(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2008 年3 月6 日 (06.03.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/026577 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 213/73 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *C07D 213/75* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *C07D 213/81* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/066635

(22) 国際出願日: 2007 年8 月28 日 (28.08.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
60/824192 2006 年8 月31 日 (31.08.2006) US
特願 2006-285327
2006 年10 月19 日 (19.10.2006) JP
60/855117 2006 年10 月30 日 (30.10.2006) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 **(Eisai R & D Management Co., Ltd.)** [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川四丁目６番１０号 Tokyo (JP).

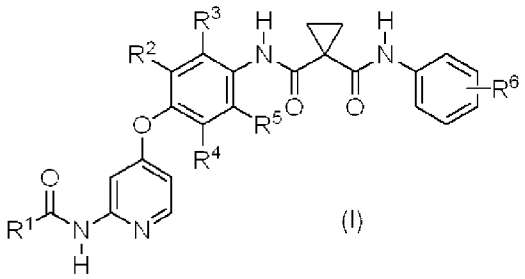
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 永井 光雄 **(NAGAI, Mitsuo)** [JP/JP]; 〒3002635 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 Ibaraki (JP). 松嶋 知広 **(MATSUSHIMA, Tomohiro)** [JP/JP]; 〒3002635 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 Ibaraki (JP). 鎌田 厚 **(KAMADA, Atsushi)** [JP/JP]; 〒3002635 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 Ibaraki (JP). 若杉 和紀 **(WAKASUGI, Kazunori)** [JP/JP]; 〒3002635 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 Ibaraki (JP). 白鳥 修司 **(SHIROTORI, Shuji)** [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つ

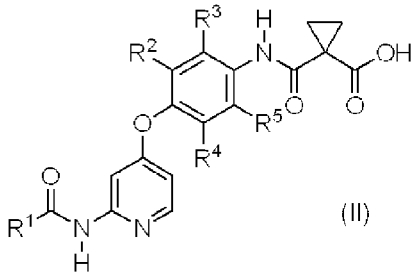
[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING PHENOXYPYRIDINE DERIVATIVE

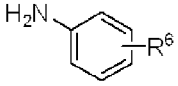
(54) 発明の名称: フェノキシピリジン誘導体の製造方法



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: Disclosed is a method for producing a compound represented by the formula (I) below, which is characterized in that a compound represented by the formula (II) below or a salt thereof is reacted with a compound represented by the formula (III) below in the presence of a condensing agent. (II) [In the formula, R^1 represents (1) an optionally substituted acetidin-1-yl group, (2) an optionally substituted pyrrolidin-1-yl group, (3) an optionally substituted piperidin-1-yl group or the like; and R^2, R^3, R^4 and R^5 may be the same or different and represent a hydrogen atom or afluorine atom.] (III) [In the formula, R^6 represents a hydrogen atom or a fluorine atom.] (I) [In the formula, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined above.]

(57) 要約: 縮合剤存在下、式（ＩＩ）〔式中、R^1は、１）置換基を有していてもよいアゼチジン－１－イル基、２）置換基を有していてもよいピロリジン－１－イル基、３）置換基を有していてもよいピペリジン－１－イル基等を意味する。R^2、R^3、R^4およびR^5は、同一または異なって、水素原子またはフッ素原子を意味する。〕で表される化合物またはその塩と式（ＩＩＩ）〔式中、R^6は、水素原子またはフッ素原子を意味する。〕で表される化合物とを反応させることを特徴とする、式（Ｉ）〔式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、前記定義と同意義を意味する。〕で表される化合物の製造方法。

WO 2008/026577 A1

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 Ibaraki (JP). 阿部 信也 **(ABE, Shinya)** [JP/JP]; 〒3002635 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 Ibaraki (JP). 奈良 一誠 **(NARA, Kazumasa)** [JP/JP]; 〒3002635 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 Ibaraki (JP). 坂口 貴久 **(SAKAGUCHI, Takahisa)** [JP/JP]; 〒3002635 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 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長谷川 芳樹， 外**(HASEGAWA, Yoshiki et al.)**; 〒1040061 東京都中央区銀座一丁目１０番６号銀座ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, 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, KG, 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.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

明 細 書

フェノキシピリジン誘導体の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、肝細胞増殖因子受容体(Hepatocyte growth factor receptor;以下、「HGFR」と略す)阻害作用、抗腫瘍作用、血管新生阻害作用、癌転移抑制作用などを有する抗腫瘍剤、癌転移抑制剤として有用なフェノキシピリジン誘導体(以下、「本化合物」と略す)の製造方法ならびに該製造方法における製造中間体に関する。

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、HGFR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HGFRは、恒常的に、または肝細胞増殖因子(Hepatocyte growth factor;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] また、HGFRは、血管内皮細胞にも発現しており、HGFがHGFR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拮抗ペプチドであるNK4が、HGF－HGFRシグナルを遮断することにより、癌細胞の浸潤を抑制し、腫瘍血管新生を阻害することが報告されている(非特許文献3、4)。

[0005] したがって、HGFR阻害作用を有する化合物は、抗腫瘍剤、血管新生阻害剤または癌転移抑制剤として有用であることが期待される。

[0006] ところで、本化合物と構造が類似する化合物およびその製造方法が、特許文献1に開示されているが、本化合物はもちろんのこと、本発明に係る本化合物の製造方法および該製造方法における製造中間体は開示されていない。

[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:Oncology Reports, 5, 1013-1024 (1998)

非特許文献2:Advances in Cancer Research, 67, 257-279 (1995)

非特許文献3:British Journal of Cancer, 84, 864-873 (2001)

非特許文献4:Cancer Sci., 94, 321-327 (2003)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、HGFR阻害作用を有し、抗腫瘍作用、血管新生阻害作用、癌転移抑制作用などを有するフェノキシピリジン誘導体の製造方法ならびに該製造方法における製造中間体を見出すことにある。

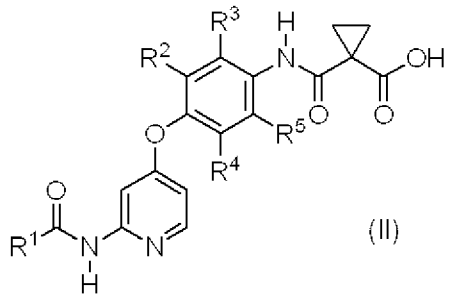
課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、工業的な大量合成に適したフェノキシピリジン誘導体の製造方法ならびに該製造方法における製造中間体を見出し、本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は以下の〔1〕～〔21〕を提供する。

〔1〕縮合剤存在下、式(II)

[化1]



(II)

〔式中、

R^1は、1)下記置換基群a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、2)下記置換基群a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、3)下記置換基群a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、4)下記置換基群a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、5)下記置換基群a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、6）下記置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン－4－イル基または7）式－$NR^{11a}R^{11b}$（式中、R^{11a}は、水素原子もしくはメチル基を意味する。R^{11b}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－イル基もしくはテトラヒドロピラン－4－イル基を意味する。ただし、R^{11b}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。）で表される基を意味する。

R^2、R^3、R^4およびR^5は、同一または異なって、水素原子またはフッ素原子を意味する。

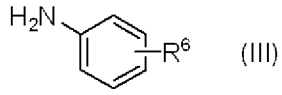
［置換基群a］

水酸基、ジメチルアミノアセトキシ基、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（水酸基およびジメチルアミノアセトキシ基を除く）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。

［置換基群b］

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。］で表される化合物またはその塩と式（III）

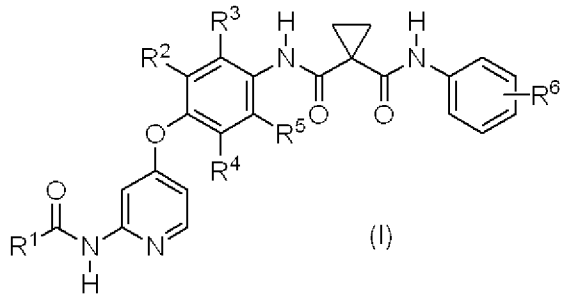
［化2］



(III)

〔式中、R^6は、水素原子またはフッ素原子を意味する。〕で表される化合物とを反応させることを特徴とする、式（I）

［化3］

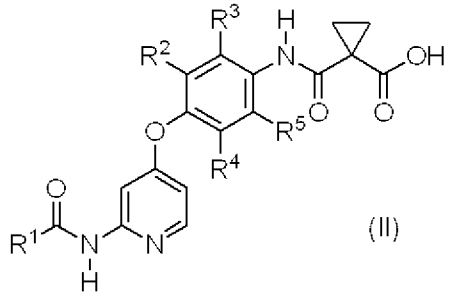


(I)

〔式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、前記定義と同意義を意味する。〕で表される化合物の製造方法;

〔2〕式(II)

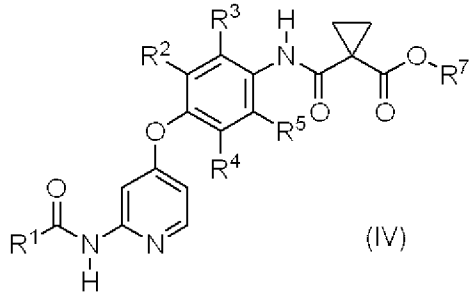
[化4]



(II)

〔式中、R^1、R^2、R^3、R^4およびR^5は、〔1〕に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物またはその塩は、式(IV)

[化5]



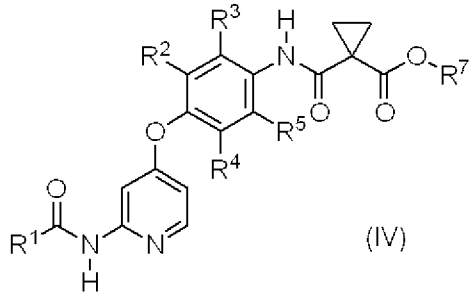
(IV)

〔式中、R^1、R^2、R^3、R^4およびR^5は、〔1〕に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、C_{1-6}アルキル基またはベンゼン環上に(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5)トリフルオロメチル基、(6)C_{1-6}アルキル基、(7)C_{1-6}アルコキシ基、(8)アミノ基、(9)モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基および(10)ジ－C_{1-6}アルキルアミノ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ベンジル基を意味する。〕で表

される化合物またはその塩を加水分解または接触水素化して製造することを特徴とする、〔1〕記載の製造方法;

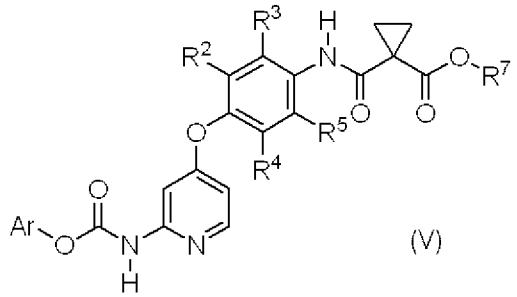
〔3〕式(IV)

[化6]



〔式中、R^1、R^2、R^3、R^4およびR^5は、〔1〕に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、〔2〕に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物またはその塩は、式(V)

[化7]



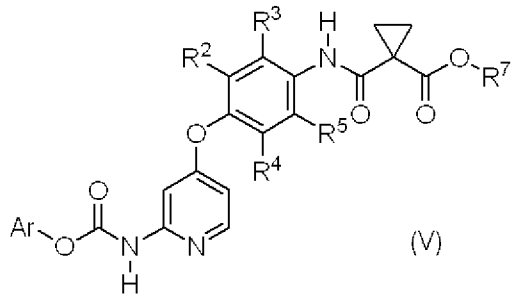
〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、〔1〕に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、〔2〕に記載の定義と同意義を意味する。Arは、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、ニトロ基、シアノ基およびトリフルオロメチル基から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいフェニル基を意味する。〕

で表される化合物と1)〔1〕に記載の置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン、2)〔1〕に記載の置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいピロリジン、3)〔1〕に記載の置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいピペリジン、4)〔1〕に記載の置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいピペラジン、5)〔1〕に記載の置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいジアゼパン、6)〔1〕に記載の置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいモルホリンおよび7)HN$R^{11a}R^{11b}$(式中、R^{11a}およびR^{11b}は、請求項1に記載の定義と同意義を意味する。)

から選ばれるアミンまたはその塩とを反応させて製造することを特徴とする、〔2〕記載の製造方法；

〔4〕式(V)

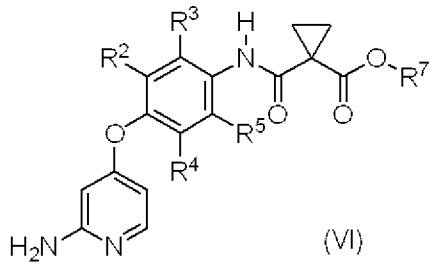
[化8]



(V)

〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、〔1〕に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、〔2〕に記載の定義と同意義を意味する。Arは、〔3〕に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物は、塩基存在下、式(VI)

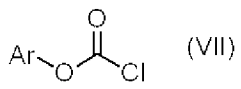
[化9]



(VI)

〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、〔1〕に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、〔2〕に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物と式(VII)

[化10]

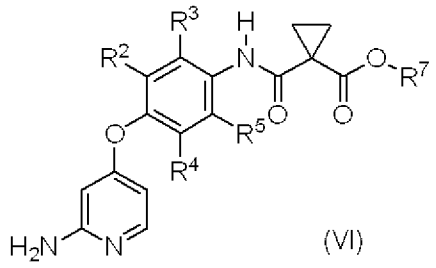


(VII)

〔式中、Arは、〔3〕に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物とを反応させて製造することを特徴とする、〔3〕記載の製造方法；

〔5〕式(VI)

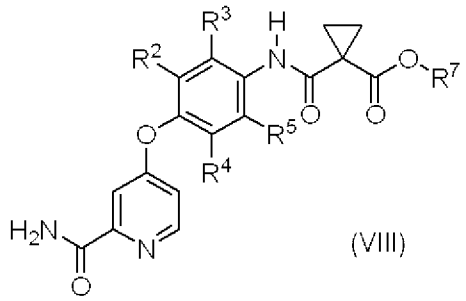
[化11]



(VI)

〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、〔1〕に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、〔2〕に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物は、式(VIII)

[化12]

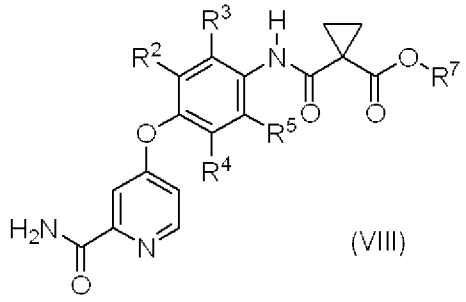


(VIII)

〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、〔1〕に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、〔2〕に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物とHoffman転位化剤とを反応させて製造することを特徴とする、〔4〕記載の製造方法;

〔6〕式(VIII)

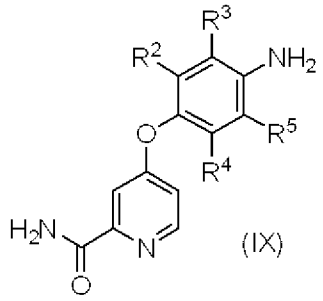
[化13]



(VIII)

〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、〔1〕に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、〔2〕に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物は、ハロゲン化剤または縮合剤存在下、式(IX)

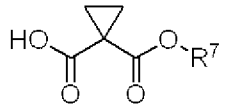
[化14]



(IX)

〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、〔1〕に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物と式(X)

[化15]



(X)

〔式中、R^7は、〔2〕に記載の定義と同意義を意味する。〕とを反応させて製造することを特徴とする、〔5〕記載の製造方法;

〔7〕縮合剤が4-(4,6-dimethoxy[1.3.5]triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride hydrate(4－(4, 6－ジメトキシ[1, 3, 5]トリアジン－2－イル)－4－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート)または2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine(2－クロロ－4, 6－ジメトキシ－1, 3, 5－トリアジン)である〔1〕または〔6〕記載の製造方法;

〔8〕アミンが1－(2－ジメチルアミノエチル)ピペラジン、4－(ピロリジン－1－イル)ピペリジン、4－(ジメチルアミノメチル)ピペリジン、4－(アゼチジン－1－イル)ピペリジン、N, N－ジメチル－N－[1－(ピペリジン－4－イル)アゼチジン－3－イル]アミン、1－メチル－4－(ピペリジン－4－イル)ピペラジン、4－(1－メチルピペリジン－4－イル)ピペラジン、1－(1－メチルアゼチジン－3－イル)ピペラジン、4－(ジメチルアミノ)ピペリジン、4－(アゼチジン－1－イルメチル)ピペリジン、4－(ピロリジン－1－イルメチル)ピペリジン、(3S)－3－(ジメチルアミノ)ピロリジン、(3R)－3－(ジメチルアミノ)ピロリジン、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、1－メチルピペラジン、3－ヒドロキシアゼチジン、3－(アゼチジン－1－イル)アゼチジン、3－(ヒドロキシメチル)アゼチジン、3－(ジメチルアミノ)アゼチジン、3－(ジメチルアミノメチル)アゼチジン、4－ヒドロキシピペリジン、4－(ヒドロキシメチル)ピペリジン、(3R)－3－ヒドロキシピロリジン、(3S)－3－ヒドロキシピロリジン、3－(アゼチジン－1－イルメチル)アゼ

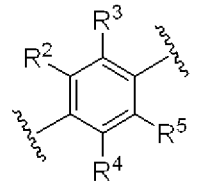
チジン、3－(2－ジメチルアミノアセトキシ)アゼチジン、1－メチル－4－(メチルアミノ)ピペリジン、N－(1－エチルピペリジン－4－イル)－N－メチルアミン、N, N－ジメチル－N'－メチルプロパン－1, 3－ジアミン、またはN, N－ジエチル－N'－メチルプロパン－1, 3－ジアミンである〔3〕記載の製造方法;

〔9〕Hoffman転位化剤が二酢酸ヨードベンゼンまたは二トリフルオロ酢酸ヨードベンゼンである〔5〕記載の製造方法;

〔10〕R^1が4－[2－(ジメチルアミノ)エチル]ピペラジン－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[3－(ジエチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ基である〔1〕～〔3〕いずれか1記載の製造方法;

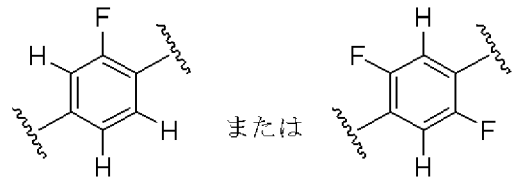
〔11〕式

[化16]



で表される基が

[化17]

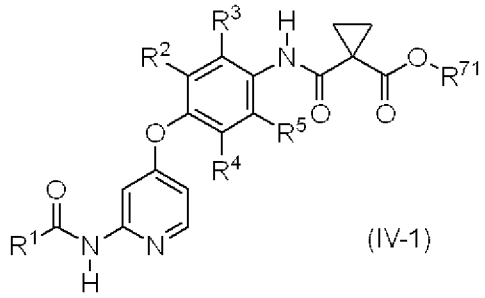


で表される基である〔1〕～〔6〕いずれか1記載の製造方法;

〔12〕R^7がベンジル基である〔2〕～〔6〕いずれか1記載の製造方法;

〔13〕式(IV－1)

[化18]



(IV-1)

〔式中、

R^1は、1)下記置換基群a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、2)下記置換基群a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、3)下記置換基群a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、4)下記置換基群a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、5)下記置換基群a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、6)下記置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン－4－イル基または7)式－$NR^{11a}R^{11b}$(式中、R^{11a}は、水素原子もしくはメチル基を意味する。R^{11b}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－イル基もしくはテトラヒドロピラン－4－イル基を意味する。ただ

し、R^{11b}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。)で表される基を意味する。

R^2、R^3、R^4およびR^5は、同一または異なって、水素原子またはフッ素原子を意味する。

R^{71}は、水素原子、C_{1-6}アルキル基またはベンゼン環上に(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5)トリフルオロメチル基、(6)C_{1-6}アルキル基、(7)C_{1-6}アルコキシ基、(8)アミノ基、(9)モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基および(10)ジ－C_{1-6}アルキルアミノ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ベンジル基を意味する。

[置換基群a]

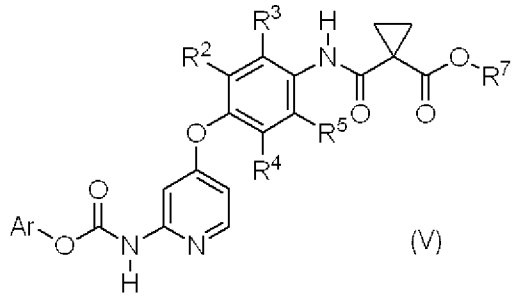
水酸基、ジメチルアミノアセトキシ基、メチル基、エチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基およびピペラジニル基からなり、上記各基(水酸基およびジメチルアミノアセトキシ基を除く)は、水酸基、メチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基を有していてもよい。

[置換基群b]

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。]で表される化合物またはその塩;

〔14〕式(V)

[化19]



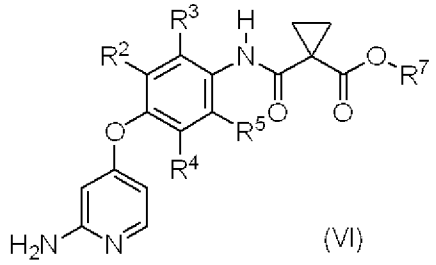
(V)

〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、〔13〕に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、C_{1-6}アルキル基またはベンゼン環上に(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5)トリフルオロメチル基、(6)C_{1-6}アルキル基、(7)C_{1-6}アルコキシ基、(8

)アミノ基、(9)モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基および(10)ジ－C_{1-6}アルキルアミノ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ベンジル基を意味する。Arは、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、ニトロ基、シアノ基およびトリフルオロメチル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。〕で表される化合物またはその塩;

〔15〕式(VI)

[化20]

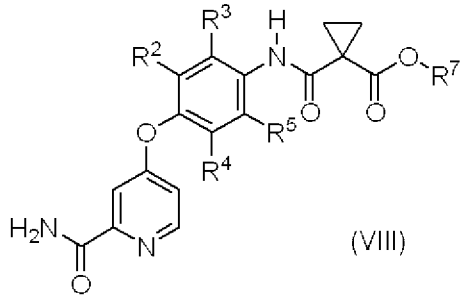


(VI)

〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、〔13〕に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、〔14〕に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物またはその塩;

〔16〕式(VIII)

[化21]



(VIII)

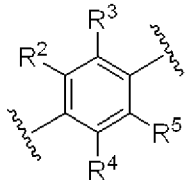
〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、〔13〕に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、〔14〕に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物またはその塩;

〔17〕R^1が4－[2－(ジメチルアミノ)エチル]ピペラジン－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[3－(ジエチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ基である〔13〕記載の化合物またはその塩;

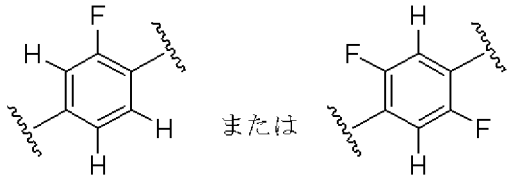
〔18〕式

[化22]



で表される基が

[化23]



で表される基である〔13〕～〔16〕いずれか1記載の化合物またはその塩;

〔19〕R^7がベンジル基である〔14〕～〔16〕いずれか1記載の化合物またはその塩;

〔20〕N－(2－フルオロ－4－{[2－({[4－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピペリジン－1－イル]カルボニル}アミノ)ピリジン－4－イル]オキシ}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の結晶；

〔21〕粉末X線回折において、回折角度(2θ±0．2°)6．3°、12．3°および17．3°に回折ピークを有する、〔20〕記載の結晶。

発明の効果

[0011] 本発明は、工業的な大量合成に適した、HGFR阻害作用を有し、抗腫瘍作用、血管新生阻害作用、癌転移抑制作用などを有するフェノキシピリジン誘導体の製造方法を提供することができる。また、本発明は、前記製造方法に利用可能な製造中間体を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]図1は、実施例9(方法3)で得られた結晶の粉末X線回折パターンを表す図である。

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。

[0014] 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、本発明の化合物には、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、本発明に係る化合物には無水物と水和物が包含される。

[0015] 「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成するものであれば特に限定されず、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る。

[0016] 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ートルエンスルホン酸などとの塩があげられる。

[0017] 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ージベンジルエチレンジアミンなどとの塩があげられる。

[0018] 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。

[0019] 「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。

[0020] 「C_{1-6}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ープロピル基(nープロピル基)、2ープロピル基(iープロピル基)、2ーメチルー1ープロピル基(iーブチル基)、2ーメチルー2ープロピル基(tーブチル基)、1ーブチル基(nーブチル基)、2ーブチル基(sーブチル基)などがあげられる。

[0021] 「C_{1-6}アルコキシ基」とは、上記定義「C_{1-6}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ープロポキシ基(nープロポキシ基)、2ープロポキシ基(iープロポキシ基)、2ーメチルー1ープロポキシ基(iーブトキシ基)、2ーメチルー2ープロポキシ基(tーブトキシ基)、1ーブトキシ基(nーブトキシ基)、2ーブトキシ基(sーブトキシ基)などがあげられる。

[0022] 「モノーC_{1-6}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_{1-6}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ープロピルアミノ基(nープロピルアミノ基)、2ープロピルアミノ基(iープロピルアミノ基)、2ーメチルー1ープロピルアミノ基(iーブチルアミノ基)、2ーメチルー2ープロ

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)などがあげられる。

[0023] 「ジ－C_{1-6}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_{1-6}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。

[0024] 前記〔1〕および〔6〕における「縮合剤」とは、4-(4,6-dimethoxy[1.3.5]triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride hydrate、2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine、2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine、dicyclohexyl carbodiimide (DCC)、1-ethyl-3,(3'-dimethylamino)carbodiimide HCl salt (EDC or WSC HCl)、O-(1H-benzotiazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), O-(1H-benzotiazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU)等を意味するが、好適には、4-(4,6-dimethoxy[1.3.5]triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride hydrate、2,4,6-trichloro-1,3,5-triazineである。

[0025] 前記〔3〕における「塩基」とは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、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等を意味するが、好適には、炭酸カリウムである。

[0026] 前記〔3〕における「アミンまたはその塩」の「塩」とは、アミンと塩を形成するものであれば特に限定されず、例えば塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などとの塩があげられる。

[0027] 前記〔4〕における「塩基」とは、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、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等を意味するが、好適には、ピリジンである。

[0028] 前記〔5〕における「Hoffman転位化剤」とは、二酢酸ヨードベンゼン、二トリフルオロ酢酸ヨードベンゼン、次亜塩素酸ナトリウム、次亜臭素酸カリウム、臭素、ヨウ素等を意味するが、好適には、二酢酸ヨードベンゼン、二トリフルオロ酢酸ヨードベンゼンで

ある。

[0029] 前記〔6〕における「ハロゲン化剤」とは、塩化チオニル、塩化オキザリル、三塩化リン、オキシ塩化リン、五塩化リン等を意味するが、好適には、塩化チオニルである。

[0030] N－(2－フルオロ－4－{[2－({[4－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピペリジン－1－イル]カルボニル}アミノ)ピリジン－4－イル]オキシ}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の結晶は、粉末X線回折において回折角度(2θ±0.2°)6.3°、12.3°および17.3°に回折ピークを有し、好ましくは、6.3°、12.3°、17.3°、18.3°、18.4°、19.2°、19.8°、20.0°、20.1°、20.2°、22.1°および23.7°に回折ピークを有する。

[0031] 一般に、粉末X線回折における回折角度(2θ)は、±0.2°の範囲内で誤差が生じうるから、上記回折角度の値は±0.2°程度の範囲内の数値も含むものとして理解される必要がある。したがって、粉末X線回折における回折角度が完全に一致する結晶だけでなく、回折角度が±0.2°の誤差範囲内で一致する結晶も本発明に含まれる。

[0032] 以下に、上記一般式(I)で示される、本発明に係る化合物における各置換基について説明する。

[0033] [R^1の意義]

R^1は、1)下記置換基群a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、2)下記置換基群a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、3)下記置換基群a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、4)下記置換基群a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、5)下記置換基群a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、6)下記置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン－4－イル基または7)式－$NR^{11a}R^{11b}$(式中、R^{11a}は、水素原子もしくはメチル基を意味する。R^{11b}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－イル基もしくはテトラヒドロピラン－4－イル基を意味する。ただし、R^{11b}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。)で表される基を意味する。

R^1の好適な例としては、4－[2－(ジメチルアミノ)エチル]ピペラジン－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[3－(ジエチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ基があげられる。

R^1のより好適な例としては、4－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピペリジン－1－イル基、3－ヒドロキシアゼチジン－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－イル基またはメチル(1－メチルピペリジン－4－イル)アミノ基があげられる。

[0034] [置換基群aの意義]

置換基群aは、水酸基、ジメチルアミノアセトキシ基、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る群を意味する。

ただし、置換基群aに記載の各基(水酸基およびジメチルアミノアセトキシ基を除く)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。

[0035] [置換基群bの意義]

置換基群b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、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

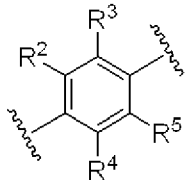
[0036] [R^2、R^3、R^4およびR^5の意義]

R^2、R^3、R^4およびR^5は、同一または異なって、水素原子またはフッ素原子を意味する。

R^2、R^3、R^4およびR^5は、1)全て水素原子である場合、2)全てフッ素原子である場合、3)水素原子またはフッ素原子である場合のいずれでもよいが、好適にはR^2、R^3、R^4およびR^5のうち、2または3個が水素原子である。

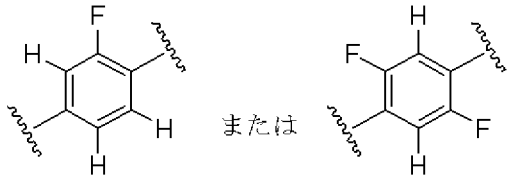
なお、式

[化24]



で表される基の好適な例としては、式

[化25]



で表される基があげられる。

[0037] [R^6の意義]

R^6は、水素原子またはフッ素原子を意味する。

R^6の好適な例としては、フッ素原子があげられる。

[0038] [R^7の意義]

R^7は、C_{1-6}アルキル基またはベンゼン環上に(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5)トリフルオロメチル基、(6)C_{1-6}アルキル基、(7)C_{1-6}アルコキシ基、(8)アミノ基、(9)モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基および(10)ジ－C_{1-6}アルキルアミノ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ベンジル基を意味する。

R^7の好適な例としては、ベンジル基があげられる。

[0039] [R^{71}の意義]

R^{71}は、水素原子、C_{1-6}アルキル基またはベンゼン環上に(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5)トリフルオロメチル基、(6)C_{1-6}アルキル基、(7)C_{1-6}アルコキシ基、(8)アミノ基、(9)モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基および(10)ジ－C_{1-6}アルキルアミノ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ベンジル基を意味する。

R^{71}の好適な例としては、水素原子またはベンジル基があげられる。

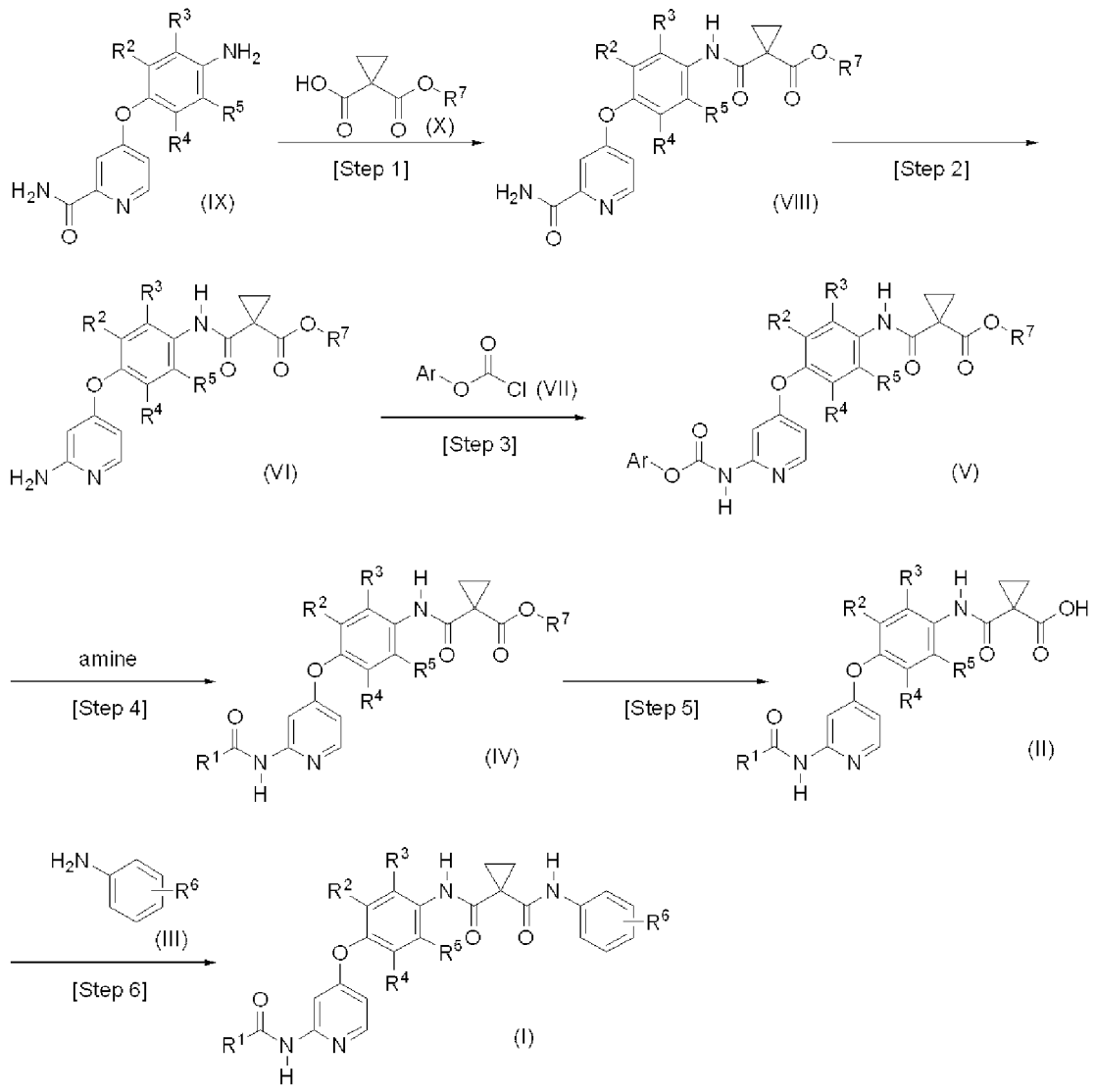
[0040] [Arの意義]

Arは、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、ニトロ基、シアノ基およびトリフルオロメチル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。

Arの好適な例としては、フェニル基があげられる。

[0041] 本発明に係る製造方法を以下に詳述する。

[0042] [化26]



〔式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。〕

[0043] [工程1]

本工程は、ハロゲン化剤または縮合剤存在下、化合物(IX)と化合物(X)とを反応させることにより化合物(VIII)を製造する工程である。

化合物(IX)としては、後述の実施例に記載の化合物、公知の化合物、購入可能な化合物又は購入可能な化合物から当業者が通常行う方法により容易に製造することができる化合物を用いることができる。

化合物(X)としては、後述の実施例に記載の化合物、公知の化合物、購入可能な化合物又は購入可能な化合物から当業者が通常行う方法により容易に製造することができる化合物を用いることができる。

本工程で用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1，2－ジメトキシエタン、tert－ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロペンチルエーテルなどのエーテル系溶剤、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶剤、ヘプタン、ヘキサンなどの脂肪炭化水素系溶剤、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチル－2－ピロリドンまたはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には、テトラヒドロフランである。

ハロゲン化剤とは、塩化チオニル、塩化オキザリル、三塩化リン、オキシ塩化リン、五塩化リン等を意味するが、好適には、塩化チオニルである。

縮合剤とは、4-(4,6-dimethoxy[1.3.5]triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride hydrate、2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine、2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine、dicyclohexyl carbodiimide (DCC)、1-ethyl-3,(3'-dimethylamino)carbodiimide HCl salt (EDC or WSC HCl)、O-(1H-benzotiazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), O-(1H-benzotiazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU)等を意味するが、好適には、4-(4,6-dimethoxy[1.3.5]triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride hydrate、2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazineである。

反応温度は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、0℃～50℃（反応容器中の内温）であり、より好適には、0℃～30℃（反応容器中の内温）である。

反応時間は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬、反応温度によって異なり、好適には、試薬を加えた後、上記反応温度にて反応液を1～48時間撹拌するのが好適であり、4～24時間撹拌するのがより好適である。

化合物（X）は、化合物（IX）に対して1．0～3．0倍モル当量を用いることができるが、好適には、1．0～1．3倍モル当量を用いることができる。

ハロゲン化剤は、化合物（IX）に対して1．0～2．0倍モル当量を用いることができるが、好適には、1．1倍モル当量を用いることができる。

縮合剤は、化合物(IX)に対して1．0～3．0倍モル当量を用いることができるが、好適には、1．1～1．3倍モル当量を用いることができる。

[0044] [工程2]

本工程は、化合物(VIII)とHoffman転位化剤とを反応させることにより化合物(VI)を製造する工程である。

本工程で用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N－メチル－2－ピロリドン等を用いることができ、好適には、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチル－2－ピロリドンである。

Hoffman転位化剤とは、二酢酸ヨードベンゼン、二トリフルオロ酢酸ヨードベンゼン、次亜塩素酸ナトリウム、次亜臭素酸カリウム、臭素、ヨウ素等を意味するが、好適には、二酢酸ヨードベンゼン、二トリフルオロ酢酸ヨードベンゼンである。

反応温度は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、－10℃～50℃(反応容器中の内温)であり、より好適には、20℃～30℃(反応容器中の内温)である。

反応時間は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬、反応温度によって異なり、好適には、試薬を加えた後、上記反応温度にて反応液を1～24時間撹拌するのが好適であり、3～5時間撹拌するのがより好適である。

Hoffman転位化剤は、化合物(VIII)に対して1．0～3．0倍モル当量を用いることができるが、好適には、1．0～1．2倍モル当量を用いることができる。

[0045] [工程3]

本工程は、塩基存在下、化合物(VI)と化合物(VII)とを反応させることにより化合物(V)を製造する工程である。

化合物(VII)としては、公知の化合物、購入可能な化合物又は購入可能な化合物から当業者が通常行う方法により容易に製造することができる化合物を用いることができる。

本工程で用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反

応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1，2－ジメトキシエタン、tert－ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロペンチルエーテルなどのエーテル系溶剤、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶剤、ヘプタン、ヘキサンなどの脂肪炭化水素系溶剤、アセトニトリルまたはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には、テトラヒドロフランとアセトニトリルの混合溶剤である。

塩基とは、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、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等を意味するが、好適には、ピリジンである。

反応温度は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、－10℃～50℃（反応容器中の内温）であり、より好適には、0℃～30℃（反応容器中の内温）である。

反応時間は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬、反応温度によって異なり、好適には、試薬を加えた後、上記反応温度にて反応液を1～24時間撹拌するのが好適であり、2～5時間撹拌するのがより好適である。

化合物（VII）は、化合物（VI）に対して1．0～3．0倍モル当量を用いることができるが、好適には、1．1～2．0倍モル当量を用いることができる。

塩基は、化合物（VI）に対して1．0～3．0倍モル当量を用いることができるが、好適には、1．1～2．0倍モル当量を用いることができる。

[0046] ［工程4］

本工程は、塩基存在下または塩基非存在下、化合物（V）と適当なアミン（またはその塩）とを反応させることにより化合物（IV）またはその塩を製造する工程である。

アミンとしては、後述の実施例に記載の化合物、公知の化合物、購入可能な化合物又は購入可能な化合物から当業者が通常行う方法により容易に製造することができる化合物を用いることができる。

本工程で用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチル－2－ピロリドン、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシ

ド等を用いることができ、好適には、Ｎ－メチル－２－ピロリドンである。

塩基とは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、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等を意味するが、好適には、炭酸カリウムである。

反応温度は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、10℃～100℃（反応容器中の内温）であり、より好適には、20℃～50℃（反応容器中の内温）である。

反応時間は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬、反応温度によって異なり、好適には、試薬を加えた後、上記反応温度にて反応液を1～24時間撹拌するのが好適であり、1～4時間撹拌するのがより好適である。

アミン（またはその塩）は、化合物（V）に対して1．0～3．0倍モル当量を用いることができるが、好適には、1．1～1．3倍モル当量を用いることができる。

塩基は、化合物（V）に対して1．0～3．0倍モル当量を用いることができるが、好適には、1．1～1．3倍モル当量を用いることができる。

なお、上記工程後、R^1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適宜行うこともできる。

[0047] [工程5]

本工程は、化合物（IV）またはその塩を加水分解または接触水素化することにより化合物（II）またはその塩を製造する工程である。

（1）加水分解の場合

酸または塩基存在下、化合物（IV）またはその塩を加水分解することにより化合物（II）またはその塩を製造することができる。

本工程で用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶剤、テトラヒドロフラン、1，2－ジメトキシエタン、tert－ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロペンチルエーテルなどのエーテル系溶剤、水またはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には

、水とメタノール、エタノールまたはテトラヒドロフランとの混合溶剤である

酸とは、塩酸等を意味する。

塩基とは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等を意味する。

反応温度は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、0℃～80℃（反応容器中の内温）であり、より好適には、30℃～50℃（反応容器中の内温）である。

反応時間は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬、反応温度によって異なり、好適には、試薬を加えた後、上記反応温度にて反応液を1～24時間撹拌するのが好適であり、2～5時間撹拌するのがより好適である。

酸は、化合物（IV）に対して1．0～5．0倍モル当量を用いることができるが、好適には、1．0～2．0倍モル当量を用いることができる。

塩基は、化合物（IV）に対して1．0～5．0倍モル当量を用いることができるが、好適には、1．0～2．0倍モル当量を用いることができる。

（2）接触水素化の場合

還元触媒存在下、水素雰囲気下、化合物（IV）またはその塩を接触水素化することにより化合物（II）またはその塩を製造する工程である。

本工程で用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶剤、テトラヒドロフラン、1，2－ジメトキシエタン、tert－ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロペンチルエーテルなどのエーテル系溶剤、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチル－2－ピロリドン、ギ酸、水またはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には水とメタノールとテトラヒドロフランの混合溶剤、水とエタノールとテトラヒドロフランの混合溶剤、または水とエタノールの混合溶剤である。

還元触媒とは、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等を意味するが、好適には、パラジウム炭素である。

本工程は、0．1MPa（常圧）～1．0MPaの水素雰囲気下で行うことができるが、好適には、0．1MPa～0．3MPaの水素雰囲気下で行うことができる。

また、本工程でギ酸またはギ酸を含む混合溶剤を溶剤として使用する場合、水素ガスを用いることなく本工程を行うことができる。

反応温度は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、0℃～50℃（反応容器中の内温）であり、より好適には、20℃～30℃（反応容器中の内温）である。

反応時間は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬、反応温度によって異なり、好適には、試薬を加えた後、上記反応温度にて反応液を1～48時間撹拌するのが好適であり、3～18時間撹拌するのがより好適である。

還元触媒は、化合物（IV）に対して0．1～5．0倍モル当量を用いることができるが、好適には、0．5～1．5倍モル当量を用いることができる。

[0048] [工程6]

本工程は、縮合剤存在下、塩基存在下または非存在下、化合物（II）またはその塩と化合物（III）とを反応させることにより化合物（I）を製造する工程である。

化合物（III）としては、公知の化合物、購入可能な化合物又は購入可能な化合物から当業者が通常行う方法により容易に製造することができる化合物を用いることができる。

本工程で用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1，2－ジメトキシエタン、tert－ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロペンチルエーテルなどのエーテル系溶剤、エタノール、1－プロパノール、2－プロパノールなどのアルコール系溶剤、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチル－2－ピロリドン、N，N－ジメチルアセトアミド、またはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には、テトラヒドロフランとN，N－ジメチルホルムアミドの混合溶剤、またはテトラヒドロフランと2－プロパノールとの混合溶剤である。

縮合剤とは、4-(4,6-dimethoxy[1.3.5]triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride

hydrate、2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine、2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine、dicyclohexyl carbodiimide (DCC)、1-ethyl-3,(3'-dimethylamino)carbodiimide HCl salt (EDC or WSC HCl)、O-(1H-benzotiazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), O-(1H-benzotiazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU)等を意味するが、好適には、4-(4,6-dimethoxy[1.3.5]triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride hydrate、2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazineである。

塩基とは、Ｎ－メチルモルホリン、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、１－メチルイミダゾール、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等を意味するが、好適には、Ｎ－メチルモルホリンである。

反応温度は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、－10℃～50℃（反応容器中の内温）であり、より好適には、20℃～30℃（反応容器中の内温）である。

反応時間は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬、反応温度によって異なり、好適には、試薬を加えた後、上記反応温度にて反応液を1～48時間撹拌するのが好適であり、3～18時間撹拌するのがより好適である。

化合物(III)は、化合物(II)に対して1．0～3．0倍モル当量を用いることができるが、好適には、1．0～2．0倍モル当量を用いることができる。

縮合剤は、化合物(II)に対して1．0～3．0倍モル当量を用いることができるが、好適には、1．0～2．0倍モル当量を用いることができる。

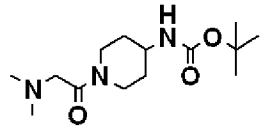
塩基は、化合物(II)に対して1．0～10倍モル当量を用いることができるが、好適には、2．0～4．0倍モル当量を用いることができる。

実施例

[0049] 以下に本発明の理解を更に容易にするために実施例を掲げるが、本発明はこれに限定されない。

[0050] （製造例1） tert－ブチル ［1－(2－ジメチルアミノアセチル)ピペリジン－4－イル］カルバメート

[化27]

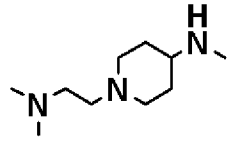


4－(tert－ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン(5．0g)のN，N－ジメチルホルムアミド(70ml)溶液に、N，N－ジメチルグリシン(2．97g)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(3．89g)、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド　塩酸塩(5．27g)を加え、窒素雰囲気下室温で46時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(400ml)、飽和食塩水(200ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液(50ml)を加え、室温で30分間攪拌した後、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮し、無色結晶として表題化合物(8．03g、定量的)を得た。

ESI－MS(m／z)：286[M＋H]$^{+}$.

[0051] (製造例2)　N－[1－(2－ジメチルアミノエチル)ピペリジン－4－イル]－N－メチルアミン

[化28]



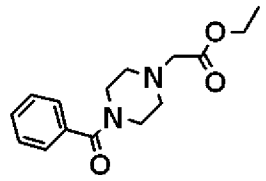
tert－ブチル　[1－(2－ジメチルアミノアセチル)ピペリジン－4－イル]カルバメート(7．07g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液を窒素雰囲気下氷冷攪拌した。ここに水素化リチウムアルミニウム(280mg)を加え、氷浴上で15分間、室温で15分間攪拌した。窒素雰囲気下、反応液を100℃で11時間加熱還流した。反応液を氷冷した。ここに水(2．8ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液(2．8ml)、水(14．0ml)を順次加え、これを2時間攪拌した。不溶物をろ別した。ろ液を濃縮し、黄色油状物として表題化合物(4．65g、定量的)を得た。

^{1}H－NMR　Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm)：1．34－1．43(2H，m)，1．87－1．90(2H，m)，2．02－2．08(2H，m)，2．25(6H，s)，2．31－2．50(7H，m)，2．90(2H，m)，3．14－3．27(1H，m)．

ESI－MS(m／z):186[M＋H]$^{+}$.

[0052] (製造例3) (4－ベンゾイルピペラジン－1－イル)アセティック アシド エチル エステル

[化29]

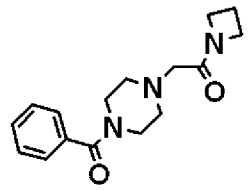


窒素雰囲気下、1－(エトキシカルボニルメチル)ピペラジン(5.1g)をテトラヒドロフラン(300ml)に溶解させ、氷水浴冷却下、ここにトリエチルアミン(8.25ml)とベンゾイルクロライド(3.44ml)を加えた。反応液を室温まで昇温させ、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(200ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)、水(100ml)、飽和食塩水(100ml)で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表記化合物(8.19g、定量的)を無色油状物として得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm):1.28(3H, t, J＝7.2Hz), 2.20－2.85(4H, m), 3.26(2H, m), 3.48(2H, m), 3.85(2H, m), 4.19(2H, m), 7.41(5H, m).

[0053] (製造例4) 1－(アゼチジン－1－イル)－2－(4－ベンゾイルピペラジン－1－イル)エタノン

[化30]



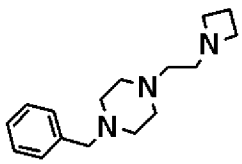
(4－ベンゾイルピペラジン－1－イル)アセティック アシド エチルエステル(8.19g)にメタノール(300ml)と水(50ml)を加えた後、氷水浴冷却下、水酸化リチウム(1.34g)を加え10分間攪拌した。反応液を室温まで昇温させ、24時間攪拌した。1N塩酸(55.9ml)を加えた後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣にエタノール(200

ml)を加えた。析出した不溶物をセライトを通じてろ去した。ろ液を減圧濃縮することにより、粗生成物の(4－ベンゾイルピペラジン－1－イル)アセティック　アシド(8．6g)を白色固体として得た。窒素雰囲気下、室温で(4－ベンゾイルピペラジン－1－イル)アセティック　アシド(2g)にN，N－ジメチルホルムアミド(80ml)を加えた後、アゼチジン　塩酸塩(1．51g)、トリエチルアミン(4．49ml)、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(3．09g)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール(2．18g)を順次加え、室温で66時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(100ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)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(50ml)、水(50ml)、飽和食塩水(50ml)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)で精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより得られた残渣にジエチルエーテル(10ml)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(731．5mg)を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm):2．40－2．80(6H，m)，3．03(2H，s)，3．47(2H，m)，3．83(2H，m)，4．06(2H，m)，4．22(2H，m)，7．30－7．50(5H，m)．

[0054] (製造例5)　1－[2－(アゼチジン－1－イル)エチル]－4－ベンジルピペラジン

[化31]



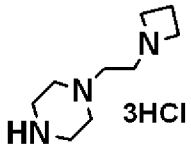
窒素雰囲気下、水素化アルミニウムリチウム(405mg)を氷水浴冷却攪拌下でテトラヒドロフラン(10ml)に懸濁させた後、1－(アゼチジン－1－イル)－2－(4－ベンゾイルピペラジン－1－イル)エタノン(730mg)とテトラヒドロフラン(5ml×3)を加えた。反応液を60℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水(0．4ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液(0．4ml)、水(1．2ml)を加え、13時間攪拌した。反応液の不溶物をセライトを通じてろ別し、これを酢酸エチル(100ml)で洗浄した。溶媒を減

圧留去することにより粗生成物の表題化合物(687mg)を淡黄色油状物として得た。

ESI－MS(m／z):260[M＋H]$^+$.

[0055] (製造例6) 1－[2－(アゼチジン－1－イル)エチル]ピペラジン 三塩酸塩

[化32]

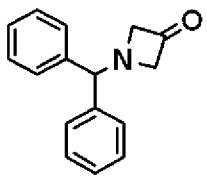


1－[2－(アゼチジン－1－イル)エチル]－4－ベンジルピペラジン(687mg)をメタノール(30ml)に溶解させ、ここに20%水酸化パラジウム炭素(372mg)を加え、水素加圧下(0．4MPa)で10時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液に4N塩酸－酢酸エチル(1．33ml)を加えて攪拌した。攪拌下、系内を減圧し、過剰の塩酸を留去した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物(736mg、定量的)を淡褐色油状物として得た。

ESI－MS(m／z):170[M＋H]$^+$.

[0056] (製造例7) 1－ベンゾヒドリルアゼチジン－3－オン

[化33]



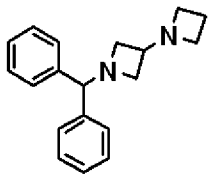
1－ベンゾヒドリルアゼチジン－3－オール 塩酸塩(5．52g)とトリエチルアミン(27．9ml)混合物に、室温でピリジン サルファー トリオキシド コンプレックス(19．7g)のジメチルスルホキシド(80ml)溶液を滴下した。反応液を50℃で30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。これを氷水にあけた。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に活性炭(5g)を加え、室温で3日間撹拌した。活性炭をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣をメタノール(200ml)に溶解させ、ここに活性炭(10g)を加え、室温で3日間撹拌した。活性炭をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル＝4:1～2:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として目的物(3．21g)を得た。ここ

にヘキサンを加えて結晶を析出させた後、結晶をろ取した。通気乾燥することにより無色結晶として表記化合物(1．11g、23．4%)を得た。ろ液を濃縮して得られた残渣にヘキサンを加え、室温で放置した。結晶析出後、上清をピペットで除いた。これを減圧乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物(940mg、19．8%)を得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm):4．01(4H, s), 4．60(1H, s), 7．22(2H, m), 7．30(4H, m), 7．48(4H, m).

[0057] (製造例8) 3－(アゼチジン－1－イル)－1－ベンゾヒドリルアゼチジン

[化34]



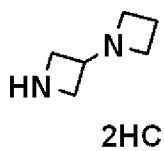
1－ベンゾヒドリルアゼチジン－3－オン(750mg)のジクロロメタン(12ml)溶液にアゼチジン 塩酸塩(326mg)を加え、室温で攪拌した。ここに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1．01g)を加え、室温で25時間攪拌した。反応液に炭酸ナトリウム(発泡がおさまるまで)、水(50ml)、酢酸エチル(100ml)を加えた。有機層を分取した。これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル＝1:1～1:2～酢酸エチル)で精製し、淡黄色固体として表記化合物(643mg, 73．1%)を得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm):2．06(2H, m), 2．91(2H, m), 3．16－3．24(7H, m), 4．35(1H, s), 7．15(2H, m), 7．25(4H, m), 7．40(4H, d, J＝7．6Hz).

ESI－MS(m／z):279$[M+H]^+$.

[0058] (製造例9) 3－(アゼチジン－1－イル)アゼチジン 二塩酸塩

[化35]



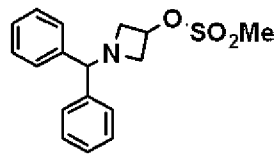
2HCl

3－(アゼチジン－1－イル)－1－ベンゾヒドリルアゼチジン(643mg)の酢酸エチル溶液に4N塩酸－酢酸エチル(1．16ml)を加えて濃縮した。得られた残渣をメタノール(65ml)に溶解させ、ここに20％水酸化パラジウム(811mg)を加えた。これを水素加圧下(0．3～0．4MPa)、室温で4時間撹拌した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣にヘプタンを加えて固体を懸濁させた。上清をピペットで除いた残渣を減圧濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物の粗体(471．2mg)を得た。

ESI－MS(m／z)：113[M＋H]$^{+}$.

[0059] (製造例10) 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

[化36]

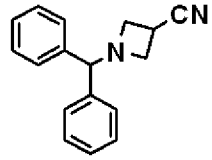


窒素雰囲気下、1－ベンゾヒドリルアゼチジン－3－オール(15．0g)のピリジン(100ml)懸濁液を－20℃に冷却し、ここにメタンスルホニル クロリド(6．33ml)を滴下した。窒素雰囲気下、反応液を－20℃で1時間、その後水浴上で2．5日間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣にエタノール(10ml)、ヘキサン(50ml)を加えて、析出した結晶を懸濁させた。結晶をろ取し、ヘキサンで洗浄した。これを室温で通気乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物(5．943g、44．8％)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(1．58g、11．9％)を得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (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＝7．2Hz).

[0060] (製造例11) 1－ベンゾヒドリル－3－シアノアゼチジン

[化37]

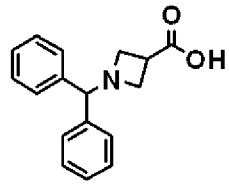


1－ベンゾヒドリル－3－(メタンスルホニルオキシ)アゼチジン(7．52g)のN，N－ジメチルホルムアミド(60ml)溶液に、水(7．2ml)，シアン化ナトリウム(3．48g)を加え、65℃で9時間攪拌した。反応液に水、炭酸ナトリウム、酢酸エチルを加え、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、得られた結晶にジエチルエーテル(10ml)を加えて懸濁させた。結晶をろ取してジエチルエーテルで洗浄した。これを通気乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物(5．43g、92．3%)を得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (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)．

[0061] (製造例12) 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

[化38]



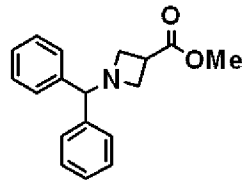
1－ベンゾヒドリル－3－シアノアゼチジン(5．43g)のメトキシエタノール(54ml)溶液に、水酸化カリウム(6．48g)、水(3．25ml)を加え、100℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。反応液を氷中にあけた。これを1N塩酸でpH5に調整したのち、ここに食塩を加えた。これを酢酸エチル－テトラヒドロフラン混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮し、淡黄色結晶として表記化合物の粗体を得た。ここにジエチルエーテル(15ml)を加え、結晶を懸濁させた。結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。これを通気乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物(4．20g、71．7%)を得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (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).

[0062] (製造例13) メチル 1－ベンゾヒドリルアゼチジン－3－カルボキシレート

[化39]



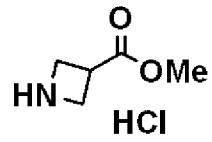
1－ベンゾヒドリルアゼチジン－3－カルボキシリック アシド(4. 20g)のN, N－ジメチルホルムアミド(45ml)溶液に炭酸カリウム(6. 53g)、ヨードメタン(0. 976ml)を加え、室温で20. 5時間撹拌した。反応液を氷水中にあけ、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル＝5:1～3:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、黄色結晶として表記化合物(3. 57g、80. 8%)を得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm):3. 26(2H, m), 3. 31(1H, m), 3. 44(2H, m), 3. 69(3H, s), 4. 38(1H, s), 7. 16－7. 20(2H, m), 7. 25－7. 28(4H, m), 7. 39－7. 41(4H, m).

ESI－MS(m／z):282$[M+H]^+$.

[0063] (製造例14) メチル アゼチジン－3－カルボキシレート 塩酸塩

[化40]

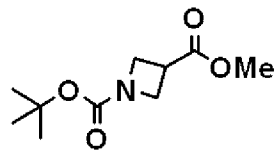


メチル 1－ベンゾヒドリルアゼチジン－3－カルボキシレート(3. 57g)のメタノール(360ml)溶液に、4N塩酸－酢酸エチル(12. 7ml)、20%水酸化パラジウム(3. 57g)を加え、水素加圧下(0. 4MPa)室温で11時間撹拌した。触媒をろ別し、これをメタノール、水で洗浄した。ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として目的物の粗体を得た。反応が定量的に進行し、1. 93gを得たものとして次反応に用いた。

ESI－MS(m／z):116$[M+H]^+$.

[0064] (製造例15) メチル 1－tert－ブトキシカルボニルアゼチジン－3－カルボキシレート

[化41]

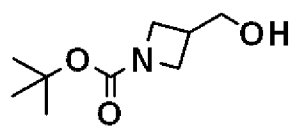


メチル アゼチジン－3－カルボキシレート 塩酸塩の粗体(純品として1．93g相当と換算)を水(26ml)に溶解させ、氷浴冷却撹拌下に炭酸水素ナトリウム(3．2g)、次いで、ジ－t－ブチル ジカルボネート(2．91g)のテトラヒドロフラン(13ml)溶液を加え、同温で0．5時間撹拌した。反応液を室温で19．5時間撹拌した。反応液中のテトラヒドロフランを留去した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水(70ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濃縮したものと水層をあわせ、ここにテトラヒドロフラン(50ml)を加えた。これを氷浴冷却下に撹拌し、ここに炭酸水素ナトリウム(3．2g)、次いで、ジ－t－ブチル ジカルボネート(2．91g)を再度加えた。同温で0．5時間撹拌後、室温で2．5日間撹拌した。反応液を分配し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、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=2:1～1:1～酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール＝10:1)により精製した。目的物画分を濃縮し、無色油状物として表記化合物(370mg、13．5%)を得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm):1．44(9H, s), 3．35(1H, m), 3．75(3H, s), 4．10(4H, d, J＝7．6Hz).

[0065] (製造例16) tert－ブチル 3－(ヒドロキシメチル)アゼチジン－1－カルボキシレート

[化42]



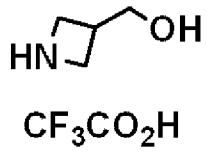
ナスフラスコに水素化リチウムアルミニウム(128mg)を入れ、テトラヒドロフラン(30ml

)に懸濁させた。これを氷浴で冷却し、ここにメチル 1－tert－ブトキシカルボニルアゼチジン－3－カルボキシレート(970mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を徐々に加え、窒素雰囲気下、同温で1時間撹拌した。氷浴冷却下、反応液に水(0．13ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液(0．13ml)、水(0．39ml)を加え、同温で1時間撹拌した。反応液中の不溶物をろ別した。ろ液を濃縮し、無色油状物として表記化合物(805mg、95．3%)を得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm)：1．44(9H, s), 2．71(1H, m), 3．69(2H, dd, J＝5．2, 8．4Hz), 3．79(2H, d, J＝6．8Hz), 4．00(2H, m).

[0066] (製造例17) 3－(ヒドロキシメチル)アゼチジン トリフルオロ酢酸塩

[化43]

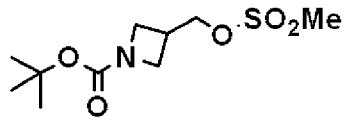


氷冷下、tert－ブチル 3－(ヒドロキシメチル)アゼチジン－1－カルボキシレート(125mg)にトリフルオロ酢酸(0．413ml)を加え、同温で30分間撹拌した。その後、反応液を室温で1．5時間撹拌した。反応液を濃縮し、黄色油状物として表記化合物の粗体(209．8mg)を得た。

ESI－MS(m／z)：88[M＋H]$^+$.

[0067] (製造例18) tert－ブチル 3－[(メタンスルホニルオキシ)メチル]アゼチジン－1－カルボキシレート

[化44]



tert－ブチル 3－(ヒドロキシメチル)アゼチジン－1－カルボキシレート(806mg)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液にトリエチルアミン(1．80ml)を加えた。窒素雰囲気下これを氷冷し、メタンスルホニルクロリド(0．499ml)を滴下し、同温で30分間撹拌した。反応液に酢酸エチル(100ml)、水(70ml)を加えて分配した。水層を酢酸エチ

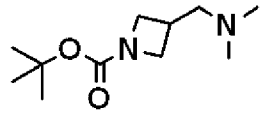
ルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)で精製した。目的物画分を濃縮し、無色油状物として表記化合物(1.05g、92.0%)を得た。

^{1}H−NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm):1.44(9H, s), 2.93(1H, m), 3.05(3H, s), 3.72(2H, dd, J=5.0, 9.0Hz), 4.06(2H, m), 4.35(2H, d, J=6.8Hz).

ESI−MS(m/z):288[M+Na]$^+$.

[0068] (製造例19) tert−ブチル 3−(ジメチルアミノメチル)アゼチジン−1−カルボキシレート

[化45]



tert−ブチル 3−[(メタンスルホニルオキシ)メチル]アゼチジン−1−カルボキシレート(1.05g)のメタノール(20ml)溶液に2Mジメチルアミン−テトラヒドロフラン(20ml)溶液を加え、封管中70℃で40時間加熱した。反応液を室温まで冷却した。反応液を濃縮後、酢酸エチルと飽和炭酸水素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、黄色油状物として表記化合物(678mg、79.9%)を得た。

^{1}H−NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm):1.43(9H, s), 2.22(6H, s), 2.50(2H, d, J=7.6Hz), 2.69(1H, m), 3.59(2H, dd, J=5.2, 8.4Hz), 4.16(2H, m).

ESI−MS(m/z):215[M+H]$^+$, 269[M+Na+MeOH]$^+$.

[0069] (製造例20) 3−(ジメチルアミノメチル)アゼチジン 2トリフルオロ酢酸塩

[化46]



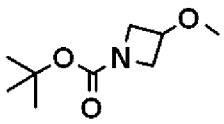
2 CF_3CO_2H

氷冷下、tert－ブチル 3－(ジメチルアミノメチル)アゼチジン－1－カルボキシレート(678mg)にトリフルオロ酢酸(1．95ml)を加え、同温で30分間撹拌した。その後、反応液を室温で1．5時間撹拌した。反応液を濃縮、ついでトルエンを加えて共沸し、黄色油状物として表記化合物の粗体(1．79g)を得た。

ESI－MS(m／z):115[M＋Na]$^{+}$.

[0070] (製造例21) tert－ブチル 3－メトキシアゼチジン－1－カルボキシレート

[化47]

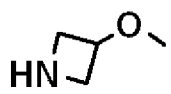


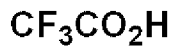
水素化ナトリウム(2．89g)のテトラヒドロフラン(50ml)懸濁液を氷浴冷却下に撹拌した。ここに、tert－ブチル 3－ヒドロキシアゼチジン－1－カルボキシレート(5．00g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液をゆっくりと加え、同温で30分間撹拌した。その後、反応液を室温で30分間撹拌した。再度反応液を15分間氷浴冷却下で撹拌した。反応液にヨードメタン(3．09ml)を滴下し、そのまま2時間撹拌した。反応液に少しずつ水を加えた。発泡がおさまったところで、有機層を分取した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカ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＝3:1～2:1～1:1～酢酸エチル)で精製した。目的物画分を濃縮し、無色油状物として表記化合物(1．80g、33．3%)を得た。また、原料画分を濃縮して回収した(2．10g、42．0%)。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm):1．44(9H, s), 3．28(3H, s), 3．82(2H, m), 4．06(2H, m), 4．14(1H, m).

[0071] (製造例22) 3－メトキシアゼチジン トリフルオロ酢酸塩

[化48]



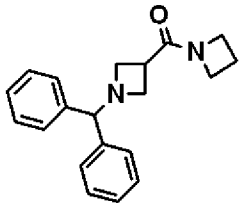


tert－ブチル 3－メトキシアゼチジン－1－カルボキシレート(125mg)をジクロロメタン(0．618ml)に溶解させ、ここにトリフルオロ酢酸(0．618ml)を加え、室温で3．5時間撹拌した。反応液を濃縮し、黄色油状物として目的物の粗体(232mg)を得た。

ESI－MS(m／z):88[M＋H]$^{+}$.

[0072] (製造例23) 3－(アゼチジン－1－イルカルボニル)－1－ベンズヒドリルアゼチジン

[化49]



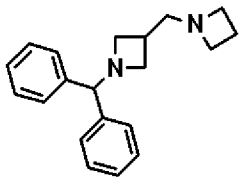
窒素雰囲気下、室温にて1－ベンズヒドリルアゼチジン－3－カルボキシリック アシド(1．52g)をN，N－ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解させた。トリエチルアミン(3．17ml)、BOP試薬(Benzotriazole-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate;5．03g)、アゼチジン 塩酸塩(1．06g)を順次加えて24時間撹拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液(50ml)を加えて撹拌した。次いで酢酸エチル(100ml)を加えて抽出した。分配した有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣(1．83g)に酢酸エチル(2ml)とtert－ブチルメチルエーテル(10ml)を加えて結晶を沈降させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物(1．14g、65%)を淡黄色結晶として得た。

^{1}H－NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2．15－2．30(2H, m), 3．20－3．50(5H, m), 3．90－4．10(4H, m), 4．45(1H, s), 7．15－7．45(10H, m).

ESI－MS(m／z):307[M＋H]$^{+}$.

[0073] (製造例24) 3－(アゼチジン－1－イルメチル)－1－ベンズヒドリルアゼチジン

[化50]



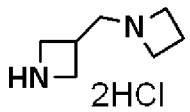
窒素雰囲気下、室温で水素化アルミニウムリチウム(300mg)をテトラヒドロフラン(10ml)に懸濁させた後、3－(アゼチジン－1－イルカルボニル)－1－ベンズヒドリルアゼチジン(1．14g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を滴下した。滴下後、反応液を60℃で2時間攪拌した。反応液を氷水浴冷却した後、水(0．3ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液(0．3ml)、水(0．9ml)を加え、一晩攪拌した。不溶物をろ過し、酢酸エチル(100ml)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより表記化合物(1．115g、定量的)を淡褐色油状物として得た。

^{1}H－NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：2．07(2H, m)，2．40－2．60(3H, m)，2．74(2H, m)，3．11－3．15(4H, m)，3．32(2H, m)，4．29(1H, s)，7．14－7．40(10H, m)．

ESI－MS(m／z)：293$[M+H]^+$．

[0074] (製造例25) 3－(アゼチジン－1－イルメチル)アゼチジン 二塩酸塩

[化51]

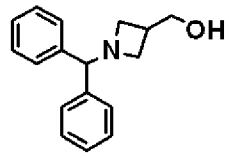


3－(アゼチジン－1－イルメチル)－1－ベンズヒドリルアゼチジン(1．115g)をメタノール(25ml)に溶解させた。窒素雰囲気下に10％パラジウム－炭素(1．1g)を加え、水素加圧下(0．4MPa)で12時間撹拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過、メタノールで洗浄した。ろ液に4N塩酸－酢酸エチル(4ml)を加えた後、減圧濃縮した。残渣にヘプタン(25ml)を加えた後、上清を除去した。この操作をもう一度繰り返した。得られた残渣を2日間減圧乾燥することにより、表記化合物(680mg、90％)を淡褐色油状物として得た。

ESI－MS(m／z)：127$[M+H]^+$．

[0075] (製造例26) 1－ベンゾヒドリル－3－(ヒドロキシメチル)アゼチジン

[化52]



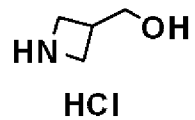
1－ベンゾヒドリル－3－アゼチジンカルボキシリック　アシド(3．12g)をテトラヒドロフラン(60ml)に懸濁させ、窒素雰囲気下に氷－エタノール浴で冷却した。トリエチルアミン(1．96ml)を滴下した後、20分かけてクロロ炭酸エチル(1．34ml)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を滴下した。滴下後、同温で30分間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ物をテトラヒドロフラン(30ml)で洗浄した。ろ液を氷水浴冷却した水素化ホウ素ナトリウム(1．33g)の水(15ml)溶液に15分間かけて滴下した。滴下後、反応液を室温で撹拌した。反応液に1N塩酸(35ml)を徐々に加えて過剰の水素化ホウ素ナトリウムを分解した後、1N水酸化ナトリウム水溶液(35ml)を加えた。これを酢酸エチル(100ml)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(1．59g、54％)を淡褐色固体として得た。

^{1}H－NMR　Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm)：2．57(1H, m)，3．03(2H, m)，3．24(2H, m)，3．80(2H, d, J＝5．2Hz)，4．33(1H, s)，7．15－7．45(10H, m)．

ESI－MS(m／z)：254$[M+H]^+$．

[0076] (製造例27)　3－(ヒドロキシメチル)アゼチジン　塩酸塩

[化53]



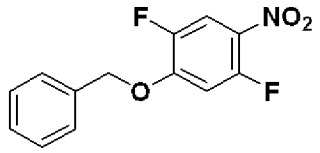
1－ベンゾヒドリル－3－(ヒドロキシメチル)アゼチジン(1．59g)をメタノール(30ml)に溶解させ、窒素雰囲気下に水酸化パラジウム－炭素(1．0g)を加え、水素加圧下(0．4MPa)で撹拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過、メタノールで洗浄した。ろ液に4N塩酸－酢酸エチル(2ml)を加えた後、減圧濃縮した。残渣にヘプタン(1

5ml)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。残渣を一晩減圧乾燥することにより、表記化合物の粗体(832mg)を淡黄色油状物として得た。

ESI－MS(m／z):88[M＋H]$^{+}$.

[0077] (製造例28) 1－(ベンジルオキシ)－2,5－ジフルオロ－4－ニトロベンゼン

[化54]

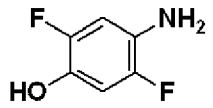


2,4,5－トリフルオロニトロベンゼン(9.48g)とベンジルアルコール(5.54ml)のN,N－ジメチルホルムアミド(40ml)溶液に、炭酸カリウム(11.1g)を加え、室温にて60時間攪拌した。反応液に、0℃で水(120ml)を加え、4℃で24時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。この結晶を減圧下乾燥させ、表記化合物(11.5g、81%)を淡黄色結晶として得た。

^{1}H－NMR Spectrum(DMSO－d_6) δ (ppm):5.35(2H, s), 7.40－7.50(5H, m), 7.64(1H, dd, J＝7.2, 13.2Hz), 8.20(1H, dd, J＝7.2, 10.8Hz).

[0078] (製造例29) 4－アミノ－2,5－ジフルオロフェノール

[化55]

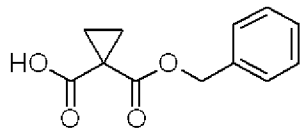


1－(ベンジルオキシ)－2,5－ジフルオロ－4－ニトロベンゼン(9.21g)のメタノール(300ml)溶液に10%パラジウム炭素(921mg)を加え、水素雰囲気下で、室温にて24時間20分攪拌した。フラスコ内を窒素雰囲気下として反応を停止した後、セライトを用いて触媒をろ過した。ろ液を減圧下に留去して、表記化合物(4.96g、99%)を褐色固体として得た。

^{1}H－NMR Spectrum(DMSO－d_6) δ (ppm):4.67(1H, s), 6.53－6.64(1H, m), 9.03(1H, s).

[0079] (実施例1) 1－(ベンジルオキシカルボニル)シクロプロパンカルボキシリック アシド

[化56]



(方法1)

1, 1－シクロプロパンジカルボキシリック　アシド(5. 02g)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(50ml)に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン(5. 38ml)を滴下した。同温で30分攪拌後、氷水浴冷却下に塩化チオニル(2. 82ml)を滴下した。同温で30分攪拌後、氷水浴冷却下にベンジルアルコール(4. 39ml)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液を加え、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。反応液に2N水酸化ナトリウム水溶液(100ml)を加えた後、テトラヒドロフランを減圧下で留去した。得られた水溶液にtert－ブチルメチルエーテル(25ml)を加えて攪拌した。有機層と水層を分離した。水層を氷水浴冷却し、2N塩酸(50ml)を加えてpH4にした。酢酸エチル(150ml)を加えてしばらく攪拌した。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。溶媒留去して得られた残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(6. 29g、74%)を淡黄色油状物として得た。

^{1}H－NMR　Spectrum(DMSO－d_6) δ (ppm):1. 30－1. 40(4H, m), 5. 15(2H, s), 7. 30－7. 38(5H, m).

ESI－MS(m／z):243[M＋Na]$^+$.

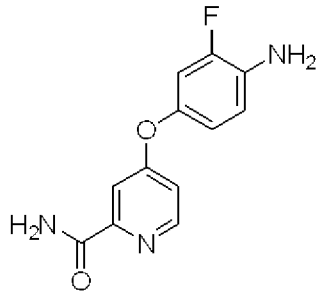
(方法2)

1, 1－シクロプロパンジカルボキシリック　アシド(50g)を窒素雰囲気下、アセトニトリル(500ml)に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にN－メチルイミダゾール(31ml)を滴下した。同温で30分攪拌後、塩化チオニル(29ml)を滴下した。同温で30分攪拌後、氷水浴冷却下にベンジルアルコール(45. 7g)とN－メチルイミダゾール(31ml)の混合溶液を加え、同温で6時間攪拌した。反応液に2N水酸化ナトリウム水溶液(900ml)を加えpH8にした。得られた水溶液にtert－ブチルメチルエーテル(500ml)を加えて攪拌した。有機層と水層を分離し、有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液(200ml)で抽出した。水層を合わせ氷水浴冷却し、5N塩酸(300ml)を加えてpH4

にした。酢酸エチル(1000ml)を加えてしばらく攪拌した。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。溶媒留去して得られた残渣をメタノール(120ml)に溶解し、室温攪拌下水(120ml)を滴下した。室温にて30分攪拌後氷水浴冷却下2時間攪拌し、生成した固体を吸引濾過し水(60ml、2回)で洗浄した。得られた固体を減圧下40℃にて乾燥し、表記化合物(59g、69%)を得た。

[0080] (実施例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

[化57]



(方法1)

窒素気流下、4-アミノ-3-フルオロフェノール(5.7g)をジメチルスルホキシド(57ml)に溶解させ、室温にてtert-ブトキシカリウム(5.6g)を加え、15分間攪拌した。反応液に4-クロロピリジン-2-カルボキシアミド(5.0g)を加えた後、窒素気流撹拌下に外温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(85.5ml)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(5.88g、74.3%)を淡褐色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum(DMSO-d_6) δ (ppm):5.18-5.30(2H, m), 6.80(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.81-6.90(1H, m), 7.02(1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 6.99-7.14(1H, m), 7.32-7.39(1H, m), 7.69(1H, brs), 8.10(1H, brs), 8.48(1H, m).

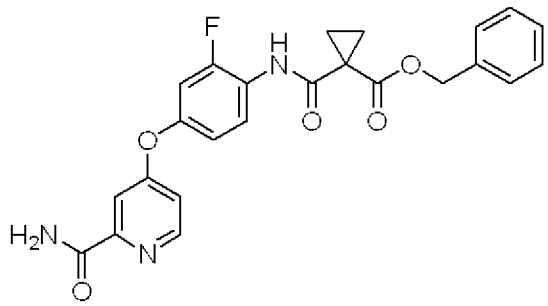
(方法2)

窒素気流下、tert-ブトキシカリウム(214g)をジメチルスルホキシド(750ml)とテトラヒドロフラン(250ml)に溶解し、この溶液に4-アミノ-3-フルオロフェノール・1/2

ナフタレン2，6ジスルホン酸塩（242g）と4－クロロピリジン－2－カルボキシアミド（100g）のジメチルスルホキシド（1000ml）溶液を氷冷攪拌下滴下した。室温にて30分攪拌後外温90℃の油浴を用いて2時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し水（3000ml）を加えて2時間攪拌した。析出した固体をろ取し、水（500ml、2回）で洗浄した。ろ物を水（2000ml）に懸濁し、30分攪拌後再びろ取し、水（500ml、2回）で洗浄した。60℃で温風乾燥することにより、表記化合物（119g、75．3％）を得た。

[0081] （実施例3） 1－[4－（2－カルバモイルピリジン－4－イロキシ）－2－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 ベンジルエステル

[化58]



（方法1）

1－（ベンジルオキシカルボニル）シクロプロパンカルボキシリック アシド（11．5g）に、テトラヒドロフラン（148ml）とN－メチルモルホリン（10．9g）の混合物を、氷冷下に攪拌した。塩化チオニル（6．19g）を内温4．4℃から25．2℃の間で滴下し、47分間攪拌した。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（9．89g）を内温1．9℃から13．4℃の間で2分間かけて投入し、内温3℃から6℃に保持しつつ4時間40分間攪拌した。反応液に、酢酸エチル（346ml）、2N水酸化ナトリウム水溶液（100ml）、テトラヒドロフラン（49ml）、水（20ml）を加えて分配した。有機層を5％食塩水溶液（49ml）で2回洗浄した。有機層を減圧濃縮し、析出した結晶を酢酸エチル（15ml）とヘプタン（15ml）の混合溶液でトリチュレーションに付した。このものをろ過し、酢酸エチル（5ml）とヘプタン（5ml）の混合液で洗浄し、表記化合物（13．44g）を得た。

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1．58（4H，s），5．20（2H，s），7．06－7．11（1H，m），7．19－7．23（1H，m），7．31－7．44（7H，m），7．72

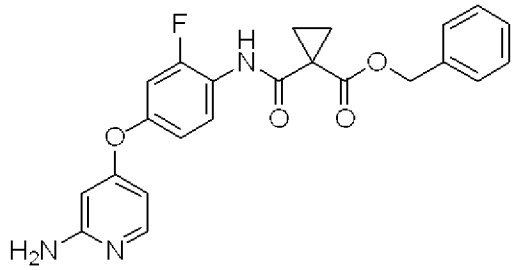
(1H, s), 8. 13(1H, s), 8. 51－8. 56(1H, m), 8. 75(1H, t, J＝8. 4Hz), 10. 71(1H, s).

(方法2)

2－クロロ－4, 6－ジメトキシ－1, 3, 5－トリアジン(24. 5g)のテトラヒドロフラン(625ml)溶液にN－メチルモルホリン(12. 8g)を室温で撹拌下、内温25. 0℃から27. 5℃の間で加えた。室温で50分間撹拌した後、1－(ベンジルオキシカルボニル)シクロプロパンカルボキシリック アシド(24. 5g)を同温で加えた。さらに10分後、室温にて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(25. 5g)を撹拌下加えた。12時間50分室温で撹拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液(1250ml)を加え3時間、室温で撹拌した。混合物をろ過し、ろ取した結晶を水100mlで洗浄した。結晶を60℃で13時間乾燥し目的とする表記化合物(45. 4g)を得た。

[0082] (実施例4) 1－[4－(2－アミノピリジン－4－イロキシ)－2－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 ベンジルエステル

[化59]



(方法1)

1－[4－(2－カルバモイルピリジン－4－イロキシ)－2－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 ベンジルエステル(2g)をN, N－ジメチルホルムアミド(20ml)に室温で溶解し、水(0. 481ml)を加えた。二酢酸ヨードベンゼン(2. 87g)を室温撹拌下で加え2. 5時間撹拌した。反応液に水(40ml)を加え、2N水酸化ナトリウム水溶液を溶液のpHが11になるまで加えてクエンチし、酢酸エチルを加えて分層した。有機層を水, 5%食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し濃縮した。得られた粗褐色油状物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)により精製し、表記化合物(819mg)をクリーム色結晶として得た。

^{1}H－NMR Spectrum(DMSO－d_6) δ (ppm): 1. 50－1. 60(4H, brs), 3. 30(2H, s), 5. 19(2H, s), 5. 85(1H, d, J＝2. 4Hz), 5. 96(1H, m), 6. 15(1H, dd, J＝2. 4Hz, 6. 4Hz), 6. 96(1H, m), 7. 20(1H, dd, J＝2. 4 Hz, 11. 2Hz), 7. 30－7. 42(4H, m), 7. 81(1H, d, J＝5. 6Hz), 7. 96(1H, m), 10. 62(1H, s).

(方法2)

1－[4－(2－カルバモイルピリジン－4－イロキシ)－2－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 ベンジルエステル(10g)をN, N－ジメチルホルムアミド(100ml)に室温で溶解し、水(2. 41ml)を加えた。二酢酸ヨードベンゼン(7. 91g)を室温攪拌下で加え3時間攪拌後、さらに二酢酸ヨードベンゼン(360mg)を加えて2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(100ml)と5%炭酸水素ナトリウム水溶液(100g)を加えて分層した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し濃縮した。得られた粗結晶に酢酸エチル(30ml)を加え60℃に加熱撹拌し、結晶の溶解を確認後、室温に冷却した。(方法1)で得られた種結晶(50mg)を加えて30分攪拌して結晶の析出を確認後、ヘプタン(100ml)を加え、さらに30分間撹拌した。結晶をろ取して乾燥することにより、表記化合物(6. 84g)を得た。

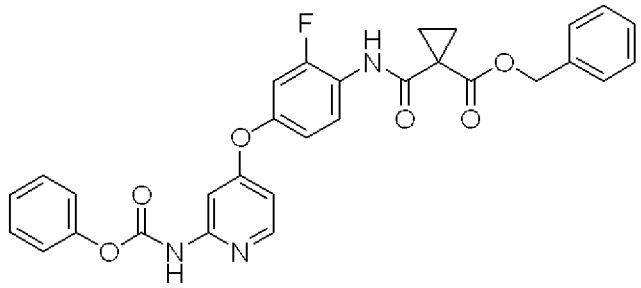
(方法3)

1－[4－(2－カルバモイルピリジン－4－イロキシ)－2－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 ベンジルエステル(17. 9g)をN－メチル－2－ピロリドン(125ml)に室温で溶解し、水(7. 2ml)を加えた。二酢酸ヨードベンゼン(14. 1g)を室温攪拌下で加え4時間7分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(268ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(179ml)を加えて分層した。有機層を5%食塩水溶液(179ml)で3回、水(179ml)で1回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し濃縮した。得られた粗結晶にトルエン(72ml)を加え90℃に加熱撹拌し、結晶の溶解を確認後、室温に冷却した。析出した結晶をろ取してトルエン(18ml)で洗浄し、50℃で4時間減圧下乾燥することにより、表記化合物(11. 9g)を淡橙色結

晶として得た。

[0083] (実施例5) 1－[2－フルオロ－4－(2－フェノキキカルボニルアミノピリジン－4－イロキシ)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 ベンジルエステル

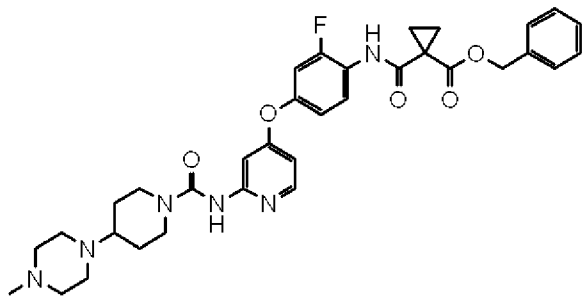
[化60]



1－[4－(2－アミノピリジン－4－イロキシ)－2－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 ベンジルエステル(6.0g、含量5.51g)に、テトラヒドロフラン(41ml)とアセトニトリル(41ml)およびピリジン(2.07g)を投入し、攪拌により溶解させた。この溶液へ氷冷下に、クロロギ酸フェニル(4.1g)を内温8.8から14.9℃の間で滴下した。反応液を同温度で2時間9分間攪拌したのち、室温にて更に3時間5分間攪拌した。析出物を濾取し、テトラヒドロフラン－アセトニトリルの混合液(2:1、16ml)にて洗浄を行い、風乾後、目的とする表記化合物(6.39g)を得た。

[0084] (実施例6) 1－[2－フルオロ－4－(2－{[4－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピペリジン－1－カルボニル]アミノ}ピペリジン－4－イロキシ)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 ベンジルエステル

[化61]



(方法1)

1－[2－フルオロ－4－(2－フェノキシカルボニルアミノピリジン－4－イロキシ)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 ベンジルエステル(2．75g)とN，Ｎ－ジメチルホルムアミド(13．8ml)の混合液に炭酸カリウム(772mg)を加え攪拌を開始した。1－メチル－4－(ピペリジン－4－イル)ピペラジン(1．02g)を投入し、6時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(41ml)と水(27．5ml)を加えて分配した。得られた有機層を水(13．8ml、3回)で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Sylisia NH、溶出液;酢酸エチル:メタノール＝30:1)で精製した。溶出液を減圧濃縮し、tert－ブチルメチルエーテル(3ml)を加えて刺激を与えたところ、析出が見られた。さらにtert－ブチルメチルエーテル(40ml)を加え、終夜攪拌した。得られた析出物をろ取し、tert－ブチルメチルエーテル(3ml)にて洗浄を行い、風乾後、目的とする表記化合物(1．61g)を得た。

^{1}H－NMR Spectrum(DMSO－d_6) δ (ppm):1．20－1．34(2H, m), 1．57(4H, s), 1．72(2H, d, J＝10．8Hz), 2．12(3H, s), 2．18－2．40(4H, m), 2．45(3H, brs), 2．74(2H, t, J＝11．6Hz), 3．30(2H, s), 4．10(2H, d, J＝13．6Hz), 5．20(2H, s), 6．43－6．55(1H, m), 6．97－7．10(1H, m), 7．22－7．29(1H, m), 7．30－7．44(6H, m), 7．98－8．08(1H, m), 8．13(1H, d, J＝6．0Hz), 9．21(1H, s), 10．67(1H, s).

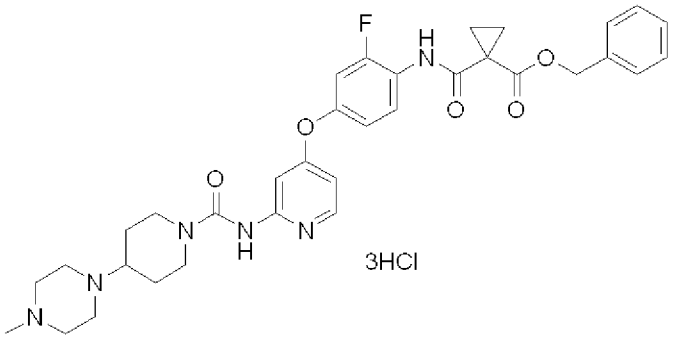
(方法2)

1－[2－フルオロ－4－(2－フェノキシカルボニルアミノピリジン－4－イロキシ)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 ベンジルエステル(3．60g)とN－メチル－2－ピロリドン(25ml)の混合液に1－メチル－4－(ピペリジン－4－イル)ピペラジン(1．46g)を投入し、40℃で加熱しながら1時間51分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(180mL)と水(90mL)を加えて分配した。得られた有機層を水(36ml、2回)および10％食塩水(36ml)で洗浄した。無水硫酸マグネシウム(10g)にて乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Sylisia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル＝1:1～酢酸エチル～酢酸エチル:イソプロピルアルコール＝9:1)で精製した。溶出液を減圧濃縮し、tert－ブチルメチルエーテル(60ml)と(方法1)で得た種結晶を加えて析出を行った。得ら

れた析出物をろ取し、tert－ブチルメチルエーテル(10ml)にて洗浄を行い、減圧乾燥を40℃で2時間行い、目的とする表記化合物(2．57g)を得た。

[0085] (実施例7) 1－[2－フルオロ－4－(2－{[4－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピペリジン－1－カルボニル]アミノ}ピペリジン－4－イロキシ)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 ベンジルエステル 3塩酸塩

[化62]



(方法1)

1－[2－フルオロ－4－(2－{[4－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピペリジン－1－カルボニル]アミノ}ピペリジン－4－イロキシ)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 ベンジルエステル(189mg)を酢酸エチル(6ml)に溶解し、4N塩化水素－酢酸エチル溶液(0．3ml)を添加した。得られた混合液を減圧濃縮し、メタノール(0．5ml)と酢酸エチル(4ml)を添加した。析出物をろ過したところ吸湿したので、メタノール(10ml)にて回収した。回収溶液を再度減圧濃縮し、メタノール(0．5ml)とtert－ブチルメチルエーテル(4ml)を添加した。析出物をろ過し、表記化合物(102mg)を得た。

^{1}H－NMR Spectrum(DMSO－d_6) δ (ppm)：1．58(4H, s), 1．60－1．74(2H, m), 2．17(2H, d, J＝10．4Hz), 2．83(3H, s), 2．91(2H, t, J＝12．4Hz), 3．50－3．57(9H, m), 4．39(2H, d, J＝12．8Hz), 5．20(2H, s), 7．03－7．09(1H, m), 7．13－7．19(1H, m), 7．30－7．42(6H, m), 7．46(1H, dd, J＝2．4, 8．8Hz), 8．14(1H, t, J＝8．8Hz), 8．30(1H, d, J＝7．2Hz), 10．78(1H, s), 10．93(1H, brs)．

(方法2)

1－[2－フルオロ－4－(2－フェノキシカルボニルアミノピリジン－4－イロキシ)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　ベンジルエステル(2．0g)とN－メチル－2－ピロリドン(14ml)の混合液に1－メチル－4－(ピペリジン－4－イル)ピペラジン(812mg)を加え、40℃で2時間31分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(60ml)と水(40ml)を加え分配した。有機層を5％食塩水(10ml、3回)、水(10ml)で洗浄した。得られた有機層の一部(10ml)に4N塩化水素－酢酸エチル溶液(0．5ml)を加え、(方法1)で得た種結晶を投入した。イソプロピルアルコール(1ml)を加え、超音波処理を行ったところ析出物が生じた。得られた析出物をろ過し、酢酸エチル(2ml)で洗浄し、表記化合物(322mg)を得た。

(方法3)

1－[2－フルオロ－4－(2－フェノキシカルボニルアミノピリジン－4－イロキシ)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　ベンジルエステル(6．63g)とN－メチル－2－ピロリドン(33ml)の混合液に1－メチル－4－(ピペリジン－4－イル)ピペラジン(2．68g)を加え、40℃で2時間10分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(132ml)と水(99ml)を加え分配した。有機層を5％食塩水(33ml、2回)、水(33ml)で洗浄した。イソプロピルアルコール(13ml)に4N塩化水素－酢酸エチル溶液(10ml)を加え、ここに上記の洗浄後有機層を8ml滴下し、(方法2)で得た種結晶を投入してから更に有機層の滴下を行った。滴下途中にイソプロピルアルコール(13ml)を追加し、超音波処理を行ってから、滴下を継続した。滴下終了後に5時間38分間攪拌を行った。析出物をろ過し、酢酸エチル－イソプロピルアルコールの混合液(5:1、20ml)で洗浄を行い、酢酸エチル(20ml)で溶媒置換を行った。窒素気流下で風乾し、更に減圧乾燥を40℃で2時間行い、目的とする表記化合物(6．12g)を得た。

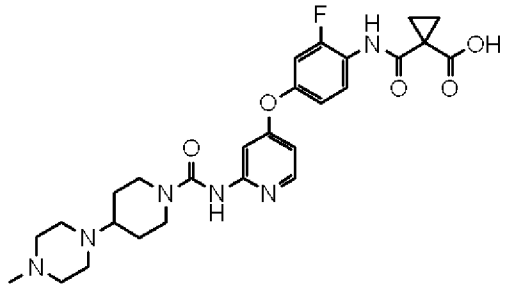
(方法4)

1－[2－フルオロ－4－(2－フェノキシカルボニルアミノピリジン－4－イロキシ)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　ベンジルエステル(16．1g)とN－メチル－2－ピロリドン(46ml)の混合液に1－メチル－4－(ピペリジン－4－イル)ピペラジンのN－メチル－2－ピロリドン溶液(24．8％、26．3g)を加え、N

－メチル－2－ピロリドン（15ml）で洗い込んだ。37℃で1時間52分間攪拌した。反応液に酢酸エチル（242ml）と水（242ml）を加え分配した。有機層を1N塩酸水（81ml）にて洗浄した。水層を分取し、酢酸エチル（161ml）を加え、さらに2N水酸化ナトリウム水（81mL）を加えて分配した。有機層を分取し、1％食塩水（81g）で洗浄し、有機層（151．3g）を取得した。エタノール（48ml）に前記有機層の一部（104．2g）を加え、氷冷下攪拌しながら濃塩酸（7．41ml）を加えた。残りの有機層の一部（約15ml）を加え、種結晶（48．3mg）を投入し、室温にて1時間14分間攪拌した。残りの有機層全量を29分間かけて滴下し、さらに16時間19分間攪拌を行った。析出物をろ過し、酢酸エチル－エタノールの混合液（3:1、32．4ml）で洗い出しと洗浄を行い、酢酸エチル（32．2ml）で溶媒置換を行った。窒素気流下で風乾し、更に減圧乾燥を40℃で2時間20分間行い、目的とする表記化合物（15．0g）を得た。

[0086] （実施例8） 1－[2－フルオロ－4－(2－{[4－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピペリジン－1－カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イロキシ)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

[化63]



（方法1）

1－[2－フルオロ－4－(2－{[4－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピペリジン－1－カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イロキシ)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 ベンジルエステル（800mg）をテトラヒドロフラン（4ml）とエタノール（4ml）の混合液に溶解し、パラジウム炭素（400mg）を加えて、0．15MPaの水素雰囲気下で4時間室温攪拌した。反応液に水（4ml）を加えてろ過し、ろ過残渣を50％エタノール水溶液（8ml）と水（4ml）で洗浄したのち、ろ液を濃縮した。濃縮残渣にテトラヒドロフラン（8ml）とエタノール（8ml）を加えて濃縮した。濃縮残渣に

テトラヒドロフラン(8ml)と酢酸エチル(8ml)、エタノール(2ml)を加えて濃縮した。濃縮残渣にテトラヒドロフラン(8ml)とエタノール(16ml)を加えて濃縮し、結晶を析出させた。結晶をテトラヒドロフラン(16ml)で懸濁し40分間室温攪拌後，結晶をろ過して乾燥することにより、表記化合物(550mg)を白色結晶として得た。

^{1}H－NMR Spectrum(DMSO－d_6) δ (ppm):1.15－1.23(2H, m), 1.24－1.38(4H, m), 1.70－1.80(2H, m), 2.41－2.50(2H, brs), 2.50(3H, s), 2.60－2.90(9H, m), 4.10－4.18(2H, m), 6.60(1H, dd, J＝2.4Hz, 5.6Hz), 6.93(1H, d, J＝8.8Hz), 7.17(1H, dd, J＝2.4Hz, 11.6Hz), 7.33(1H, d, J＝2.4Hz), 8.10(1H, d, J＝5.6Hz), 8.35(1H, t, J＝8.8Hz), 9.21(1H, s).

(方法2)

1－[2－フルオロ－4－(2－{[4－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピペリジン－1－カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イロキシ)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 ベンジルエステル(500mg)をテトラヒドロフラン(2.5ml)、エタノール(2.5ml)、水(1.5ml)の混合液に溶解し、パラジウム炭素(100mg)を加えて、0.15MPaの水素雰囲気下で3時間室温で攪拌した。反応液をろ過し、ろ過残渣を90%エタノール水溶液(1ml)で洗浄したのち、ろ液を濃縮した。濃縮残渣にエタノールを加えて濃縮を3回繰り返した。濃縮残渣にエタノール(2.5ml)とテトラヒドロフラン(2.5ml)、(方法1)で得た種結晶を加えて1時間室温攪拌した。酢酸エチル(5ml)を加えてさらに1時間攪拌した後に、結晶をろ過して乾燥することにより、表記化合物(420mg)を白色結晶として得た。

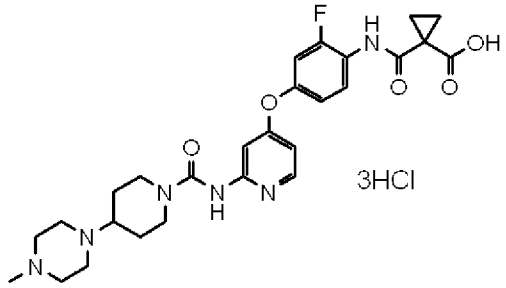
(方法3)

1－[2－フルオロ－4－(2－{[4－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピペリジン－1－カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イロキシ)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 ベンジルエステル 塩酸塩(2g)を水(20ml)と酢酸エチル(20ml)に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液(4ml)を加えて分層した。有機層を水洗後、濃縮した。テトラヒドロフランを加えて濃縮を3回繰り返した。濃縮残渣をテトラヒドロフラン(8ml)と水(1.6ml)の混合液に溶解し、パラジウム炭素(200mg)を加え

て、0．2MPaの水素雰囲気下で5時間室温撹拌した。反応液にテトラヒドロフラン（4ml）とメタノール（6ml）を加えてろ過し、ろ過残渣を90％メタノール水溶液（3ml）で洗浄した。ろ液にテトラヒドロフラン（12ml）、（方法1）で得た種結晶を加えて1時間室温撹拌した。酢酸エチル（32ml）を加えてさらに14時間撹拌した後に、結晶をろ過して乾燥することにより、表記化合物（1．2g）を白色結晶として得た。

[0087] （実施例8－2）　1－[2－フルオロ－4－(2－{[4－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピペリジン－1－カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イロキシ)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　3塩酸塩

[化64]



（方法1）

1－[2－フルオロ－4－(2－{[4－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピペリジン－1－カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イロキシ)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　ベンジルエステル　3塩酸塩（2g）を水（4ml）とエタノール（8ml）の混合液に溶解し、パラジウム炭素（100mg）を加えて、約1気圧の水素雰囲気下で5時間10分間室温で撹拌した。反応液をろ過し、ろ過残渣を水（1ml）とエタノール（2ml）の混合液で洗浄した。ろ液にエタノールを20ml加えて濃縮した。得られた混合物にエタノール（10ml）を加えて濃縮する操作を4回繰り返した。この混合物を熱時ろ過しながら酢酸エチル（40ml）に撹拌下滴下した。室温で25時間30分間撹拌した後に、エタノール（2ml）と酢酸エチル（2ml）の混合液で洗浄しながら結晶をろ過して乾燥することにより、表記化合物（1．56g）を白色固体として得た。

^{1}H－NMR　Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1．50－1．78（8H，m），2．04－2．22（2H，m），2．46（3H，s），2．80－3．90（9H，m），4．22－4．40（2H，

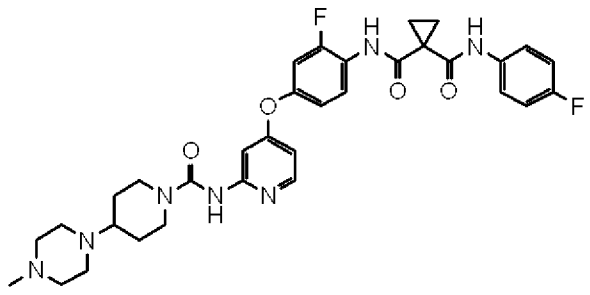
m), 7. 01(1H, brs), 7. 13(1H, d, J=9. 6Hz), 7. 22(1H, s), 7. 43(1H, d, J=12. 4Hz), 8. 22−8. 32(2H, m), 11. 30(1H, s).

(方法2)

1−[2−フルオロ−4−(2−{[4−(4−メチルピペラジン−1−イル)ピペリジン−1−カルボニル]アミノ}ピリジン−4−イロキシ)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 ベンジルエステル 3塩酸塩(5g)を水(10ml)とエタノール(20ml)の混合液に溶解し、パラジウム炭素(250mg)を加えて、0. 2MPaの水素雰囲気下で7時間50分間室温で攪拌した。反応液をろ過し、ろ過残渣を水(6ml)とエタノール(10ml)の混合液で洗浄した。ろ液にエタノールを50ml加えて共沸、濃縮した後、水(0. 6g)およびエタノール(8. 3ml)を加えた。その溶液に2−プロパノール(10ml)を加えて室温で5分撹拌した。1−[2−フルオロ−4−(2−{[4−(4−メチルピペラジン−1−イル)ピペリジン−1−カルボニル]アミノ}ピリジン−4−イロキシ)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 3塩酸塩 (150mg)を加えて13時間45分間撹拌した。さらに2−プロパノール(50ml)を加えて室温で24時間35分間撹拌した後に、結晶をろ過して乾燥することにより、表記化合物(4. 26g)を白色固体として得た。

[0088] (実施例9) N−(2−フルオロ−4−{[2−({[4−(4−メチルピペラジン−1−イル)ピペリジン−1−イル]カルボニル}アミノ)ピリジン−4−イル]オキシ}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

[化65]



(方法1)

1−[2−フルオロ−4−(2−{[4−(4−メチルピペラジン−1−イル)ピペリジン−1−カルボニル]アミノ}ピリジン−4−イロキシ)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(100mg)のテトラヒドロフラン(1ml), N, N－ジメチルホルムアミド(0. 2ml)および4－フルオロアニリン(0. 0526ml)の混合懸濁液に4－(4, 6－ジメトキシ[1, 3, 5]トリアジン－2－イル)－4－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート(164mg)を加え、室温で2. 5時間攪拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクエンチし、酢酸エチルを加えて分層した。有機層を水洗後濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Sylisia 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。溶出液を濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル(2ml)を加え、30分間室温攪拌した。ヘプタン(2ml)を加えて30分間攪拌後, 結晶をろ取して乾燥することにより、表記化合物(74mg)を白色結晶として得た。

^{1}H－NMR Spectrum(DMSO－d_6) δ (ppm):1. 22－1. 33(2H, m), 1. 54－1. 63(4H, m), 1. 68－1. 78(2H, m), 2. 12(3H, s), 2. 12－2. 40(5H, m), 2. 40－2. 60(4H, m), 2. 68－2. 78(2H, m), 4. 06－4. 14(2H, m), 6. 60(1H, dd, J＝2. 4Hz, 5. 6Hz), 7. 00(1H, m), 7. 19(2H, t, J＝8Hz), 7. 22(1H, dd, J＝2. 4Hz, 11. 2Hz), 7. 40(1H, s), 7. 61(2H, dd, J＝5. 2Hz, 8Hz), 7. 93(1H, t, J＝8. 8Hz), 8. 13(1H, d, J＝5. 6Hz), 9. 21(1H, s), 9. 90(1H, brs), 10. 55(1H, brs).

(方法2)

1－[2－フルオロ－4－(2－{[4－(4－メチルピペラジン－1－イル)－ピペリジン－1－カルボニル]－アミノ}－ピリジン－4－イロキシ)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(500mg, 0. 925mmol)のテトラヒドロフラン(4. 5ml), N, N－ジメチルホルムアミド(1ml), 4－フルオロアニリン(0. 131ml)混合懸濁液に4－(4, 6－ジメトキシ[1, 3, 5]トリアジン－2－イル)－4－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレートを加え、室温で16時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(7. 5ml)を加え、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(7. 5ml)を加えてクエンチし, 分層した。有機層に1N塩酸水溶液(5ml)を加えて分層した。水層にテトラヒドロフラン(7. 5ml)を加え、2N水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加えて中和し、酢酸エチル(7. 5ml)を加えて分層した。有機層を水洗後濃縮した。濃縮残渣に酢酸エチルを加えて

濃縮を3回繰り返した。

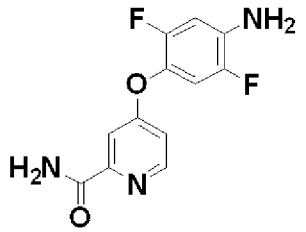
得られた残渣に酢酸エチルを全重量が2．34gになるまで加え、(方法1)で得た種結晶を入れて30分間室温攪拌した。酢酸エチル(2．5ml)を加えて1時間攪拌後、ヘプタン(5ml)を加えてさらに2時間攪拌した。結晶をろ取して乾燥することにより，表記化合物(427mg)を白色結晶として得た。

(方法3)

2－クロロ－4，6－ジメトキシ－1，3，5－トリアジン(238g)のテトラヒドロフラン(4400g)，2－プロパノール(2159g)混合溶液にN－メチルモルホリン(419g)を撹拌下で加えテトラヒドロフラン(122g)で洗いこみ、25℃で33分間撹拌した。反応液に1－[2－フルオロ－4－(2－{[4－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピペリジン－1－カルボニル]アミノ}ピペリジン－4－イロキシ)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　ベンジルエステル　3塩酸塩(550g)を加えテトラヒドロフラン(245g)で洗いこみ、さらに4－フルオロアニリン(132g)を加えテトラヒドロフラン(122g)で洗いこみ，25℃で4時間20分間攪拌した。反応液に酢酸イソプロピル(7194g)と1N塩酸水溶液(5593g)を加えて，分層した。水層にテトラヒドロフラン(1147g)および酢酸イソプロピル(7194g)を加え，2N水酸化ナトリウム水溶液(5401g)を加えて中和し，分層した。有機層を5％食塩水(1650g)で2回，さらに水(1650g)で1回洗浄後，液量が約3Lになるまで濃縮した。濃縮液に酢酸イソプロピル(1440g)を加えて25℃で1時間20分間撹拌した。さらに酢酸イソプロピル(959g)を加えて同温で3時間7分間撹拌した。さらに酢酸イソプロピル(2398g)を加えて同温で16時間28分間撹拌した。析出した結晶をろ取して乾燥することにより，表記化合物(408g)を白色結晶として得た。

[0089] (実施例10)　4－(4－アミノ－2，5－ジフルオロフェニル)ピリジン－2－カルボキシアミド

[化66]



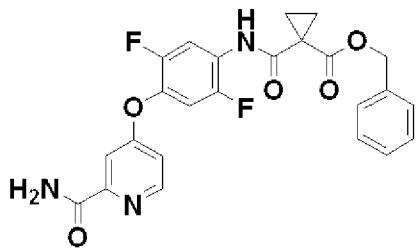
窒素気流下、4－アミノ－2，5－ジフルオロフェノール(4．95g)をジメチルスルホキシド(50ml)に溶解させ、室温にてtert－ブトキシカリウム(4．05g)を加え25分間攪拌した。この溶液に4－クロロピリジン－2－カルボキシアミド(2．70g)を加え、80℃で2．5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、1N水酸化ナトリウム水溶液(74．25ml)を加え、10時間攪拌した。析出した固体をろ取し、得られた固体を水で洗浄した。この固体を100℃で24時間温風乾燥することにより、表記化合物(3．38g、74％)を紫色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum(DMSO－d_6) δ (ppm)：5．57(2H, d, J＝6．0Hz)，6．75－6．80(1H, m)，7．17－7．20(1H, m)，7．26(1H, dd, J＝7．2，10．8Hz)，7．38(1H, m)，7．73(1H, s)，8．14(1H, s)，8．52(1H, d, J＝5．6Hz)．

ESI－MS(m／z)：288[M＋Na]$^+$．

[0090] (実施例11) ベンジル 1－{[(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)アミノ]カルボニル}シクロプロパンカルボキシレート

[化67]



窒素雰囲気下、1－[(ベンジルオキシ)カルボニル]シクロプロパンカルボキシリックアシド(1．04g)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解させた。0℃にてN－メチルモルホリン(0．520ml)を加え15分攪拌した。この混合物に0℃にて塩化チオニル(0．345ml)を加え同温にて30分攪拌した後、4－(4－アミノ－2，5－ジフルオロフェノキシ)

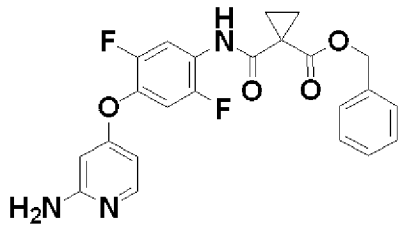
ピリジン－2－カルボキシアミド(500mg)、N－メチルモルホリン(0．520ml)を加え、室温にて2時間50分攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム(15ml)と酢酸エチル(20ml)を加えて分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液(15ml)、水(15ml)、飽和食塩水(15ml)で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Sylisia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル＝1:1～1:2)により精製した。目的物分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物(822．7mg、93%)を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum(DMSO－d_6) δ (ppm):1．58－1．63(4H, m), 5．20(2H, s), 7．24－7．27(1H, m), 7．30－7．42(5H, m), 7．43(1H, d, J＝2．8Hz), 7．63－7．71(1H, m), 7．72－7．78(1H, m), 8．13－8．22(2H, m), 8．56(1H, d, J＝5．6Hz), 10．93(1H, brs).

ESI－MS(m／z):490[M＋Na]$^+$.

[0091] (実施例12) ベンジル 1－[({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}アミノ)カルボニル]シクロプロパンカルボキシレート

[化68]



ベンジル 1－{[(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)アミノ]カルボニル}シクロプロパンカルボキシレート(1．55g)をN，N－ジメチルホルムアミド(33ml)に溶解させた。室温にて水(0．299ml)、ヨードベンゼン ジアセテート(1．18g)を加え15時間20分攪拌した。再度、ヨードベンゼンジアセテート(215mg)を加え2時間20分攪拌した。この混合物に、水(150ml)を加え1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200ml)と酢酸エチル(300ml)を加えて分配した。有機層を水(200ml、2回)、飽和食塩水(150ml)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得ら

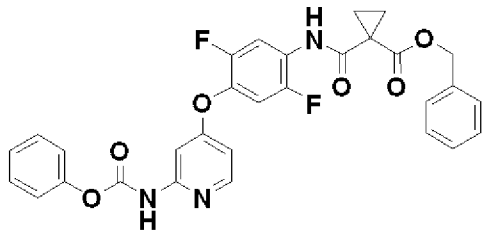
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Sylisia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:2)で精製した。目的物分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物を(1.217g、83%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum(DMSO-d_6) δ (ppm):1.54-1.65(4H, m), 5.19(2H, s), 5.83(1H, d, J=2.0Hz), 5.99(2H, brs), 6.18(1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.30-7.45(5H, m), 7.52(1H, dd, J=7.2, 10.8Hz), 7.82(1H, d, J=5.6Hz), 8.05-8.20(1H, m), 10.86(1H, brs).

ESI-MS(m/z):440[M+H]$^+$.

[0092] (実施例13) ベンジル 1-({[4-({2-[(フェノキシカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル}オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル]アミノ}カルボニル)シクロプロパンカルボキシレート

[化69]



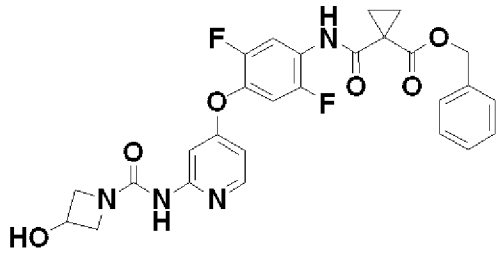
窒素雰囲気下、ベンジル 1-[({4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2,5-ジフルオロフェニル}アミノ)カルボニル]シクロプロパンカルボキシレート(1.15g)をテトラヒドロフラン(12ml)に溶解させた。室温にてピリジン(0.424ml)、クロロギ酸フェニル(0.657ml)を加え20分攪拌した。この混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(36ml)とヘキサン(36ml)を加えて55分攪拌した。析出した固体をろ取した。得られた固体をヘキサンで洗浄して通気乾燥した後、5時間温風乾燥(60℃)した。この固体に水(150ml)を加え2時間攪拌した後、固体をろ取し、得られた固体を水で洗浄した。この固体を3日間温風乾燥(60℃)することにより、表記化合物を(1.117g、76%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm):1.69-1.90(4H, m), 5.19(2H, s), 6.62(1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.95-7.04(1H, m), 7.12-7.21(1H, m), 7.28-7.45(9H, m), 7.56(1H, d, J=2.4Hz), 8.19(1H, d, J=6

. 0Hz), 8. 34(1H, dd, J=7. 2, 12. 0Hz), 8. 49(1H, brs), 11. 27(1H, brs).

[0093] (実施例14) ベンジル 1-[({2, 5-ジフルオロ-4-[(2-{[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イル)オキシ]フェニル}アミノ)カルボニル]シクロプロパンカルボキシレート

[化70]



窒素雰囲気下、ベンジル 1-({[4-({2-[(フェノキシカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル}オキシ)-2, 5-ジフルオロフェニル]アミノ}カルボニル)シクロプロパンカルボキシレート(200mg)と3-ヒドロキシアゼチジン 塩酸塩(39. 1mg)、N, N-ジメチルホルムアミド(4. 0ml)の混合物に、室温にてトリエチルアミン(0. 100ml)を加えて6時間10分攪拌した。3-ヒドロキシアゼチジン 塩酸塩(10. 0mg)とトリエチルアミン(0. 025ml)を室温にて追加して1時間20分攪拌した。この混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(16ml)、ヘキサン(5ml)を加えて攪拌し、析出した固体をろ取した。固体を水(2ml、3回)で洗浄し、通気乾燥した。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 Sylisia NH、溶出液;酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製した。目的物分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物(86. 7mg、45%)を白色固体として得た。

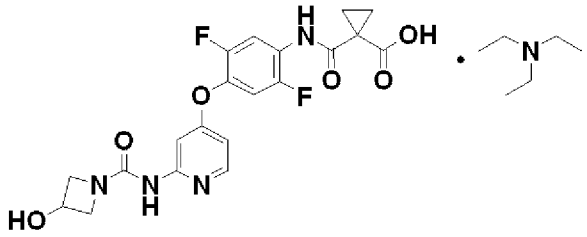
^{1}H-NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm):1. 72-1. 86(4H, m), 3. 93(2H, dd, J=4. 4, 10. 0Hz), 4. 26-4. 32(2H, m), 4. 66-4. 73(1H, m), 5. 20(2H, s), 6. 54(1H, dd, J=2. 0, 6. 0Hz), 6. 89(1H, brs), 7. 00(1H, dd, J=7. 2, 10. 4Hz), 7. 30-7. 43(5H, m), 7. 65(1H, d, J=2. 0Hz), 8. 04(1H, d, J=6. 0Hz), 8. 34(1H, dd, J=7. 2, 12. 0Hz), 11. 27(1H, brs).

ESI-MS(m/z):537[M-H]$^-$.

[0094] (実施例15) 1-[({2, 5-ジフルオロ-4-[(2-{[(3-ヒドロキシアゼチジン-1

－イル）カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イル）オキシ]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　トリエチルアミン塩

[化71]

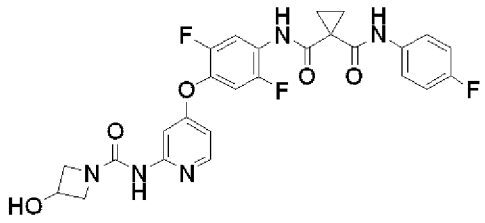


窒素雰囲気下、ベンジル　1－[({2，5－ジフルオロ－4－[(2－{[(3－ヒドロキシアゼチジン－1－イル）カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イル）オキシ]フェニル}アミノ）カルボニル]シクロプロパンカルボキシレート（84．2mg）をテトラヒドロフラン－メタノール（1：1）（2ml）に溶解させた。10％パラジウム炭素（33．2mg）を加えて反応系内を水素雰囲気とした後、室温にて20時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、トリエチルアミン（0．0435ml）を加えて30分攪拌した。触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮することにより、表記化合物（75．3mg、88％）を白色固体として得た。

ESI－MS（m／z）：447[M－H]$^-$．

[0095] （実施例16）　N－{2，5－ジフルオロ－4－[(2－{[(3－ヒドロキシアゼチジン－1－イル）カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イル）オキシ]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

[化72]



窒素雰囲気下、1－[({2，5－ジフルオロ－4－[(2－{[(3－ヒドロキシアゼチジン－1－イル）カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イル）オキシ]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　トリエチルアミン塩（75．3mg）、4－フルオロアニリン（0．026ml）とテトラヒドロフラン（1．0ml）の混合物に、室温にて4－(4，

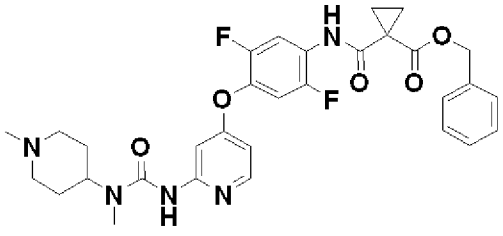
6－ジメトキシ[1, 3, 5]トリアジン－2－イル)－4－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート(80. 8mg)を加え5時間攪拌した。4－(4, 6－ジメトキシ[1, 3, 5]トリアジン－2－イル)－4－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート(80. 8mg)を室温にて追加して87時間攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えて攪拌した後、酢酸エチル(20ml)と水(20ml)を加えて分配した。有機層を飽和食塩水(10ml)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Sylisia NH、溶出液;酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール＝10:1)で精製した。目的物分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物を(68. 1mg、92%)を白色固体として得た。

^{1}H－NMR Spectrum(DMSO－d_6) δ (ppm):1. 54－1. 68(4H, m), 3. 65－3. 72(2H, m), 4. 09－4. 15(2H, m), 4. 33－4. 41(1H, m), 5. 60(1H, d, J＝6. 4Hz), 6. 62－6. 66(1H, m), 7. 14－7. 22(2H, m), 7. 50－7. 65(4H, m), 8. 05－8. 15(1H, m), 8. 13(1H, d, J＝5. 6Hz), 9. 19(1H, brs), 9. 79－9. 84(1H, m), 10. 95－11. 02(1H, m).

ESI－MS(m／z):540[M－H]$^-$.

[0096] (実施例17) ベンジル 1－({[(2, 5－ジフルオロ－4－{2－[3－メチル－3－(1－メチルピペリジン－4－イル)ウレイド]ピリジン－4－イル}オキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)シクロプロパンカルボキシレート

[化73]



窒素雰囲気下、ベンジル 1－({[4－({2－[(フェノキシカルボニル)アミノ]ピリジン－4－イル}オキシ)－2, 5－ジフルオロフェニル]アミノ}カルボニル)シクロプロパンカルボキシレート(200mg)をN－メチルピロリジノン(2. 0ml)に懸濁させた。室温にて1－メチル－4－(メチルアミノ)ピペリジン(0. 104ml)を加えて一晩攪拌した。反

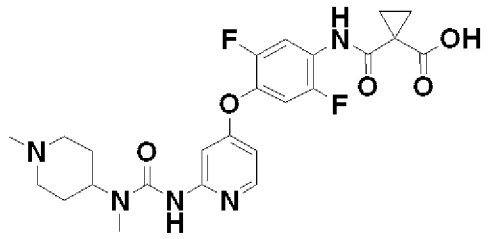
応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を加えて撹拌した。酢酸エチル(20ml)で抽出した。有機層を水(10ml)、飽和塩化アンモニウム水溶液(10ml)、飽和食塩水(10ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Sylisia NH、溶出液;酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール＝95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(62.3mg、29%)を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm): 1.60－1.90(8H, m), 2.05－2.20(2H, m), 2.32(3H, s), 2.89(3H, s), 2.90－3.00(2H, m), 4.19(1H, m), 5.20(2H, s), 6.53(1H, dd, J＝2.4, 5.6Hz), 7.00(1H, brs), 7.20(1H, m), 7.30－7.45(5H, m), 7.68(1H, d, J＝2.4Hz), 8.06(1H, d, J＝5.6Hz), 8.33(1H, dd, J＝7.2, 12.0Hz), 11.27(1H, brs).

ESI－MS(m／z):616[M＋Na]$^+$.

[0097] (実施例18) 1－({[(2,5－ジフルオロ－4－{2－[3－メチル－3－(1－メチルピペリジン－4－イル)ウレイド]ピリジン－4－イル}オキシ)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

[化74]



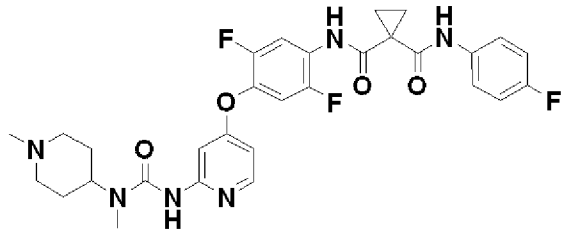
窒素雰囲気下、ベンジル 1－({[(2,5－ジフルオロ－4－{2－[3－メチル－3－(1－メチルピペリジン－4－イル)ウレイド]ピリジン－4－イル}オキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)シクロプロパンカルボキシレート(61.0mg)をテトラヒドロフラン－メタノール(1:1)(4.0ml)に溶解させた後、10% パラジウム炭素(45mg)を加えた。反応系内を水素雰囲気とした後、室温にて3.5時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、テトラヒドロフラン－メタノール(1:1)(4.0ml)を加えて希釈した。触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧留去することにより、表記化合物(49.2mg、95

%)を白色固体として得た。

ESI－MS(m／z):502[M－H]$^-$.

[0098] (実施例19) N－(2,5－ジフルオロ－4－{[2－({[メチル(1－メチルピペリジン－4－イル)アミノ]カルボニル}アミノ)ピリジン－4－イル]オキシ}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

[化75]



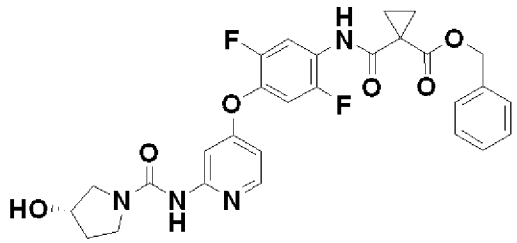
窒素雰囲気下、1－({[(2,5－ジフルオロ－4－{2－[3－メチル－3－(1－メチルピペリジン－4－イル)ウレイド]ピリジン－4－イル}オキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)シクロプロパンカルボキシリック アシド(49.2mg)、4－フルオロアニリン(0.0186ml)とテトラヒドロフラン(2ml)との混合物に、室温にて4－(4,6－ジメトキシ[1,3,5]トリアジン－2－イル)－4－メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート(57.6mg)を加えて15時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えて攪拌した。次いで酢酸エチル(20ml)と水(15ml)を加えて分配した。有機層を飽和食塩水(10ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。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 Sylisia 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。目的物分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物を(41.5mg、71%)を白色固体として得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm): 1.61－1.83(8H, m), 2.03－2.10(2H, m), 2.28(3H, s), 2.88(3H, s), 2.90－2.94(2H, m), 4.10－4.20(1H, m), 6.55(1H, dd, J＝2.4, 5.6Hz), 6.98－7.08(3H, m), 7.15(1H, s), 7.46－7.50(2H, m), 7.67(1H, d, J＝2.4Hz), 8.08(1H, d, J＝5.6Hz), 8.29(1H, dd, J＝7.2, 12.0Hz), 8.57(1H, s), 9.59(1H, s).

ESI－MS(m／z):597[M＋H]$^{+}$.

[0099] (実施例20) ベンジル 1－[({2,5－ジフルオロ－4－[(2－{[((S)－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル)カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イル)オキシ]フェニル}アミノ)カルボニル]シクロプロパンカルボキシレート

[化76]



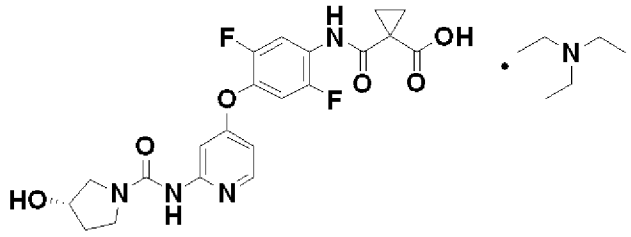
窒素雰囲気下、ベンジル 1－({[4－({2－[(フェノキシカルボニル)アミノ]ピリジン－4－イル}オキシ)－2,5－ジフルオロフェニル]アミノ}カルボニル)シクロプロパンカルボキシレート(200mg)とN－メチルピロリジノン(4.0ml)の混合物に、室温にて(S)－3－ヒドロキシピロリジン(0.0577ml)を室温にて加え、2時間攪拌した。この混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加え、30分攪拌した。析出した固体をろ取し、固体を水(20ml、3回)で洗浄し、この固体を1日間温風乾燥(80℃)することにより、表記化合物を(159.0mg、81%)を白色固体として得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm):1.71－1.88(4H, m), 2.00－2.17(2H, m), 3.47－3.69(4H, m), 4.53－4.59(1H, m), 5.20(2H, m), 6.54(1H, dd, J＝2.0, 5.6Hz), 7.00(1H, dd, J＝7.2, 10.4Hz), 7.08(1H, brs), 7.30－7.44(5H, m), 7.70(1H, d, J＝2.0Hz), 8.05(1H, d, J＝5.6Hz), 8.31－8.38(1H, m), 11.27(1H, brs).

ESI－MS(m／z):551[M－H]$^{-}$.

[0100] (実施例21) 1－[({2,5－ジフルオロ－4－[(2－{[((S)－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル)カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イル)オキシ]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 トリエチルアミン塩

[化77]

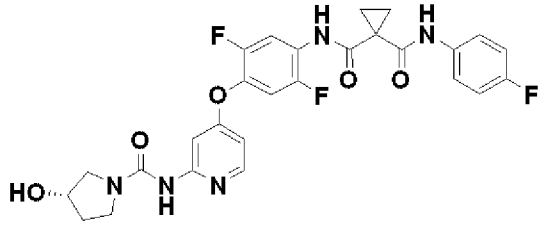


窒素雰囲気下、ベンジル　1－[({2，5－ジフルオロ－4－[(2－{[((S)－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル)カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イル)オキシ]フェニル}アミノ)カルボニル]シクロプロパンカルボキシレート(156．8mg)をテトラヒドロフラン－メタノール(1:1)(4ml)に溶解させた。10%パラジウム炭素(60．4mg)を加えて反応系内を水素雰囲気とした後、室温にて19時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、トリエチルアミン(0．0991ml)を加えて30分攪拌した。触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮することにより、表記化合物(174．9mg、quant.)を白色固体として得た。

ESI－MS(m／z):461[M－H]$^-$.

[0101] (実施例22)　N－{2，5－ジフルオロ－4－[(2－{[((S)－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル)カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イル)オキシ]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

[化78]



窒素雰囲気下、1－[({2，5－ジフルオロ－4－[(2－{[((S)－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル)カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イル)オキシ]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　トリエチルアミン塩(175mg)、4－フルオロアニリン(0．0587ml)とテトラヒドロフラン(4．0ml)の混合物に、室温にて4－(4，6－ジメトキシ[1，3，5]トリアジン－2－イル)－4－メチルモルホリニウム　クロリド　ハイドレート(365mg)を加え68時間30分攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を加えて攪拌した後、酢酸エチル－テトラヒドロフラン(

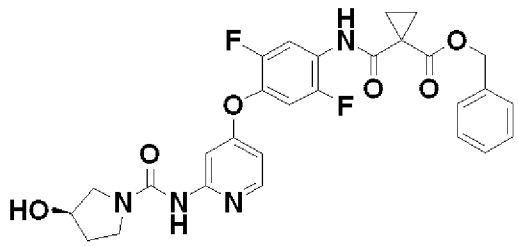
1:1)(40ml)と水(30ml)を加えて分配した。有機層を飽和食塩水(20ml)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Sylisia NH、溶出液;酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール＝10:1)で精製した。目的物分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物を(128.5mg、75%)を白色固体として得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm):1.67－1.77(4H, m), 2.00－2.16(2H, m), 3.46－3.67(4H, m), 4.52－4.58(1H, m), 6.55－6.59(1H, m), 6.97－7.10(4H, m), 7.45－7.52(2H, m), 7.67(1H, d, J＝2.0Hz), 8.07(1H, d, J＝5.6Hz), 8.28(1H, dd, J＝7.6, 12.0Hz), 8.64－8.70(1H, m), 9.49－9.55(1H, m).

ESI－MS(m／z):554[M－H]$^-$.

[0102] (実施例23) ベンジル 1－[({2,5－ジフルオロ－4－[(2－{[((R)－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル)カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イル)オキシ]フェニル}アミノ)カルボニル]シクロプロパンカルボキシレート

[化79]



窒素雰囲気下、ベンジル 1－({[4－({2－[(フェノキシカルボニル)アミノ]ピリジン－4－イル}オキシ)－2,5－ジフルオロフェニル]アミノ}カルボニル)シクロプロパンカルボキシレート(200mg)と(R)－3－ヒドロキシピロリジン 塩酸塩(88.2mg)、N－メチルピロリジノン(4.0ml)の混合物に、室温にてN,N－ジイソプロピルエチルアミン(0.249ml)を室温にて加え、5時間攪拌した。(R)－3－ヒドロキシピロリジン 塩酸塩(44.1mg)、N,N－ジイソプロピルエチルアミン(0.125ml)を室温にて追加して15時間40分攪拌した。この混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加え反応を停止させた後、酢酸エチル－テトラヒドロフラン(1:1)(50ml)と水(30ml)を加え分配した。有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄した後、無水硫酸マグネシ

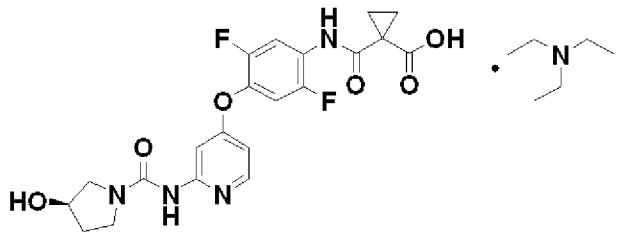
ウムで乾燥した。乾燥剤をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Sylisia NH、溶出液;酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール＝10:1)で精製した。目的物分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物(178.2mg、90%)を白色固体として得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ (ppm):1.71－1.88(4H, m), 2.00－2.17(2H, m), 3.47－3.69(4H, m), 4.53－4.59(1H, m), 5.20(2H, m), 6.54(1H, dd, J＝2.0, 5.6Hz), 7.00(1H, dd, J＝7.2, 10.4Hz), 7.08(1H, brs), 7.30－7.44(5H, m), 7.70(1H, d, J＝2.0Hz), 8.05(1H, d, J＝5.6Hz), 8.31－8.38(1H, m), 11.27(1H, brs).

ESI－MS(m／z):551[M－H]$^-$.

[0103] (実施例24) 1－[({2,5－ジフルオロ－4－[(2－{[((R)－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル)カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イル)オキシ]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 トリエチルアミン塩

[化80]



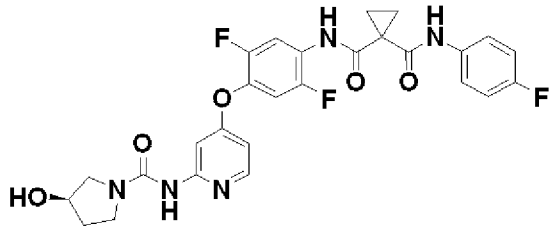
窒素雰囲気下、ベンジル 1－[({2,5－ジフルオロ－4－[(2－{[((R)－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル)カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イル)オキシ]フェニル}アミノ)カルボニル]シクロプロパンカルボキシレート(156.8mg)をテトラヒドロフラン－メタノール(2:1)(6ml)に溶解させた。10%パラジウム炭素(68.6mg)を加えて反応系内を水素雰囲気とした後、室温にて16時間30分攪拌した。反応系内を窒素置換した後、トリエチルアミン(0.112ml)を加えて30分攪拌した。触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮することにより、表記化合物(185.3mg、quant.)を白色固体として得た。

ESI－MS(m／z):461[M－H]$^-$.

[0104] (実施例25) N－{2,5－ジフルオロ－4－[(2－{[((R)－3－ヒドロキシピロリジン

－1－イル）カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イル）オキシ]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

[化81]



窒素雰囲気下、1－[({2，5－ジフルオロ－4－[(2－{[((R)－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル）カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イル）オキシ]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　トリエチルアミン塩（185．3mg）、4－フルオロアニリン（0．0623ml）とテトラヒドロフラン（4．0ml）の混合物に、室温にて4－（4，6－ジメトキシ[1，3，5]トリアジン－2－イル）－4－メチルモルホリニウム　クロリド　ハイドレート（388mg）を加え68時間攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10ml）を加えて攪拌した後、酢酸エチル－テトラヒドロフラン（1：1）（40ml）と水（30ml）を加えて分配した。有機層を飽和食塩水（20ml）で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。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　Sylisia　NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝10：1）で精製した。目的物分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物を（132．8mg、73％）を白色固体として得た。

^{1}H－NMR　Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．67－1．77（4H，m），2．00－2．16（2H，m），3．46－3．67（4H，m），4．52－4．58（1H，m），6．55－6．59（1H，m），6．97－7．10（4H，m），7．45－7．52（2H，m），7．67（1H，d，J＝2．0Hz），8．07（1H，d，J＝5．6Hz），8．28（1H，dd，J＝7．6，12．0Hz），8．64－8．70（1H，m），9．49－9．55（1H，m）．

ESI－MS（m／z）：554[M－H]$^-$．

[0105]　上記製造例に記載のアミン又は公知のアミンを出発原料の一つとして上記実施例と同様の反応を行うことにより、本発明の製造方法を行うことが可能である。

[0106]　[薬理試験例]

本化合物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、抗腫瘍活性、血管新生阻害活性および癌転移抑制活性)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)

human placenta(ヒト胎盤)

PCR(Polymerase chain reaction)

VEGFR2(Vascular endothelial growth factor receptor2、血管内皮増殖因子受容体2)

FGFR1(Fibroblast growth factor receptor1、線維芽細胞増殖因子受容体1)

PDGFRβ(Platelet derived growth factor receptorβ、血小板由来増殖因子受容体β)

EGFR(Epidermal growth factor receptor、上皮増殖因子受容体)

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 Dodecylsulfate、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'－三リン酸)

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)

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)

[0107] 薬理試験例1:受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用

1. 受容体型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. 3kb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'－CCGGCCGGATCCAAAAAGAGAAAGCAAATTAAA－3'および配列番号2:5'－TTAATTCTGCAGCTATGATGTCTCCCAGAAGGA－3'、インビトロジェン社より購入)によりPCR法(TaKaRa Ex Taq™ 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(pFastBac™－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 frugiperda9(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)。他の受容体型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は、上記の方法においてHGFRの代わりに、リジン791から開始する細胞質フラグメント(VEGFR2、Genbank取得番号L04947)、リジン398から開始する細胞質フラグメント(FGFR1、Genbank取得番号X52833)またはリジン558から開始する細胞質フラグメント(PDGFRβ、Genbank取得番号M21616)を用いて調製した。なお、EGFRはSigma社(製品番号E－2645)より購入した。

[0108] 2. 受容体型チロシンキナーゼの発現および精製

2%FBSを含むSF－900II培地（インビトロジェン社より購入）に懸濁したSf9細胞（$3x10^8$個）に、上述したHGFR組み換えバキュロウイルス溶液（4ml）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1000rpm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80mlの氷冷したPBSに懸濁し、4℃にて1000rpm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（pH8．5）、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（pH8．5）、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（pH8．5）、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（pH8．5）、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（pH7．5）、10%（v／v）グリセロール、1mM ジチオスレイトール、0．1mM Na_3VO_4、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。VEGFR2の細胞質ドメイン、FGFR1の細胞質ドメインまたはPDGFRβの細胞質ドメインについても同様の方法を用いて、N末にヒスチジン6個を融合させたそれぞれのリコンビナント蛋白質（His6－VEGFR2、His6－FGFR1またはHis6－PDGFRβ）を得た。

[0109] 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、10

μlのキナーゼ反応液(200mM Hepes(pH7.4)、80mM $MgCl_2$、16mM $MnCl_2$、2mM Na_3VO_4)、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(pH8.0)(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。

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(pH7.4)、20mM $MgCl_2$、4mM $MnCl_2$、0.5mM Na_3VO_4、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(pH7.0)、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(pH7.0)、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(パッカード社製)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deltaF%値を用いて算出した。すなわち、被験物質を加えずHis6－HGFRを加えたウェルのdeltaF%値を100%、被験物質およびHis6－HGFRを加えていないウェルのdeltaF%値を0%として、被験物質を加えた各ウェルのdeltaF%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1に示した。

[0110] [表1]

実施例番号	ＩＣ５０（μＭ）
9	0.053
16	0.004
19	0.049
22	0.016
25	0.010

[0111] 4. HGFR以外の受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用の測定

VEGFR2、FGFR1またはEGFRチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用は、HGFRの代わりに、それぞれHis6－VEGFR2を15ng、His6－FGFR1を15ngまたはEGFRを23ng用いて、上述したHGFRチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用と同様の方法で測定した。

一方、PDGFRβチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用は、50ngのHis6－PDGFRβを用いて、上述した方法でキナーゼ反応液を得た後、以下の方法でチロシンリン酸化biotin－poly(GT)を検出して評価した。

96－well streptavidin－coated plate(PIERCE社より購入、製品番号15129)の各ウェルに、34μlのキナーゼ反応液および16μlの希釈溶液を加えて、室温で30分間インキュベーションした。その後、各ウェルを150μlの洗浄液(20mM Tris－HCl(pH7.6)、137mM NaCl、0.05% Tween－20、0.1% BSA)で3回洗浄し、抗phosphotyrosine(PY20)－HRP conjugate(Transduction Laboratories社より購入、製造番号P－11625)70μl(20mM Tris－HCl(pH7.6)、137mM NaCl、0.05% Tween－20、1% BSAで2000倍に希釈)を加えて、室温で1時間インキュベーションした。その後、各ウェルを150μlの洗浄液で3回洗浄して、100μlのTMB Membrane Peroxidase Substrate(フナコシ社より購入、製造番号50－5077－03)を加えた。これを室温で10分間インキュベーション後、各ウェルに100μlの1M リン酸を加えて、直ちにプレートリーダーMTP－500(コロナ電気社製)により450nmの吸光度を測定した。被験物質を加えずHis6－PDGFRβを加えたウェルの吸光度を100%、被験物質およびHis6－PDGFRβを加えていないウェルの吸光度を0%として、被験物質を加えた各ウェルの吸光度率(%)を求めた。この吸光度率(%)によりPDGFRβ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})を算出した。

[0112] 薬理試験例2:ヒト胃癌細胞(MKN－45)に対する増殖阻害作用

ヒト胃癌細胞(MKN－45)を、1%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(1×10^4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167008)に0．1ml／well加え、5%CO_2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1%FBSを含むRPMI1640培地で希釈した被検物質を0．1ml加えて、更に5%CO_2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10μl加え、5%CO_2インキュベーター中(37℃)で約1．5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450nm、対照波長を660nmとして、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_{50})を求め、表2に示した。

[0113] [表2]

実施例番号	ＩＣ５０（μＭ）
9	0.017
16	0.005
19	0.0049
22	0.0024
25	0.0022

[0114] 薬理試験例3:ELISA法を用いる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、1%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(1×10^5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167008)に0．1ml／well加え、5%CO_2インキュベーター中(37℃)で一晩培養した。培養後、各ウェルから上清を取り除き、0．05mlの1%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(1%FBSを含むRPMI1640培地で希釈)を0．05ml加えて、5%CO_2インキュベーター中(37℃)で1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 150μlで洗浄し、そこへ可溶化緩衝液(50mM Hepes(pH7．4)、150

mM NaCl、10%(v／v)グリセロール、1% Triton X－100、1．5mM $MgCl_2$、1mM EDTA(pH8．0)、100mM NaF、1mM PMSF、10μg／ml Aprotinin、50μg／ml Leupeptin、1μg／ml Pepstatin A、1mM Na_3VO_4)を100μl加えた。このプレートを4℃で1時間振蕩して、細胞抽出液を調製した。

[0115] 2．抗phospho－tyrosine抗体固相化プレートの作製

ELISA用96ウェルプレート(COSTAR社より購入、製品番号3369)に50μg／mlの抗phospho－tyrosine抗体(PY20、Transduction Laboratory社より購入、製品番号P－11120)を含む60mM bicarbonate buffer(pH9．6)を50μl加えた。このプレートを4℃で一晩インキュベーションした。

[0116] 3．HGFR自己リン酸化阻害作用の測定

2．で調製したプレートの各ウェルを200μlのPBSで3回洗浄し、そこに150μlの3% BSA／PBSを加えて室温で2時間インキュベーションした。各ウェルを200μlのPBSで3回洗浄して、そこに上述した細胞抽出液を50μl加えて、4℃で一晩インキュベーションした。インキュベーション後、各ウェルを250μlの洗浄液(0．1% BSA、20mM Tris－HCl(pH7．6)、137mM NaCl、0．05% Tween－20)で3回洗浄し、反応液(1% BSA、20mM Tris－HCl(pH7．6)、137mM NaCl、0．05% Tween－20)で2000倍希釈した抗HGFR抗体(h－Met(C－12)、Santa Cruzより購入、製品番号sc－10)を70μl加えた。これを室温で1時間インキュベーションして、250μlの洗浄液で3回洗浄した後、反応液で2000倍希釈したペルオキシダーゼ標識抗ウサギIg抗体(Cell signaling社より購入、製品番号7074)を70μl加えた。さらに、それを室温で1時間インキュベーションして、各ウェルを250μlの洗浄液で3回洗浄した後、70μlのTMB Membrane Peroxidase Substrate(フナコシ社より購入、製造番号50－5077－03)を加えた。これを室温で10分間インキュベーション後、各ウェルに70μlの1M リン酸を加えて、直ちにプレートリーダーMTP－500(コロナ電気社製)で450nmの吸光度を測定した。被検物質を添加していない細胞抽出液を加えたウェルの吸光度を100%のHGFR自己リン酸化活性、50μlの可溶化緩衝液を添加したウェルの吸光度を0%のHGFR自己リン酸化活性として、各ウェルのHGFR自己リン酸化活性(%)を求めた。被検物質の濃度を数段階

に変えて、それぞれの場合におけるHGFR自己リン酸化活性(%)を求め、被検物質のHGFR自己リン酸化活性を50%阻害するのに必要な被検物質の濃度(IC_{50})を求め、表3に示した。

[0117] [表3]

実施例番号	ＩＣ５０（μＭ）
9	0.016
16	0.0084
19	0.011
22	0.0045
25	0.0034

[0118] (粉末X線回折測定)

実施例9(方法3)で得られた結晶について、試料約5mgを乳鉢で粉砕後、測定用アルミニウムパンにのせて以下の条件で測定した。

使用装置:X線DSCシステム:TTR－III(理学電機株式会社製)

使用X線:CuKα線

ゴニオメーター:TTR－III水平ゴニオメーター

カウンター:シンチレーションカウンター

管電圧:50kV

管電流:300mA

スキャンスピード:5°／分

走査軸:2θ／θ

走査範囲:2θ=5°～35°

発散スリット:0.5mm

発散縦制限スリット:2mm

散乱スリット:開放

受光スリット:開放

サンプリング幅:0.02°

積算回数:1

[0119] 実施例9(方法3)で得られた結晶の粉末X線回折パターンを図1に示し、上記結晶の回折角(2θ)の代表的なピークおよび相対強度を表4に示した。

[0120] [表4]

2θ	相対強度
6.3	100
12.3	52
17.3	58
18.3	31
18.4	19
19.2	19
19.8	29
20.0	15
20.1	18
20.2	21
22.1	19
23.7	18

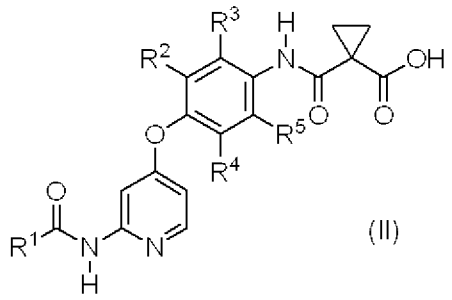
産業上の利用可能性

[0121] 本発明に係るフェノキシピリジン誘導体の製造方法は、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍および卵巣癌など種々の腫瘍に対する抗腫瘍剤、血管新生阻害剤または癌転移抑制剤として有用なフェノキシピリジン誘導体を提供することが可能である。

請求の範囲

[1] 縮合剤存在下、式(II)

[化1]



(II)

〔式中、

R^1は、1)下記置換基群a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、2)下記置換基群a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、3)下記置換基群a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、4)下記置換基群a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、5)下記置換基群a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、6)下記置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン－4－イル基または7)式－$NR^{11a}R^{11b}$(式中、R^{11a}は、水素原子もしくはメチル基を意味する。R^{11b}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－イル基もしくはテトラヒドロピラン－4－イル基を意味する。ただし、R^{11b}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。)で表される基を意味する。

R^2、R^3、R^4およびR^5は、同一または異なって、水素原子またはフッ素原子を意味する。

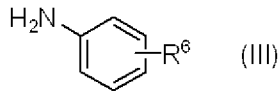
[置換基群a]

水酸基、ジメチルアミノアセトキシ基、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(水酸基およびジメチルアミノアセトキシ基を除く)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。

[置換基群b]

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。〕で表される化合物またはその塩と式(III)

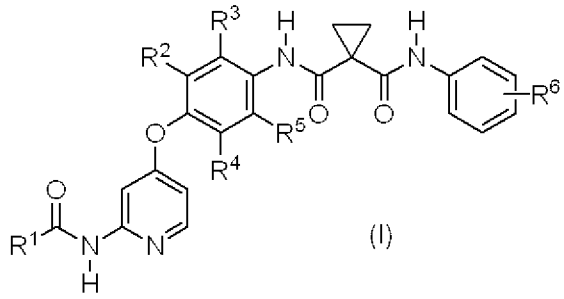
[化2]



(III)

〔式中、R^6は、水素原子またはフッ素原子を意味する。〕で表される化合物とを反応させることを特徴とする、式(I)

[化3]

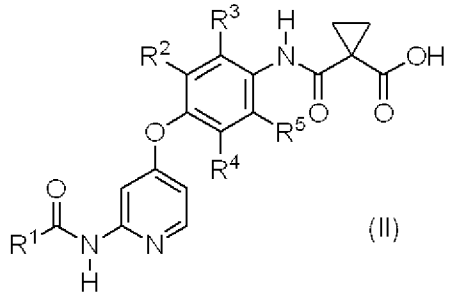


(I)

〔式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、前記定義と同意義を意味する。〕で表される化合物の製造方法。

[2] 式(II)

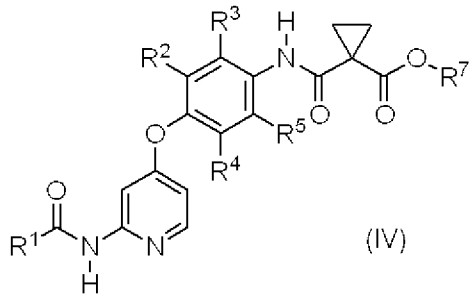
[化4]



(II)

〔式中、R^1、R^2、R^3、R^4およびR^5は、請求項1に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物またはその塩は、式(IV)

[化5]

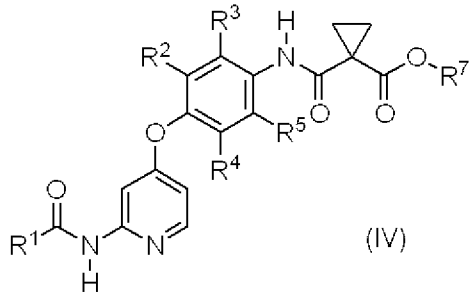


(IV)

〔式中、R^1、R^2、R^3、R^4およびR^5は、請求項1に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、C_{1-6}アルキル基またはベンゼン環上に(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5)トリフルオロメチル基、(6)C_{1-6}アルキル基、(7)C_{1-6}アルコキシ基、(8)アミノ基、(9)モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基および(10)ジ－C_{1-6}アルキルアミノ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ベンジル基を意味する。〕で表される化合物またはその塩を加水分解または接触水素化して製造することを特徴とする、請求項1記載の製造方法。

[3] 式(IV)

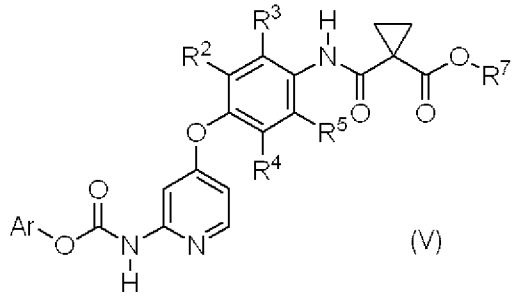
[化6]



(IV)

〔式中、R^1、R^2、R^3、R^4およびR^5は、請求項1に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、請求項2に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物またはその塩は、式(V)

[化7]



(V)

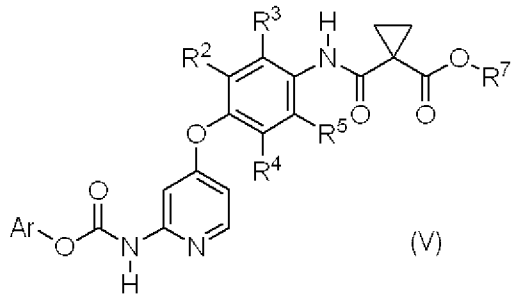
〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、請求項1に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、請求項2に記載の定義と同意義を意味する。Arは、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、ニトロ基、シアノ基およびトリフルオロメチル基から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいフェニル基を意味する。〕

で表される化合物と1)請求項1に記載の置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン、2)請求項1に記載の置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいピロリジン、3)請求項1に記載の置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいピペリジン、4)請求項1に記載の置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいピペラジン、5)請求項1に記載の置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいジアゼパン、6)請求項1に記載の置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいモルホリンおよび7)$HNR^{11a}R^{11b}$(式中、R^{11a}およびR^{11b}は、請求項1に記載の定義と同意義を意味する。)

から選ばれるアミンまたはその塩とを反応させて製造することを特徴とする、請求項2記載の製造方法。

[4] 式(V)

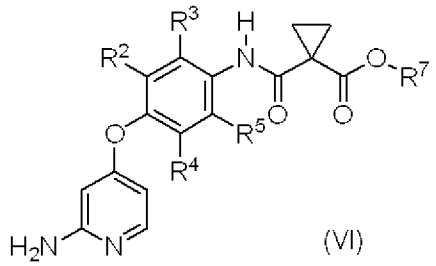
[化8]



(V)

〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、請求項1に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、請求項2に記載の定義と同意義を意味する。Arは、請求項3に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物は、塩基存在下、式(VI)

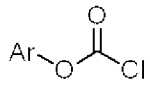
[化9]



(VI)

〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、請求項1に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、請求項2に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物と式(VII)

[化10]

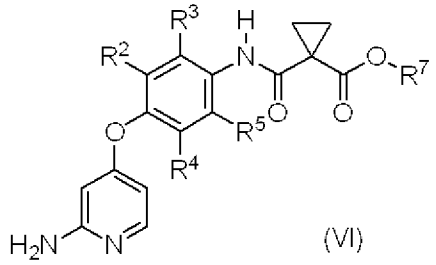


(VII)

〔式中、Arは、請求項3に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物とを反応させて製造することを特徴とする、請求項3記載の製造方法。

[5] 式(VI)

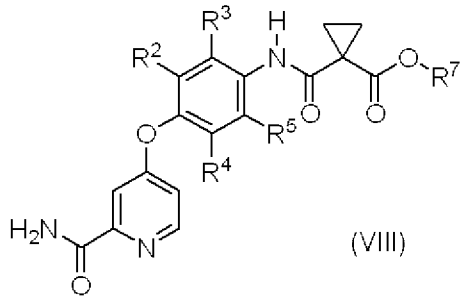
[化11]



(VI)

〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、請求項1に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、請求項2に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物は、式(VIII)

[化12]



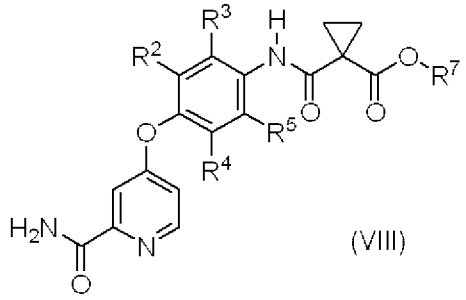
(VIII)

〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、請求項1に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、

請求項2に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物とHoffman転位化剤とを反応させて製造することを特徴とする、請求項4記載の製造方法。

[6] 式(VIII)

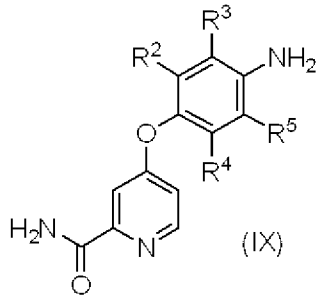
[化13]



(VIII)

〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、請求項1に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、請求項2に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物は、ハロゲン化剤または縮合剤存在下、式(IX)

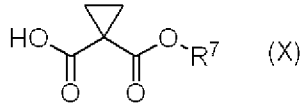
[化14]



(IX)

〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、請求項1に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物と式(X)

[化15]



(X)

〔式中、R^7は、請求項2に記載の定義と同意義を意味する。〕とを反応させて製造することを特徴とする、請求項5記載の製造方法。

[7] 縮合剤が4-(4,6-dimethoxy[1.3.5]triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride hydrate(4－(4, 6－ジメトキシ[1, 3, 5]トリアジン－2－イル)－4－メチルモルホリニウ

ム クロリド ハイドレート)または2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine(2－クロロ－4，6－ジメトキシ－1，3，5－トリアジン)である請求項1または6記載の製造方法。

[8] アミンが1－(2－ジメチルアミノエチル)ピペラジン、4－(ピロリジン－1－イル)ピペリジン、4－(ジメチルアミノメチル)ピペリジン、4－(アゼチジン－1－イル)ピペリジン、N，N－ジメチル－N－[1－(ピペリジン－4－イル)アゼチジン－3－イル]アミン、1－メチル－4－(ピペリジン－4－イル)ピペラジン、4－(1－メチルピペリジン－4－イル)ピペラジン、1－(1－メチルアゼチジン－3－イル)ピペラジン、4－(ジメチルアミノ)ピペリジン、4－(アゼチジン－1－イルメチル)ピペリジン、4－(ピロリジン－1－イルメチル)ピペリジン、(3S)－3－(ジメチルアミノ)ピロリジン、(3R)－3－(ジメチルアミノ)ピロリジン、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、1－メチルピペラジン、3－ヒドロキシアゼチジン、3－(アゼチジン－1－イル)アゼチジン、3－(ヒドロキシメチル)アゼチジン、3－(ジメチルアミノ)アゼチジン、3－(ジメチルアミノメチル)アゼチジン、4－ヒドロキシピペリジン、4－(ヒドロキシメチル)ピペリジン、(3R)－3－ヒドロキシピロリジン、(3S)－3－ヒドロキシピロリジン、3－(アゼチジン－1－イルメチル)アゼチジン、3－(2－ジメチルアミノアセトキシ)アゼチジン、1－メチル－4－(メチルアミノ)ピペリジン、N－(1－エチルピペリジン－4－イル)－N－メチルアミン、N，N－ジメチル－N'－メチルプロパン－1，3－ジアミンまたはN，N－ジエチル－N'－メチルプロパン－1，3－ジアミンである請求項3記載の製造方法。

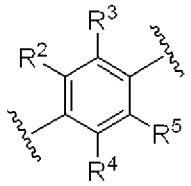
[9] Hoffman転位化剤が二酢酸ヨードベンゼンまたは二トリフルオロ酢酸ヨードベンゼンである請求項5記載の製造方法。

[10] R^1が4－[2－(ジメチルアミノ)エチル]ピペラジン－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[3－(ジエチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ基である請求項1～3いずれか1項記載の製造方法。

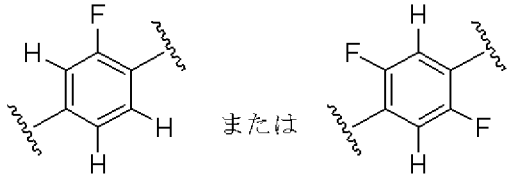
[11] 式

[化16]



で表される基が

[化17]

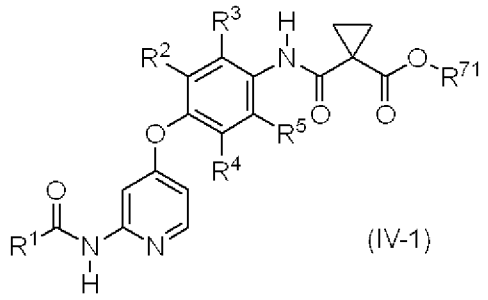


で表される基である請求項1～6いずれか1項記載の製造方法。

[12] R^7がベンジル基である請求項2～6いずれか1項記載の製造方法。

[13] 式(IV－1)

[化18]



(IV-1)

〔式中、

R^1は、1)下記置換基群a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、2)下記置換基群a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、3)下記置換基群a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、4)下記置換基群a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、5)下記置換基群a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、6)下記置換基群aから選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン－4－イル基または7)式－$NR^{11a}R^{11b}$(式中、R^{11a}は、水素原子もしくはメチル基を意味する。R^{11b}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－イル基もしくはテトラヒドロピラン－4－イル基を意味する。ただし、R^{11b}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。)で表される基を意味する。

R^2、R^3、R^4およびR^5は、同一または異なって、水素原子またはフッ素原子を意味する。

R^{71}は、水素原子、C_{1-6}アルキル基またはベンゼン環上に(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5)トリフルオロメチル基、(6)C_{1-6}アルキル基、(7)C_{1-6}アルコキシ基、(8)アミノ基、(9)モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基および(10)ジ－C_{1-6}アルキルアミノ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ベンジル基を意味する。

[置換基群a]

水酸基、ジメチルアミノアセトキシ基、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(水酸基およびジメチルアミノアセトキシ基を除く)は、水酸基、メチル基、ジメチルアミ

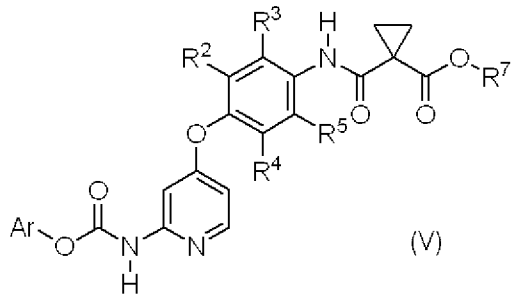
ノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基を有していてもよい。

[置換基群b]

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。]で表される化合物またはその塩。

[14] 式(V)

[化19]

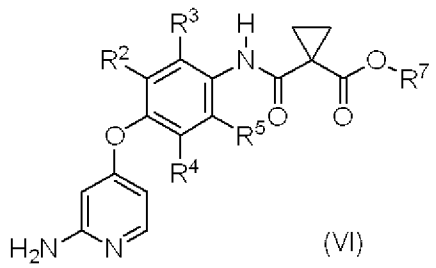


(V)

〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、請求項13に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、C_{1-6}アルキル基またはベンゼン環上に(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5)トリフルオロメチル基、(6)C_{1-6}アルキル基、(7)C_{1-6}アルコキシ基、(8)アミノ基、(9)モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基および(10)ジ－C_{1-6}アルキルアミノ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ベンジル基を意味する。Arは、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、ニトロ基、シアノ基およびトリフルオロメチル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。]で表される化合物またはその塩。

[15] 式(VI)

[化20]

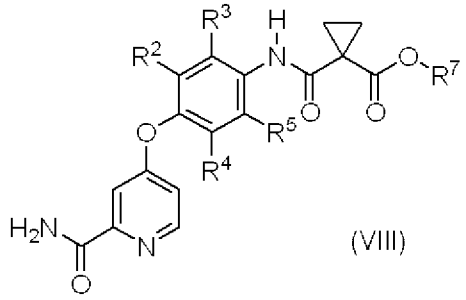


(VI)

〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、請求項13に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、請求項14に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物またはその塩。

[16] 式(VIII)

[化21]



(VIII)

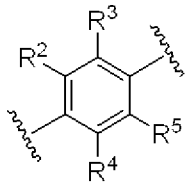
〔式中、R^2、R^3、R^4およびR^5は、請求項13に記載の定義と同意義を意味する。R^7は、請求項14に記載の定義と同意義を意味する。〕で表される化合物またはその塩。

[17] R^1が4－[2－(ジメチルアミノ)エチル]ピペラジン－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[3－(ジエチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ基である請求項13記載の化合物またはその塩。

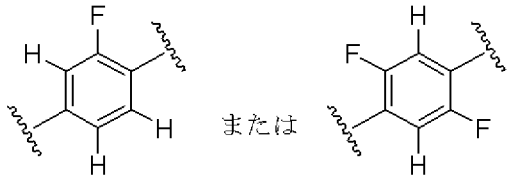
[18] 式

[化22]



で表される基が

[化23]



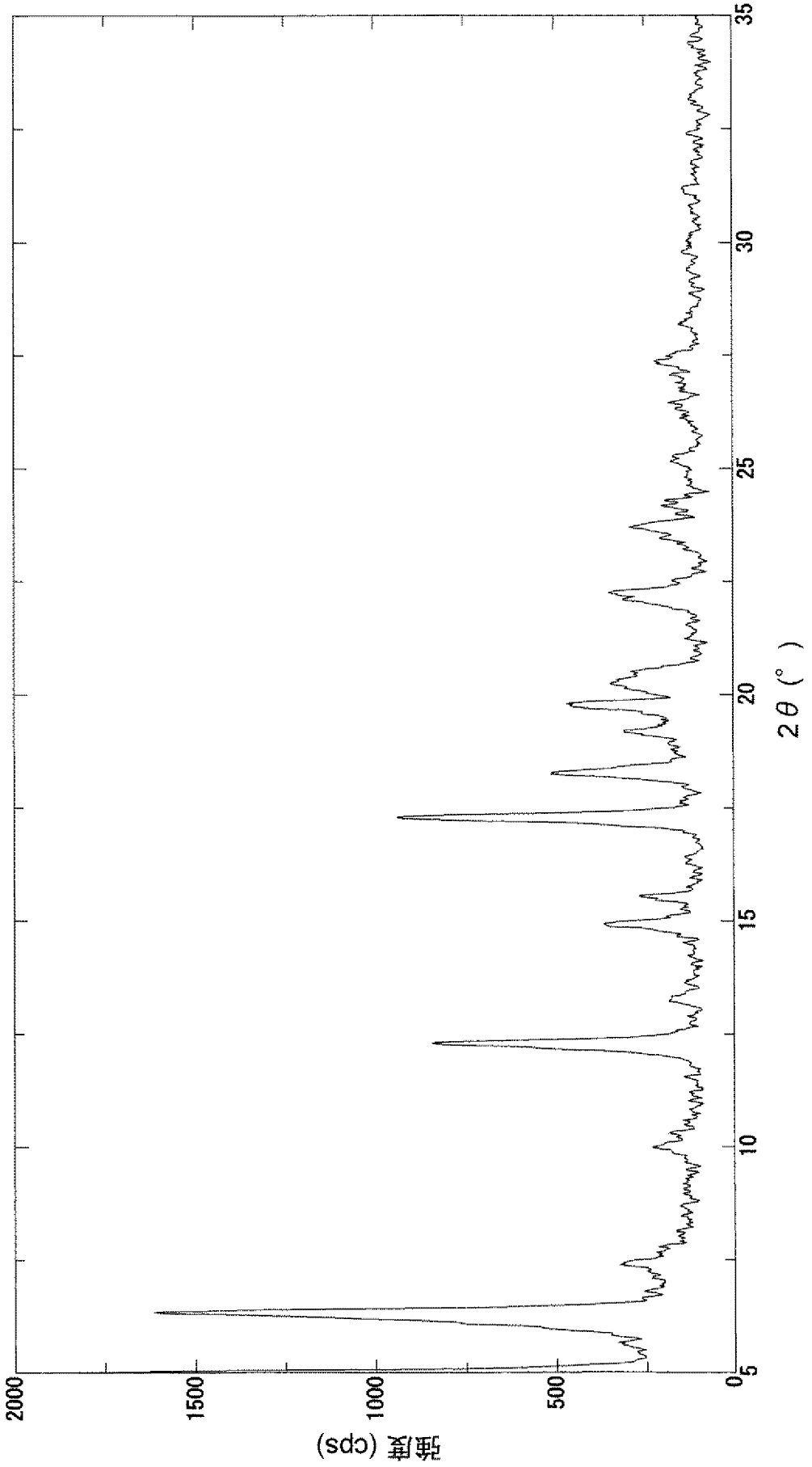
で表される基である請求項13～16いずれか1項記載の化合物またはその塩。

[19] R^7がベンジル基である請求項14～16いずれか1項記載の化合物またはその塩。

[20] N－(2－フルオロ－4－{[2－({[4－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピペリジン－1－イル]カルボニル}アミノ)ピリジン－4－イル]オキシ}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の結晶。

[21] 粉末X線回折において、回折角度(2θ±0.2°)6.3°、12.3°および17.3°に回折ピークを有する、請求項20記載の結晶。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/066635

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D213/73(2006.01)i, *A61K31/4427*(2006.01)i, *A61K31/4439*(2006.01)i, *A61K31/4545*(2006.01)i, *A61K31/496*(2006.01)i, *A61P9/00*(2006.01)i, *A61P35/00*(2006.01)i, *A61P35/04*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D213/73, A61K31/4427, A61K31/4439, A61K31/4545, A61K31/496, A61P9/00, A61P35/00, A61P35/04, A61P43/00, C07D213/75, C07D213/81, C07D401/12

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 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2002/32872 A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), Full text; particularly, Claims & JP 2005-272474 A & EP 1415987 A1 & EP 1506962 A2 & EP 1777218 A1 & US 2004/053908 A1 & US 2006/160832 A1 & US 2006/247259 A1 & AU 200195986 A & NO 200301731 A & KR 2003040552 A & HU 200302603 A2 & CN 1478078 A & MX 2003003362 A1 & ZA 200303567 A & NZ 525324 A & KR 2005108426 A & AU 2006203099 A1 & AU 2006236039 A1	13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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	Date of mailing of the international search report
03 October, 2007 (03.10.07)	16 October, 2007 (16.10.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/066635

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/117867 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB), 15 December, 2005 (15.12.05), Full text & EP 1737451 A2 & US 2005/245530 A1 & NO 200605148 A & AU 2005249382 A1	1-21
A	WO 2005/082855 A1 (Eisai Co., Ltd.), 09 September, 2005 (09.09.05), Full text & EP 1719763 A1 & AU 2005217328 A1 & KR 2006113991 A	1-21
A	WO 2004/076412 A2 (SUGEN, INC.), 10 September, 2004 (10.09.04), Full text & JP 2006-519232 A & EP 1603570 A2 & US 2005/009840 A1 & US 2007/072874 A1 & AU 2004215428 A1 & BR 200407827 A & MX 2005009063 A1 & ZA 200506460 A & CN 1777427 A & KR 2005111604 A	1-21
P,X	WO 2007/023768 A1 (Eisai R&D Management Kabushiki Kaisha), 01 March, 2007 (01.03.07), Full text; particularly, preparation examples 46, 47; example 15; Par. No. [0017] (Family: none)	13,20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/066635

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D213/75(2006.01)i, *C07D213/81*(2006.01)i, *C07D401/12*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６６６３５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D213/73(2006.01)i, A61K31/4427(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D213/75(2006.01)i, C07D213/81(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i

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.　C07D213/73, A61K31/4427, A61K31/4439, A61K31/4545, A61K31/496, A61P9/00, A61P35/00, A61P35/04, A61P43/00, C07D213/75, C07D213/81, C07D401/12

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	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS(STN), CAOLD(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
X	WO 2002/32872 A1（エーザイ株式会社）2002.04.25, 全文、特に、特許請求の範囲 & JP 2005-272474 A & EP 1415987 A1 & EP 1506962 A2 & EP 1777218 A1 & US 2004/053908 A1 & US 2006/160832 A1 & US 2006/247259 A1 & AU 200195986 A & NO 200301731 A & KR 2003040552 A & HU 200302603 A2 & CN 1478078 A & MX 2003003362 A1 & ZA 200303567 A & NZ 525324 A & KR 2005108426 A & AU 2006203099 A1 & AU 2006236039 A1	13

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　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 ０３．１０．２００７	国際調査報告の発送日 １６．１０．２００７
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）　４Ｐ　２９３９ 新留　素子 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

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
Ａ	WO 2005/117867 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 2005.12.15, 全文 & EP 1737451 A2 & US 2005/245530 A1 & NO 200605148 A & AU 2005249382 A1	1-21
Ａ	WO 2005/082855 A1 (エーザイ株式会社) 2005.09.09, 全文 & EP 1719763 A1 & AU 2005217328 A1 & KR 2006113991 A	1-21
Ａ	WO 2004/076412 A2 (SUGEN, INC.) 2004.09.10, 全文 & JP 2006-519232 A & EP 1603570 A2 & US 2005/009840 A1 & US 2007/072874 A1 & AU 2004215428 A1 & BR 200407827 A & MX 2005009063 A1 & ZA 200506460 A & CN 1777427 A & KR 2005111604 A	1-21
ＰＸ	WO 2007/023768 A1 (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社) 2007.03.01, 全文、特に、製造例46、製造例47、実施例15、【0017】段落 (ファミリーなし)	13, 20