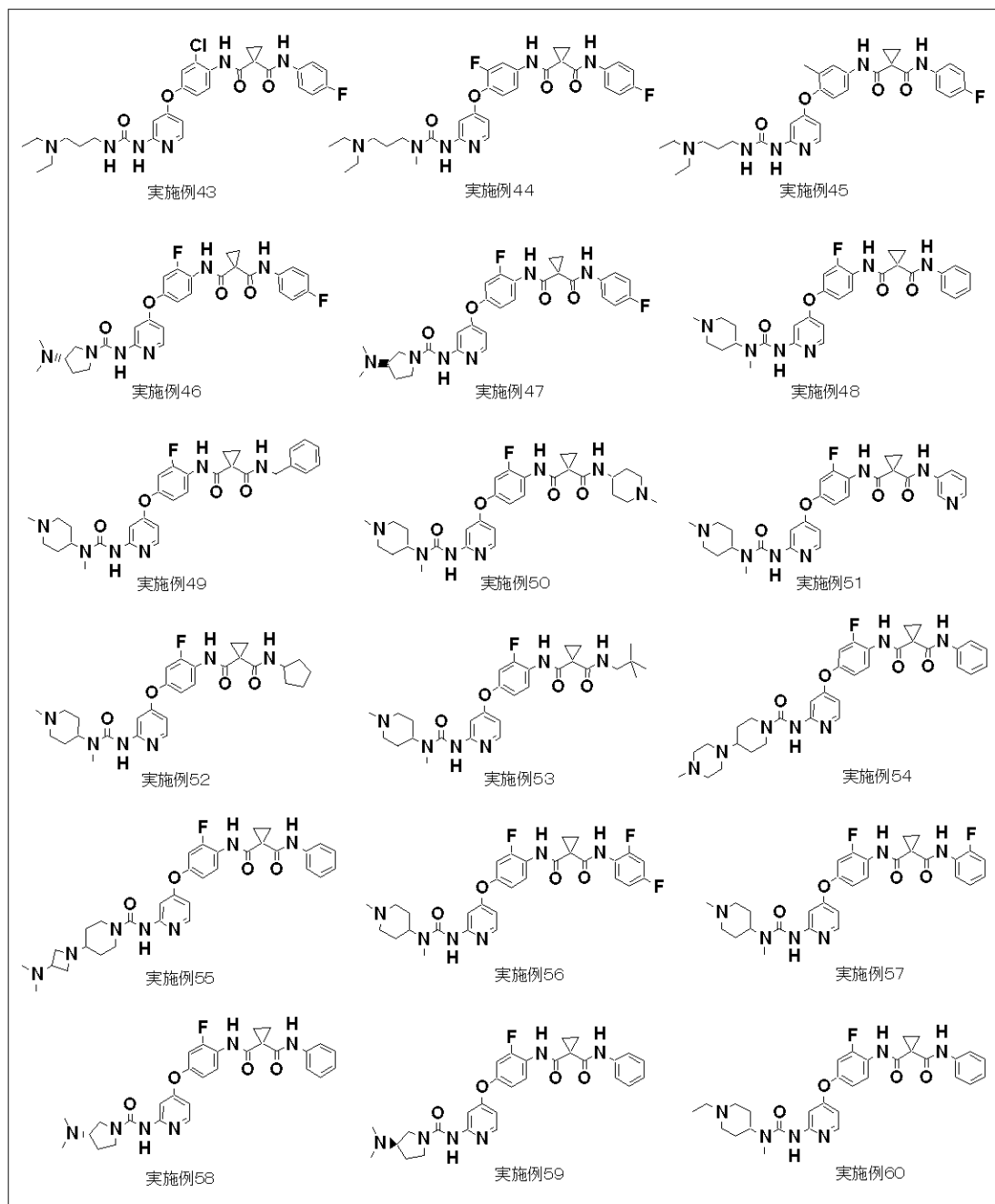
【 0 1 8 5 】

【表 2】



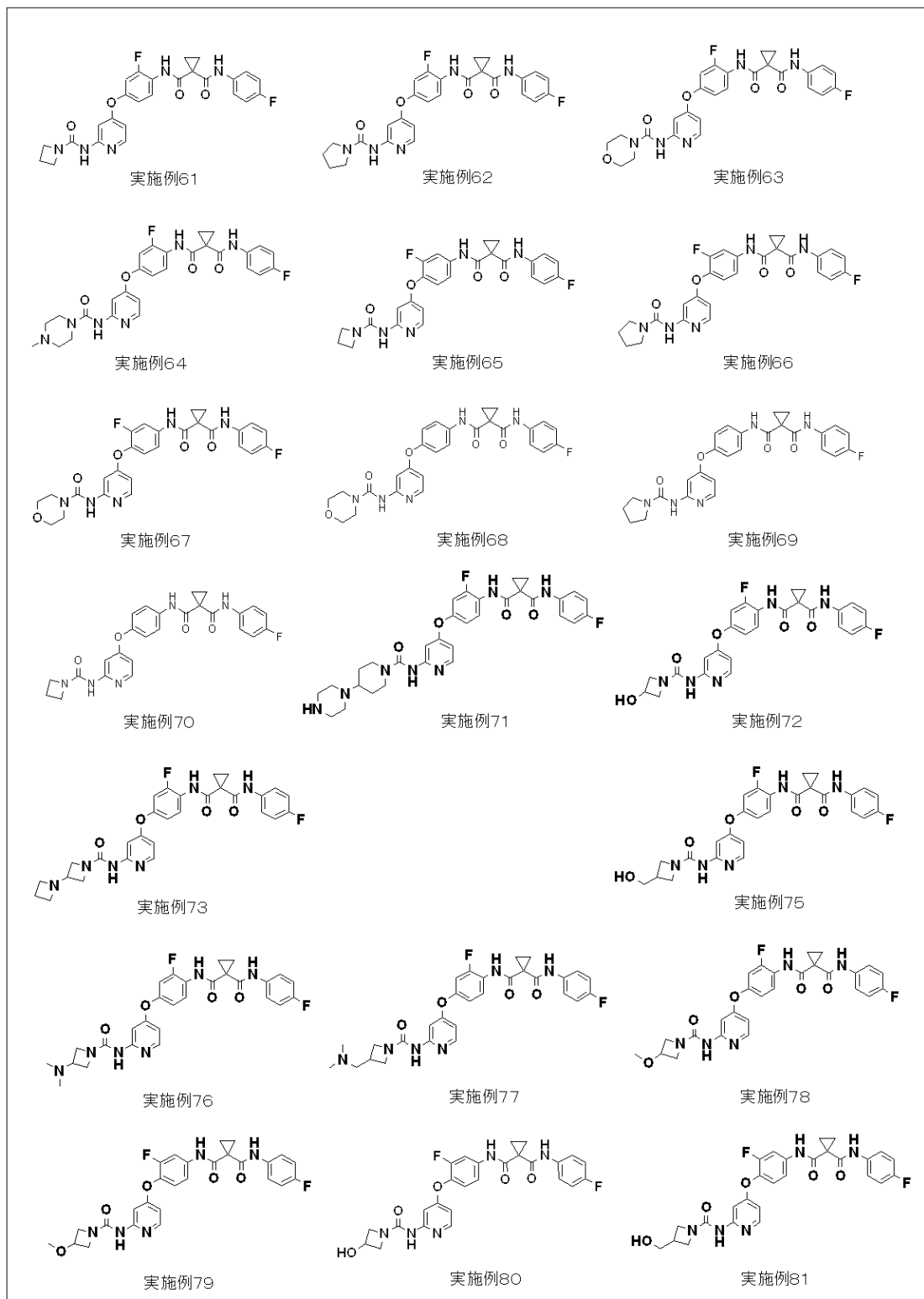
【 0 1 8 6 】

【表 3】

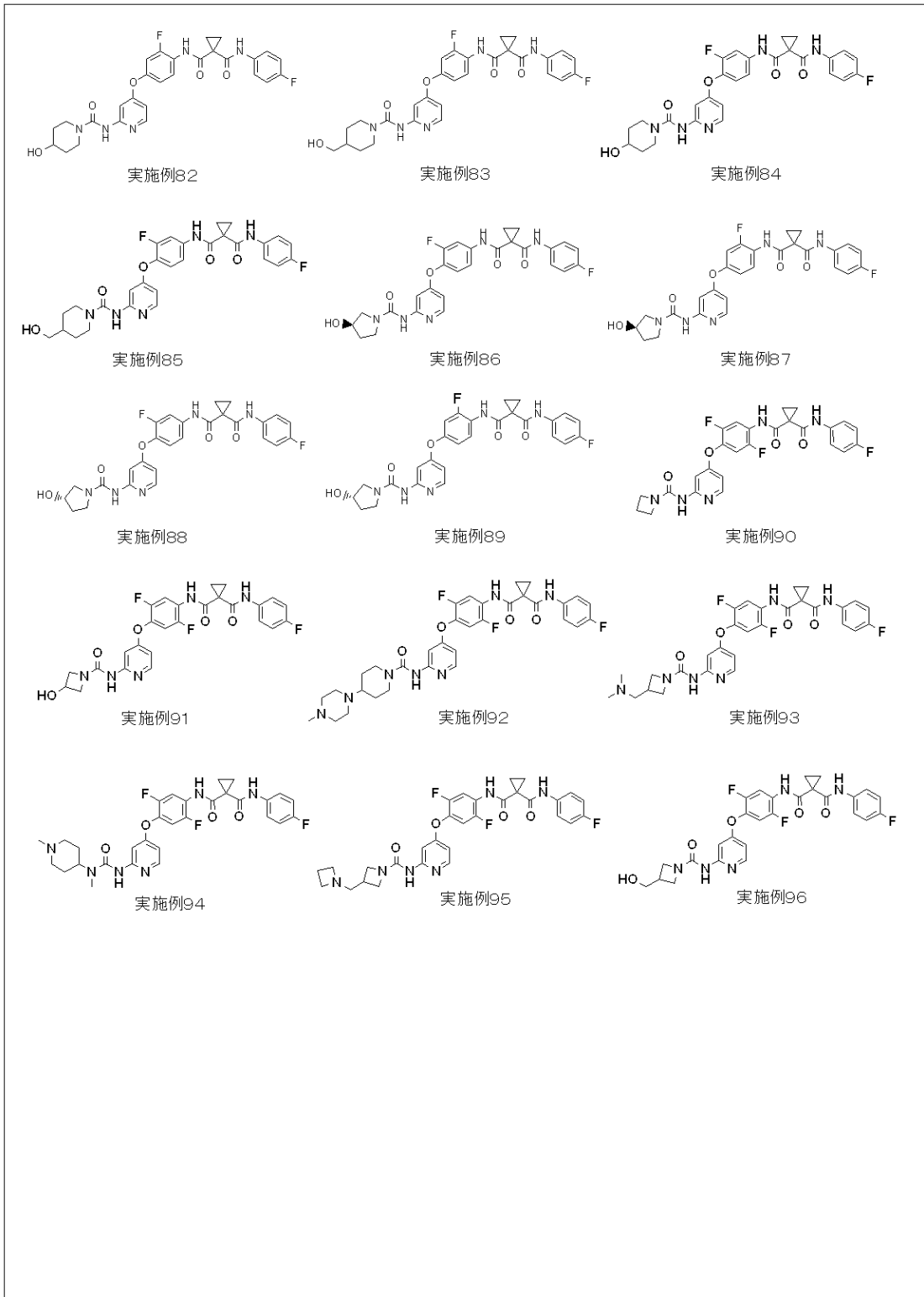


【 0 1 8 7 】

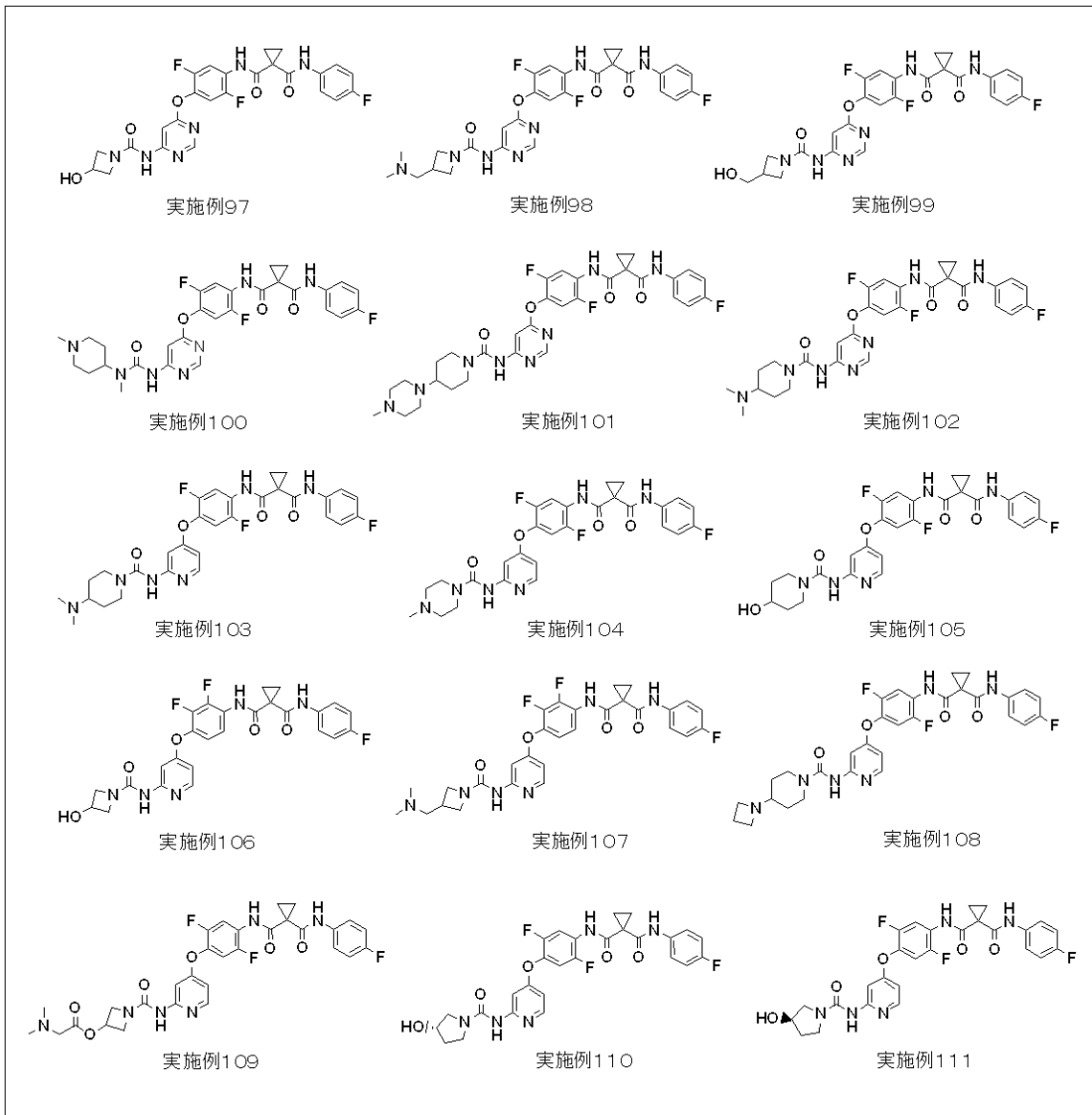
【表 4】



【表 5】



【表 6】



## 【 0 1 9 0 】

## [ 薬理試験例 ]

本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体の生化学的活性および医薬としての作用効果（肝細胞増殖因子受容体阻害活性）は、以下の方法に従い評価した。

なお、以下の薬理試験例で使用される略号または用語の一覧を下記に示す。

< 略号一覧 >

HGFR (Hepatocyte growth factor receptor、肝細胞増殖因子受容体)

DNA (Deoxyribonucleic acid、デオキシリボ核酸)

PCR (Polymerase chain reaction)

FBS (Fetal bovine serum、ウシ胎児血清)

PBS (Phosphate buffered saline、リン酸緩衝生理食塩水)

Tris (Tris (hydroxymethyl) aminomethane、トリス (緩衝液))

PMSF (Phenylmethylsulfonyl fluoride、フェニルメチルスルホニルフルオライド)

NP-40 (Nonidet P-40、ノニデットP-40)

EGTA (O, O - Bis (2 - aminoethyleneglycol) - N, N,

N', N' - Tetraacetic acid、グリコールエーテルジアミン四酢酸)  
 SDS (Sodium Dodecyl sulfate、ドデシル硫酸ナトリウム)  
 BSA (Bovine Serum Albumin、牛血清アルブミン)  
 Hepes (N - [2 - Hydroxyethyl] piperazine - N' - [2 - ethanesulfonic acid]、ヘペス(緩衝液))  
 ATP (Adenosine 5' - Triphosphate、アデノシン5' - トリリン酸)  
 EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid、エチレンジアミン四酢酸)  
 HTRF (Homogenous Time - Resolved Fluorescence、時間分解蛍光) 10  
 HRP (Horseradish peroxidase、ホースラディッシュ ペルオキシダーゼ)  
 ELISA (Enzyme - linked immunosorbent assay、酵素免疫抗体法)  
 HGF (Hepatocyte growth factor、肝細胞増殖因子)  
 HBSS (Hank' S Balanced Salt Solution、ハンクス平衡塩)  
 MTT (3 - [4, 5 - Dimethylthiazol - 2yl] - 2, 5 - diphenyltetrazolium bromide; Thiazolyl blue) 20  
 EGM - 2 (Endothelial Cell Growth Medium - 2)  
 FISH (Fluorescence in situ hybridization)  
 BAC (Bacterial Artificial Chromosome)  
 ssDNA (salmon sperm DNA)  
 RNase (Ribonuclease)  
 【0191】

#### 薬理試験例1：HGFRチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用

##### 1. HGFRチロシンキナーゼのクローニングおよび組換えバキュロウイルス溶液の調製

HGFR (Genbank 取得番号 J02958) の細胞質ドメインは、リジン974 から始まり、かつ終止コドンを含む1.3 kbのDNAフラグメントであり、Parkら (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 84(18)、6379 - 6383、1987) により記載されている。このDNAフラグメントを、human placental cDNA library (クロンテック社より購入) から、2種類のプライマー (配列番号1: 5' - CCGGCCGGATCCAAAAGAGAAAGCAAATTA - 3' および配列番号2: 5' - TTAATTCTGCAGCTATGATGTCTCCAGAAAGGA - 3'、インビトロジェン社より購入) によりPCR法 (Takara Ex Taq<sup>TM</sup> Kit、Takaraより購入) を用いて単離した。このDNAフラグメントをバキュロウイルストランスプレースベクター (pFast Bac<sup>TM</sup> - HT (GIBCO BRL社より購入)) にクローニングし、組み換え構築物を得た。これを昆虫細胞 (Spodoptera frugiperda 9 (Sf9)) にトランスフェクトし、HGFR組み換えバキュロウイルス溶液を調製した (組み換えバキュロウイルスの調製は、標準テキスト (Bac - to - Bac Baculovirus Expression System (GIBCO BRL社) に見出される)。 40

##### 【0192】

##### 2. HGFRチロシンキナーゼの発現および精製

2% FBSを含むSF - 900 II培地 (インビトロジェン社より購入) に懸濁したSf9細胞 (3 x 10<sup>8</sup> 個) に、上述したHGFR組み換えバキュロウイルス溶液 (4 ml) を加えて、27℃で48時間振蕩培養した。このHGFR組み換えバキュロウイルス感染細胞を4℃にて1000 rpmで5分間遠心して、上清を取り除いた。沈殿した感染細胞を80 mlの氷冷したPBSに懸濁し、4℃にて1000 rpmで5分間遠心して、上

清を取り除いた。沈殿した感染細胞を40mlの氷冷したLysis Buffer (50mM Tris-HCl (pH 8.5)、5mM 2-メルカプトエタノール、100mM KCl、1mM PMSF、1% (v/v) NP-40) に懸濁した。この懸濁液を4にて12000rpmで30分間遠心して、上清を得た。

この上清を30mlのBuffer A (20mM Tris-HCl (pH 8.5)、5mM 2-メルカプトエタノール、500mM KCl、20mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール) で平衡化したNi-NTAアガロースカラム (3ml、キアゲン社より購入) に加えた。このカラムを30mlのBuffer A、6mlのBuffer B (20mM Tris-HCl (pH 8.5)、5mM 2-メルカプトエタノール、1M KCl、10% (v/v) グリセロール)、6mlのBuffer Aで順次洗浄した。次いで、これに、6mlのBuffer C (20mM Tris-HCl (pH 8.5)、5mM 2-メルカプトエタノール、100mM KCl、100mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール) を加えて溶出液を得た。この溶出液を透析膜 (Spectrum Laboratories社より購入) に入れ、1リットルの透析バッファー (20mM Tris-HCl (pH 7.5)、10% (v/v) グリセロール、1mM ジチオスレイトール、0.1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、0.1mM EGTA) で4にて一晩中透析した後、使用するまで-80に保存した。透析後の溶出液の一部をSDS電気泳動に供し、クマジーブリリアントブルー染色において分子量約60kDaに検出されるリコンビナント蛋白質 (His6-HGFR、N末にヒスチジン6個を融合させたHGFRの細胞質ドメイン) を、BSA (Sigma社より購入) を標準物質として蛋白を定量した。

10

20

【0193】

### 3. HGFRチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用の測定

96ウェル丸底プレート (NUNC社より購入、製品番号163320) の各ウェルに、10μlのキナーゼ反応液 (200mM Hepes (pH 7.4)、80mM MgCl<sub>2</sub>、16mM MnCl<sub>2</sub>、2mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>)、250ngのビオチン結合ポリ (Glu4:Tyr1) (biotin-poly (GT)、日本シェーリング社より購入) (蒸留水で15倍希釈したものを6μl)、30ngのHis6-HGFR (0.4% BSA溶液で60倍希釈したものを10μl) およびジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質 (0.1% BSAで100倍希釈したものを4μl) を加えて、全量を30μlにした。そこに、蒸留水で希釈した4μM ATP (Sigma社より購入) を10μl加えて、30で10分間インキュベーションした後、10μlの500mM EDTA (pH 8.0) (和光純薬工業より購入) を加えてキナーゼ反応溶液を得た。

30

チロシンリン酸化biotin-poly (GT) の検出は、Homogenous Time-Resolved Fluorescence (HTRF) 法を用いた (Analytical Biochemistry、269、94-104、1999)。すなわち、20μlの上記キナーゼ反応溶液および30μlの希釈溶液 (50mM Hepes (pH 7.4)、20mM MgCl<sub>2</sub>、4mM MnCl<sub>2</sub>、0.5mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、0.1% BSA、100mM EDTA) を96ウェル黒色ハーフプレート (COSTAR社より購入、製品番号3694) の各ウェルに加えた。各ウェルにユーロピウムクリプテートをラベルした抗ホスホチロシン抗体 (Eu (K) - PY20、日本シェーリング社より購入) 7.5ng (20mM Hepes (pH 7.0)、0.5M KF、0.1% BSAで250倍希釈したものを25μl) およびXL665をラベルしたストレプトアビジン (XL665-SA、日本シェーリング社より購入) 250ng (20mM Hepes (pH 7.0)、0.5M KF、0.1% BSAで62.5倍希釈したものを25μl) を加えて、直ちにディスカバリーHTRFマイクロプレートアナライザー (パッカー社製) で、各ウェルの励起波長337nmで照射した時の665nmおよび620nmの蛍光強度を測定した。Biotin-poly (GT) のチロシンリン酸化率は、日本シェーリング社のHTRF標準実験法テキストに記載されているdelta F %値を用いて算出した。すなわち、被験物質を加えずHis6-HGFRを加え

40

50

たウェルの  $\Delta F\%$  値を 100%、被験物質および His6-HGFR を加えていないウェルの  $\Delta F\%$  値を 0% として、被験物質を加えた各ウェルの  $\Delta F\%$  値の比率 (%) を求めた。この比率 (%) により HGFR キナーゼ活性を 50% 阻害するのに必要な被験物質の濃度 ( $IC_{50}$ ) を算出し、表 7 に示した。

【0194】

【表 7】

実施例番号	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )	実施例番号	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )	実施例番号	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
1	0.066	41	0.044	83	0.017
2	0.055	42	0.057	84	0.009
3	0.039	43	0.18	85	0.015
4	0.045	44	0.091	86	0.012
5	0.06	45	0.24	87	0.009
6	0.64	46	0.064	88	0.016
7	0.051	47	0.083	89	0.013
8	0.048	48	0.063	90	0.012
9	0.053	49	0.18	91	0.004
10	0.054	51	0.25	92	0.047
11	0.046	52	0.16	93	0.042
12	0.037	53	0.27	94	0.049
13	0.055	54	0.064	95	0.05
14	0.06	55	0.12	96	0.017
15	0.053	56	0.11	97	0.021
16	0.064	57	0.18	98	0.067
17	0.048	58	0.085	99	0.033
18	0.053	59	0.075	100	0.085
19	0.061	60	0.082	101	0.072
20	0.059	61	0.015	102	0.072
21	0.062	62	0.02	103	0.057
22	0.05	63	0.014	104	0.071
23	0.045	64	0.058	105	0.015
24	0.048	65	0.015	106	0.016
25	0.085	66	0.02	107	0.061
26	0.058	67	0.017		
27	0.059	68	0.023		
28	0.072	69	0.031		
29	0.063	70	0.019		
30	0.044	71	0.121		
31	0.062	72	0.01		
32	0.05	73	0.105		
33	0.026	75	0.01		
34	0.073	76	0.045		
35	0.029	77	0.058		
36	0.046	78	0.014		
37	0.053	79	0.014		
38	0.052	80	0.018		
39	0.1	81	0.019		
40	0.055	82	0.016		

【0195】

#### 薬理試験例 2：癌細胞株の HGFR リン酸化および HGFR 発現解析

##### 1. 細胞抽出液の調製

MKN-45 (ヒト胃癌細胞) は JCRB、MKN-74 (ヒト胃癌細胞) は免疫生物研究所、SNU-1 (ヒト胃癌細胞) および SNU-5 (ヒト胃癌細胞) は ATCC から購入した。EBC-1 (ヒト肺癌細胞) はヒューマンサイエンス財団、A549 (ヒト肺癌細胞) は大日本製薬から購入した。

それぞれの細胞を、10% FBS を含む RPMI 1640 培地 (Sigma 社より購入

を加えたフラスコ (FALCON社より購入、製品番号353136) で、5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37 ) で培養した。細胞が subconfluent の状態になった時に、各フラスコから上清を取り除き、各フラスコを PBS で2回洗浄し、そこへ可溶性緩衝液 (50 mM Hepes (pH 7.4)、150 mM NaCl、10% (v/v) グリセロール、1% Triton X-100、1.5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EDTA (pH 8.0)、100 mM NaF、1 mM PMSF、10 μg/ml Aprotinin、50 μg/ml Leupeptin、1 μg/ml Pepstatin A、1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>) を1 ml 加えた。この溶液を含む細胞をスクレイパーで回収し、4、15分、15,000 rpm にて処理し、上清に SDS buffer を加えた後に94、5分処理を行なうことで、タンパク質を可溶化させ、それを細胞抽出液として2 μg/μl に調製した。

10

【0196】

## 2. 電気泳動およびウェスタンブロッティング

前記細胞抽出液 10 μg/5 μl を4-20% gradient polyacrylamide gel (第一化学薬品株式会社より購入) で電気泳動を行なった。泳動後、常法に従い、PVDF膜 (Amersham pharmacia biotech社より購入) にトランスファーした。そして、トランスファーしたメンブレンについて、一次抗体として抗リン酸化 c-Met 抗体 (Phospho-Met (Tyr 1234/1235) Antibody、Cell Signaling社より購入、製品番号3126)、抗リン酸化 c-Met 抗体 (Phospho-Met (Tyr 1349) Antibody、Cell Signaling社より購入、製品番号3121)、抗 c-Met 抗体 (Met (C-12)、Santa Cruz社より購入、製品番号 sc-10) または抗 -アクチン抗体 (MONOCLONAL ANTI - ACTIN CLONE AC-15、Sigma社より購入、製品番号 A-5441)、二次抗体として horseradish peroxidase 標識抗ウサギ IgG 抗体 (anti-rabbit IgG、HRP-linked Antibody、Cell Signaling社より購入、製品番号7074) または horseradish peroxidase 標識抗マウス IgG 抗体 (anti-rabbit IgG、HRP-linked Antibody、Cell Signaling社より購入、製品番号7076) を用いてイムノプロットを行なった。メンブレンを洗浄後、Super Signal (PIERCE社より購入) で発色させた。

20

30

各細胞株の HGFR 自己リン酸化および HGFR のウェスタンブロッティング結果を図1に示した。図1から明らかなように、MKN-45、SNU-5 及び EBC-1 では、HGFR が強く発現しており、HGFR のリン酸化も認められた。一方、MKN-74、SNU-1 及び A549 では HGFR は弱く発現しており、HGFR のリン酸化は認められなかった。

【0197】

## 薬理試験例3：癌細胞株の FISH 法による HGFR 遺伝子増幅解析

### 1. プローブの作成

HS BAC CLONE - CITB LIB Clone ID 13N12 はインビトロジェン社より購入した (製品番号96012)。プラスミドの精製は HiSpeed Plasmid Maxi Kit (QIAGEN GmbH から購入、製品番号12662) のプロトコールに従って行った。プラスミドを制限酵素 Not1 により切断し、0.7% アガロースゲルで電気泳動をおこなった。0.5% エチジウムブロマイド溶液に電気泳動をおこなったアガロースゲルを浸した。トランスイルミネーターを用いて、CTB-13N12 断片をゲルより切り出した。アガロースゲルからの抽出は QIAEX II Gel Extraction Kit (QIAGEN GmbH から購入、製品番号20021) のプロトコールに従って行った。13N12 断片は DIG-NICK TRANSLATION MIX (Roche Applied Science から購入、製品番号1745816) のプロトコールに従い DIG 標識を行った。DIG 標識し

40

50

たサンプルに *ssDNA* (インビトロジェンから購入、製品番号 15632011) および *HUMAN COT-1 DNA* (インビトロジェンから購入、製品番号 15279-011) を加えた。エタノール沈殿させ風乾させたサンプルを *mRNA In Situ Hybridization Solution* (Dako Cytomation から購入、製品番号 S3304) に溶解した。これを *HGFR* のプローブとして用いた。

【0198】

## 2. 細胞塗抹標本の作製

細胞  $2 \times 10^6$  個を、ディッシュ (FALCON から購入、製品番号 353004) に撒いて一晚 37 °C、CO<sub>2</sub> インキュベーターで、10% FBS を含む RPMI 1640 培地 (Sigma 社より購入) で培養した。デメコルシン溶液 (和光純薬から購入、製品番号 045-18761) を終濃度 0.1 μg/mL になるように加え、さらに 8 時間培養した。上清を除き、PBS で洗浄し、0.05% TRYP SIN - EDTA を加えて細胞を剥がし、培地を加え、良く懸濁した。細胞懸濁液を遠心し、上清を除去し、細胞沈殿を PBS で再懸濁し、遠心処理を行い、上清を除去した。細胞沈殿を 0.005 M 塩化カリウム溶液 10 mL で懸濁し、室温で 20 分間静置した。カレノア固定液 (メタノール : 酢酸 = 3 : 1 で混合) を 2 mL 加え、遠心処理を行い、上清を除去した。細胞沈殿をカレノア固定液 10 mL で懸濁し、室温で 30 分間静置した。遠心処理を行い、上清を除去した。細胞沈殿をカレノア固定液 10 mL で 2 回洗浄した。細胞沈殿を 0.2 mL のカレノア固定液で懸濁し、0.1 mL の細胞懸濁液をスライドガラス (MATSUMI から購入、製品番号 S9411) に滴下し、室温で一晩乾燥させた。これを細胞塗抹標本として用いた。

【0199】

## 3. FISH 法による HGFR 遺伝子増幅の解析

細胞塗抹標本を 60 °C のヒートブロックに 2 時間のせ、乾燥させた。2 × SSC 溶液に RNase A (ナカライテスクから購入、製品番号 30141-14) を終濃度 100 μg/mL になるように加え 37 °C に保温した。標本をこの溶液に浸し、37 °C で 1 時間反応させた。標本を 2 × SSC で 3 分間ずつ 3 回洗浄した。さらに 70% エタノール、85% エタノール、100% エタノールの順番で脱水操作を行い、標本を乾燥させた。10 mM 塩酸溶液に終濃度 0.01% (w/v) になるようにペプシンを溶解し、37 °C で保温した。この溶液に標本を浸し、37 °C で 10 分間反応させた。標本を 3 分間 PBS 溶液で 2 回洗浄し、1% パラホルムアルデヒドを混合した PBS 溶液で 10 分間反応させ、標本を 3 分間 PBS 溶液で 2 回洗浄した。この標本を 70% エタノール、85% エタノール、100% エタノールの順番で脱水操作を行い、乾燥させた。乾燥させた標本に HGFR のプローブを 3 μL、および Chromosome 7 alphasetellite probe (Qbiogene 社から購入、製品番号 PSAT0007-R5) を 2 μL のせ、18 mm × 18 mm のカバーガラスで封入し、ラバーセメントでカバーガラス周囲を覆い、カバーガラスを固定した。80 °C に保温したヒートブロックに標本をのせ、5 分間熱処理を行った。標本を湿潤箱に入れ、37 °C で 16 時間インキュベートした。サンプルを取り出し、ラバーセメントを剥がした。50% ホルムアミド / 2 × SSC 溶液に 45 °C で 5 分間、溶液を変えながら 3 回洗浄した。標本をさらに 2 × SSC 溶液で 3 回洗浄し、標本を Fluorescent Antibody Enhancer Set for DIG Detection (Roche Applied Science から購入、製品番号 11768506910) のプロトコールに従って HGFR のプローブの蛍光標識を行った。DAPI で核染色を行い、18 mm × 18 mm のカバーガラスで封入した。サンプルは Axiovert 200 M 正立顕微鏡 (Zeiss) を用いて検鏡した。

各細胞の FISH 法による HGFR 遺伝子増幅を検討した蛍光染色像を図 2 及び 3 に示した。青色は核を、緑色は HGFR を、赤色は Chromosome 7 alphasetellite を表す。図 2 から明らかなように、MKN-45、SNU-5 及び EBC-1 では、Chromosome 7 alphasetellite の蛍光よりも H

GFRの蛍光が多く観察され、HGFR遺伝子は増幅している。一方、図3から明らかなように、MKN-74、SNU-1及びA549ではChromosome 7 alpha hasatelliteの蛍光とHGFRの蛍光とがほぼ等しく観察され、HGFR遺伝子は増幅していない。

【0200】

薬理試験例4：MKN-45細胞を用いたHGFR自己リン酸化阻害作用

1．細胞抽出液の調製

ヒト胃癌細胞(MKN-45)を、10%FBSを含むRPMI1640培地(Sigma社より購入)に懸濁した。その細胞懸濁液( $3.3 \times 10^4$ 個/ml)を細胞培養用6ウェルプレート(FALCON社より購入、製品番号353046)に3ml/well加え、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中(37℃)で72時間培養した。培養後、各ウェルから上清を取り除き、1.8mlの10%FBSを含むRPMI1640培地を加えた。そこに、ジメチルスルホキシドに溶解させた被検物質(10%FBSを含むRPMI1640培地で希釈)を0.2ml加えて、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中(37℃)で2時間培養した。各ウェルから上清を取り除き、各ウェルをPBS 2mlで2回洗浄し、そこへ可溶化緩衝液(50mM Hepes (pH7.4)、150mM NaCl、10%(v/v)グリセロール、1% Triton X-100、1.5mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EDTA (pH8.0)、100mM NaF、1mM PMSF、10μg/ml Aprotinin、50μg/ml Leupeptin、1μg/ml Pepstatin A、1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>)を0.2ml加えた。この溶液を含む細胞をスクレイパーで回収し、4℃、15分、15,000rpmにて処理し、上清をSDS bufferを加えた後に94℃、5分処理を行なうことで、タンパク質を可溶化させ、それを細胞抽出液として5μg/10μlに調製した。

【0201】

2．電気泳動およびウェスタンブロッティング

前記細胞抽出液5μg/10μlを4-20% gradient polyacrylamide gel(第一化学薬品株式会社より購入)で電気泳動を行なった。泳動後、常法に従い、PVDF膜(Amersham pharmacia biotec社より購入)にトランスファーした。そして、トランスファーしたメンブレンについて、一次抗体として抗リン酸化c-Met抗体(Phospho-Met(Tyr1234/1235)Antibody、Cell Signaling社より購入、製品番号3126)、抗リン酸化c-Met抗体(Phospho-Met(Tyr1349)Antibody、Cell Signaling社より購入、製品番号3121)または抗c-Met抗体(Met(C-12)、Santa Cruz社より購入、製品番号sc-10)を、二次抗体としてhorseradish peroxidase標識抗ウサギIgG抗体(anti-rabbit IgG、HRP-linked Antibody、Cell Signaling社より購入、製品番号7074)を用いてイムノブロットを行なった。メンブレンを洗浄後、Super Signal(PIERCE社より購入)で発色させた。

被検物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの濃度におけるHGFR自己リン酸化およびHGFRのウェスタンブロッティング結果を図4~6に示した。図4~6から明らかなように、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体は、HGFRの自己リン酸化を濃度依存的に阻害することが分かる。

【0202】

薬理試験例5：ヒト癌細胞に対する増殖阻害作用

6種類のヒト癌細胞を、10%FBSを含むRPMI1640培地(Sigma社より購入)にそれぞれ懸濁した。その細胞懸濁液(MKN-45： $1.5 \times 10^4$ 個/ml、SNU-5： $5 \times 10^4$ 個/ml、EBC-1： $3 \times 10^4$ 個/ml、MKN-74： $2.5 \times 10^4$ 個/ml、SNU-1： $2.5 \times 10^4$ 個/ml、A549： $1.5 \times 10^4$ 個/ml)を細胞培養用96ウェルプレート(NUNC社より購入、製品番号1670

08) にそれぞれ 0.1 ml / well 加え、5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37) で一晩培養した。培養後、各ウェルに 10% FBS を含む RPMI 1640 培地で希釈した被検物質を 0.1 ml 加えて、更に 5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37) で 3 日間培養した。培養後、各ウェルに Cell Counting Kit - 8 (DOJINDO 社より購入、製品番号 343-07623) を 10 μl 加え、5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37) で、0.5 から 3 時間 インキュベーションした。インキュベーション後、測定波長を 450 nm、対照波長を 660 nm とし、各ウェルの吸光度をプレートリーダー MTP - 500 (コロナ電気社製) を用いて測定した。被検物質を加えていないウェルの吸光度に対する被検物質を加えた各ウェルの吸光度の比率 (%) を求め、この比率から細胞増殖を 50% 阻害するのに必要な被検物質の濃度 (IC<sub>50</sub>) を求め、表 8 に示した。

10

【0203】

【表 8】

実施例番号	c-met増幅細胞			c-met非増幅細胞		
	MKN-45	SNU-5	EBC-1	MKN-74	SNU-1	A549
15	0.015	0.0062	0.017	4.3	4.2	2.6
61	0.060	0.038	0.065	4.2	>10	>10
91	0.0060	0.0060	0.0064	3.0	2.0	1.9
92	0.0038	0.0017	0.0038	2.0	2.3	2.9
94	0.0023	0.0017	0.0024	1.9	1.6	1.8
96	0.0047	0.0049	0.0045	3.3	3.6	2.0

【0204】

この表から明らかなように、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体は、HGF R が増幅していない癌細胞に比べて HGF R が増幅している癌細胞に対してより効果的にその細胞増殖を抑制する。

【0205】

薬理試験例 6：ヒト胃癌細胞 (MKN - 45) に対する腫瘍増殖阻害作用

ヒト胃癌細胞 (MKN - 45) を、HBSS (GIBCO BRL 社より購入) に懸濁した。その細胞懸濁液 (5 × 10<sup>7</sup> 個 / ml) を 7 週齢の雌 BALB / c (nu / nu) マウスの右脇腹皮下部に 0.1 ml の容量で移植した。マウスの MKN - 45 細胞移植部の腫瘍体積が 100 - 200 mm<sup>3</sup> になった時点で、各群の腫瘍体積の平均が均一になるようにマウスの群分けを行い、0.5% メチルセルロース、塩酸 - ブドウ糖混合溶液 (0.1 N 塩酸 : 5% ブドウ糖溶液 = 1 : 9)、またはジメチルスルホキシド - Tween - ブドウ糖混合溶液 (ジメチルスルホキシド : Tween 80 : 5% ブドウ糖溶液 (被験物質と等モルの塩酸を含んでいる) = 7 : 13 : 80) に懸濁した被験物質を 1 日 2 回連日マウスに経口投与した。被験物質の投与を開始してから 5 日目に腫瘍体積を測定した。腫瘍体積はノギスで腫瘍の長径と短径を計測し、1/2 × (長径 × 短径 × 短径) で計算した。なお、コントロール群 (溶媒投与群) は 1 群 10 匹、被験物質投与群は 1 群 5 匹で行った。コントロール群の腫瘍体積に対する被験物質投与群の腫瘍体積の割合を被験物質の腫瘍増殖率 (%) とし、表 9 に示した。

30

【0206】

40

【表 9】

実施例番号	投与量 (mg/kg体重/回)	腫瘍増殖率(%)
15	30	29.7
15	100	19.9
61	12.5	35.8
91	12.5	22.9
91	1	73.0
91	3	55.5
91	10	27.4
91	30	19.6
91	100	16.0
92	12.5	27.9

## 【0207】

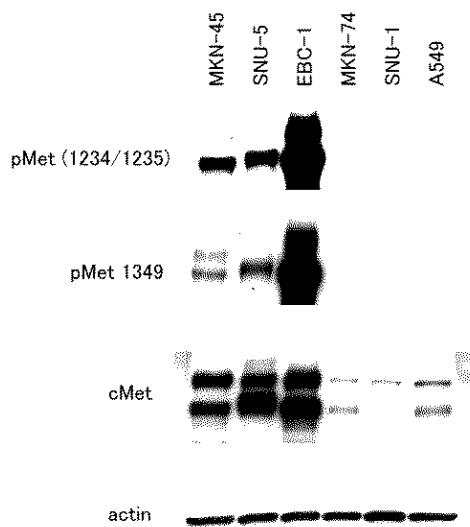
この表から明らかなように、本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体は、HGF Rが増幅している腫瘍の増殖を *in vivo* で阻害する。

## 【産業上の利用可能性】

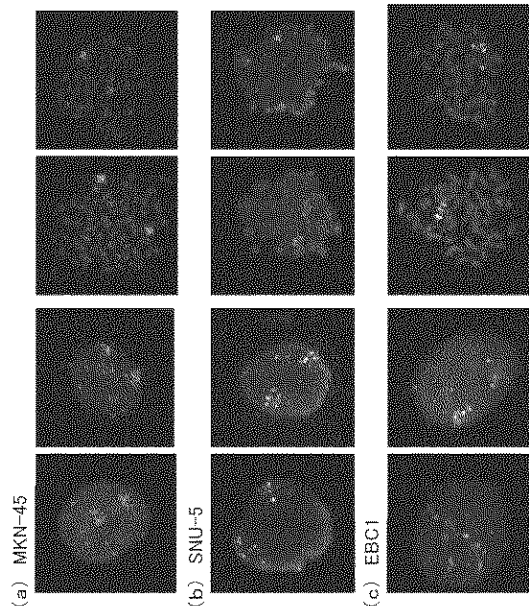
## 【0208】

本発明に係るピリジン誘導体またはピリミジン誘導体は抗腫瘍剤、特にHGF R遺伝子が増幅しており腫瘍に対する抗腫瘍剤として有用である。

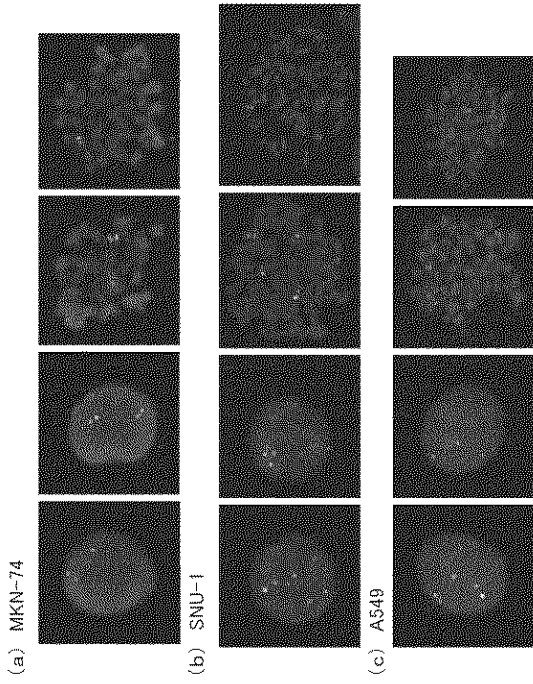
【図 1】



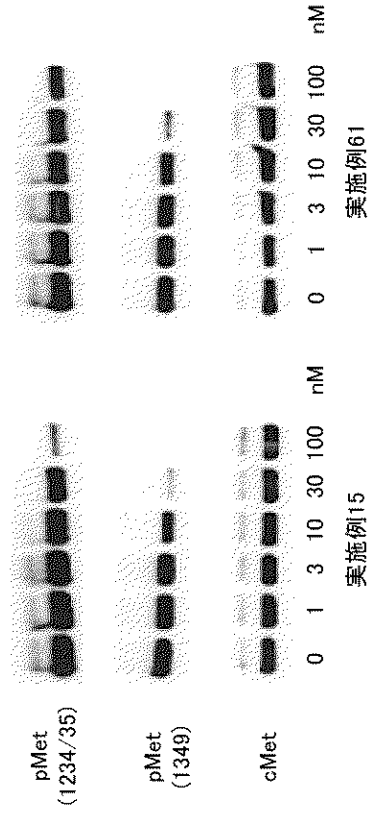
【図 2】



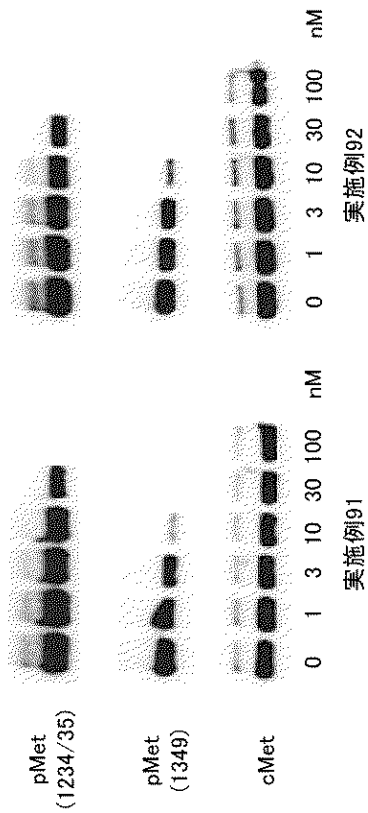
【 図 3 】



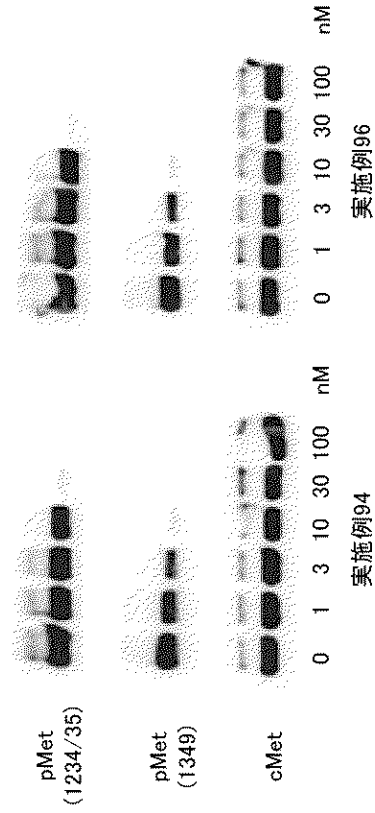
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【配列表】

2008102870000001.app

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2008/053066
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07D213/75(2006.01)i, A61K31/4412(2006.01)i, A61K31/4427(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D213/75, A61K31/4412, A61K31/4427, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/5377, A61P35/00, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C12N15/09, C12Q1/68, G01N33/15, G01N33/48, G01N33/50, G01N33/53, G01N33/574 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2005/082855 A1 (EISAI CO., LTD.), 09 September, 2005 (09.09.05), Claims 1 to 29; pharmacological test examples 1 to 6; examples 55 to 93, 114 to 139, 158 to 165, 232, 233, 238 to 240, 247, 248, 257, 260, 262 & EP 1719763 A1 & US 2005/277652 A1	1-26, 53-55 27-52
Y A	WO 2005/117867 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 15 December, 2005 (15.12.05), Claims 1 to 4, 7 to 13, 21 to 24; Par. Nos. [0078] to [0080]; example 148 & EP 1737451 A2 & US 2005/245530 A1	1-26, 53-55 27-52
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 May, 2008 (12.05.08)		Date of mailing of the international search report 20 May, 2008 (20.05.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2008/053066

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/023768 A1 (EISAI R & D MANAGEMENT CO., LTD.), 01 March, 2007 (01.03.07), Full text (Family: none)	1-26, 53-55

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/053066

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

*C07D403/12*(2006.01)i, *C12N15/09*(2006.01)i, *C12Q1/68*(2006.01)i,  
*G01N33/15*(2006.01)i, *G01N33/48*(2006.01)i, *G01N33/50*(2006.01)i,  
*G01N33/53*(2006.01)i, *G01N33/574*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/053066

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 56-87

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 56 to 87 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  
the

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2008/053066	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D213/75, A61K31/4412, A61K31/4427, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/5377, A61P35/00, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C12N15/09, C12Q1/68, G01N33/15, G01N33/48, G01N33/50, G01N33/53, G01N33/574			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2008年 日本国実用新案登録公報 1996-2008年 日本国登録実用新案公報 1994-2008年			
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した用語) CAplus (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
Y A	WO 2005/082855 A1 (EISAI CO., LTD) 2005.09.09, 請求項 1-29, 薬理試験例 1-6, 実施例 55-93, 114-139, 158-165, 232, 233, 238-240, 247, 248, 257, 260, 262 & EP 1719763 A1 & US 2005/277652 A1	1-26, 53-55 27-52	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 12.05.2008		国際調査報告の発送日 20.05.2008	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 關 政立	4 P 3843
		電話番号 03-3581-1101	内線 3492

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2008/053066

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 56-87 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲56-87は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2008/053066

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	WO 2005/117867 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2005.12.15, 請求項 1-4, 7-13, 21-24, 【0078】 - 【0080】 段落, 実施例 148 & EP 1737451 A2 & US 2005/245530 A1	1-26, 53-55 27-52
P, X	WO 2007/023768 A1 (EISAI R & D MANAGEMENT CO., LTD.) 2007.03.01, 全文 (ファミリーなし)	1-26, 53-55

様式 PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (2007年4月)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2008/053066

## 発明の属する分野の分類

C07D213/75(2006.01)i, A61K31/4412(2006.01)i, A61K31/4427(2006.01)i,  
A61K31/496(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,  
A61P35/00(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,  
C07D403/12(2006.01)i, C12N15/09(2006.01)i, C12Q1/68(2006.01)i, G01N33/15(2006.01)i,  
G01N33/48(2006.01)i, G01N33/50(2006.01)i, G01N33/53(2006.01)i, G01N33/574(2006.01)i

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506		4 C 0 8 6
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14		
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545		
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12		
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44		
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377		
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	Z	
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	G 0 1 N 33/15	Z	
G 0 1 N 33/48 (2006.01)	G 0 1 N 33/48	P	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	Y	
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68	A	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00	A	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,T R),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,K G,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT ,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 中川 学之

茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社筑波研究所内

(72)発明者 松嶋 知広

茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社筑波研究所内

(72)発明者 船坂 勢津雄

茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社筑波研究所内

(72)発明者 白鳥 修司

茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社筑波研究所内

(72)発明者 高橋 恵子

茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社筑波研究所内

Fターム(参考) 2G045 AA26 CB02 DA14 DA36 FB01 FB02 FB03  
 4B024 AA01 AA11 BA63 CA04 CA20 DA02 EA04 GA11  
 4B063 QA01 QQ43 QR32 QR56 QR62 QS34 QS36 QX02  
 4C055 AA01 BA02 BA53 BB17 CA01 DA42 DB04 DB07 DB10  
 4C063 AA01 AA03 BB09 CC12 CC29 DD02 DD03 DD10 EE01  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC42 BC50 BC73 GA07 GA08 GA12  
 MA01 MA04 NA14 ZB21 ZB26 ZC42

## 【要約の続き】

1 ないし 2 の整数を意味する。X は、式 - C H = で表される基または窒素原子を意味する。)

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	吡啶衍生物或嘧啶衍生物对HGFR基因扩增细胞系具有优异的细胞增殖抑制作用和抗肿瘤作用		
公开(公告)号	<a href="#">JPWO2008102870A1</a>	公开(公告)日	2010-05-27
申请号	JP2009500247	申请日	2008-02-22
[标]申请(专利权)人(译)	卫材株式会社		
申请(专利权)人(译)	卫材研发管理有限公司		
[标]发明人	尾葉石浩 中川学之 松嶋知広 船坂勢津雄 白鳥修司 高橋惠子		
发明人	尾葉石 浩 中川 学之 松嶋 知広 船坂 勢津雄 白鳥 修司 高橋 惠子		
IPC分类号	G01N33/574 C07D213/75 C07D401/12 A61K31/496 A61P35/00 A61K31/506 C07D401/14 A61K31/4545 C07D403/12 A61K31/44 A61K31/5377 G01N33/50 G01N33/15 G01N33/48 G01N33/53 C12Q1/68 C12N15/09		
CPC分类号	C07D213/75 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C12Q1/6886 C12Q2600/136 G01N33/5011 G01N2333/4753		
FI分类号	G01N33/574.ZNA.A C07D213/75 C07D401/12 A61K31/496 A61P35/00 A61K31/506 C07D401/14 A61K31/4545 C07D403/12 A61K31/44 A61K31/5377 G01N33/50.Z G01N33/15.Z G01N33/48.P G01N33/53.Y C12Q1/68.A C12N15/00.A		
F-TERM分类号	2G045/AA26 2G045/CB02 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/FB01 2G045/FB02 2G045/FB03 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA63 4B024/CA04 4B024/CA20 4B024/DA02 4B024/EA04 4B024/GA11 4B063/QA01 4B063/QQ43 4B063/QR32 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX02 4C055/AA01 4C055/BA02 4C055/BA53 4C055/BB17 4C055/CA01 4C055/DA42 4C055/DB04 4C055/DB07 4C055/DB10 4C063/AA01 4C063/AA03 4C063/BB09 4C063/CC12 4C063/CC29 4C063/DD02 4C063/DD03 4C063/DD10 4C063/EE01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/AA03 4C086/BC17 4C086/BC42 4C086/BC50 4C086/BC73 4C086/GA07 4C086/GA08 4C086/GA12 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZB21 4C086/ZB26 4C086/ZC42		
代理人(译)	长谷川良树 清水义		
优先权	2007044424 2007-02-23 JP		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

由式 (I) 表示的吡啶或嘧啶衍生物具有优异的HGFR抑制活性，并且对具有扩增的HGFR基因的癌细胞系表现出强的细胞增殖抑制作用和抗肿瘤作用。其中R 1表示3至10元非芳族杂环基等；R 2和R 3代表氢；R 4，R 5，R 6和R 7可以相同或不同，分别表示氢，卤素，C 1-6烷基等。R 8表示氢等。R 9表示3~10元的非芳香族杂环基等。n表示1或2的整数；X代表-CH = ，氮。

