(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
2005年9月9日 (09.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/082854 A1

(51) 国際特許分類7: C07D 213/75, 413/12, 407/12, 487/08, 239/47, A61P 43/00, 35/00, 9/00, 35/04, 1/18, 11/00, 13/08, 13/12, 15/00, 25/00, A61K 31/4439, 31/5377, 31/4409, 31/4545, 31/496, 31/4427, 31/551, 31/506, 31/505, 31/444

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003701

(22) 国際出願日: 2005年2月25日 (25.02.2005)

(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:
特願2004-054451 2004年2月27日 (27.02.2004) JP
特願2004-370801 2004年12月22日 (22.12.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川４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): 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). 高橋 恵子 (TAKAHASHI, Keiko) [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). 船坂 勢津雄 (FUNASAKA, Setsuo) [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). 尾葉石 浩 (OBAISHI, Hiroshi) [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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

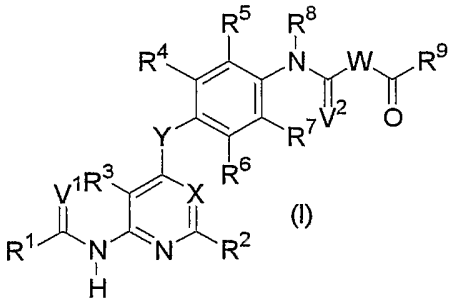
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,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

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL PYRIDINE DERIVATIVE AND PYRIMIDINE DERIVATIVE (1)

(54) 発明の名称: 新規ピリジン誘導体およびピリミジン誘導体（１）



(I)

(57) Abstract: A compound represented by the following general formula, a salt thereof, or a hydrate of either. They have excellent inhibitory activity against a hepatocyte growth factor receptor (HGFR) and have antitumor activity, angiogenesis inhibitory activity, or cancer metastasis inhibitory activity. (In the formula, R^1 means C_{1-6} alkyl, etc.; R^2 and R^3 each means hydrogen; R^4, R^5, R^6, and R^7 are the same or different and each means hydrogen, halogeno, C_{1-6} alkyl, etc.; R^8 means hydrogen, etc.; R^9 means C_{1-6} alkyl, etc.; V^1 means oxygen, etc.; V^2 means oxygen or sulfur; W means -NH-, etc.; X means -CH=, nitrogen, etc.; and Y means oxygen, etc.)

(57) 要約: 下記一般式で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、優れた肝細胞増殖因子受容体（ＨＧＦＲ）阻害作用を有し、かつ抗腫瘍作用、血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示す。 （式中、R^1は、C_{1-6}アルキル基などを意味する。R^2およびR^3は、水素原子を意味する。R^4、R^5、R^6およびR^7は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基などを意味する。R^8は、水素原子などを意味する。R^9は、C_{1-6}アルキル基などを意味する。V^1は、酸素原子などを意味する。V^2は、酸素原子または硫黄原子を意味する。Wは、式−ＮＨ−で表される基などを意味する。Ｘは、式−ＣＨ＝で表される基または窒素原子などを意味する。Ｙは、酸素原子などを意味する。）

WO 2005/082854 A1

明細書

新規ピリジン誘導体およびピリミジン誘導体（１）

技術分野

本発明は、肝細胞増殖因子受容体阻害作用、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新規なピリジン誘導体およびピリミジン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物に関する。

背景技術

膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、卵巣癌など種々の腫瘍において、肝細胞増殖因子受容体（Ｈｅｐａｔｏｃｙｔｅ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ ｒｅｃｅｐｔｏｒ；以下、「ＨＧＦＲ」と略す）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。

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）。

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）。

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。

ＨＧＦＲ阻害作用を有する低分子化合物を開示した文献として、特許文献１、２および３がある。しかしながら、特許文献１に記載されている化合物はインドリノン誘導体、特許文献２に記載されている化合物はキノリンおよびキナゾリン

誘導体、特許文献３に記載されている化合物はイミダゾール誘導体であり、これらの特許文献に記載の化合物は、本発明に係るピリジンおよびピリミジン誘導体とは明らかに構造が異なる。

一方、本発明に係る化合物に構造が類似するピリジンおよびピリミジン誘導体が、特許文献４に開示されている。しかしながら、特許文献４には、本発明に係る化合物は記載されておらず、また、特許文献４に開示された化合物のＨＧＦＲ阻害作用についても開示されていない。

特許文献１：国際公開第０２／０９６３６１号パンフレット

特許文献２：国際公開第０３／０００６６０号パンフレット

特許文献３：国際公開第０３／０８７０２６号パンフレット

特許文献４：国際公開第０２／３２８７２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)

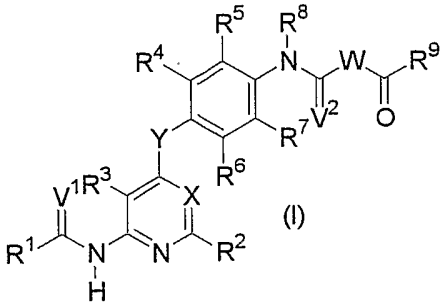
発明の開示

本発明の目的は、生体内におけるＨＧＦＲを介した細胞の異常増殖、形態変化および運動能亢進を抑制することにより抗腫瘍作用、血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示す化合物を探索し見出すことにある。

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記一般式（Ｉ）で表される新規なピリジン誘導体およびピリミジン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物を合成することに成功するとともに、これらの化合物もしくはその塩またはそれらの水和物が優れたＨＧＦＲ阻害作用を有し、かつ抗腫瘍作用、血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

［１］ 一般式



(I)

(式中、R^1は、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{6-10}アリール基、C_{1-6}アルコキシ基、５～１０員ヘテロアリール基、３～１０員非芳香族ヘテロ環式基または式$-NR^{11a}R^{11b}$（式中、R^{11a}およびR^{11b}は、同一または異なって、水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-6}アルケニル基、C_{3-6}アルキニル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{6-10}アリール基、C_{1-6}アルコキシ基、５～１０員ヘテロアリール基または４～１０員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、R^{11a}およびR^{11b}は、下記置換基群ａまたは下記置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。

［置換基群ａ］

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキソ基。

［置換基群ｂ］

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

（式中、T^1は、単結合またはC_{1-6}アルキレン基を意味する。

T^2は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式$-C(=O)-O-$

で表される基、式－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基、式－SO_2－Ｏ－で表される基、式－Ｏ－SO_2－で表される基、式－NR^{T1}－で表される基、式－Ｃ（＝Ｏ）－NR^{T1}－で表される基、式－NR^{T1}－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基、式－SO_2－NR^{T1}－で表される基または式－NR^{T1}－SO_2－で表される基を意味する。

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

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

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

［置換基群ｃ］

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

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

R^2およびR^3は、水素原子を意味する。

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

R^8は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。

R^9は、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{6-10}アリール基、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、５～１０員ヘテロアリール基、３～１０員非芳香族ヘテロ環式基、５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、３～１０員非芳香族ヘテロ環C_{1-6}アルキル基または式$-NR^{11a}R^{11b}$（式中、R^{11a}およびR^{11b}は、上記定義と同意義を意味する。）で表される基を意味する。

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

V^1およびV^2は、同一または異なって、酸素原子または硫黄原子を意味する。

Ｗは、式$-N(R^{W3})-$（式中、R^{W3}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。

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

Ｙは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式$-N(R^Y)-$（式中、R^Yは、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

［２］　R^1が、上記［１］に記載の置換基群ａまたは置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基である［１］記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

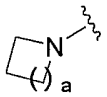
［３］　R^1が、下記置換基群ｄから選ばれる置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基である［１］記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

［置換基群ｄ］

アミノ基、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基およびジ－C_{1-6}アルキルアミノ基。

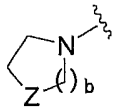
［４］　R^1が、上記［１］に記載の置換基群ａまたは置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい３～１０員非芳香族ヘテロ環式基である［１］記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

［５］　R^1が、式



(II)

（式中、ａは、１ないし４の整数を意味する。）で表される基または



(III)

（式中、ｂは、１ないし３の整数を意味する。Ｚは、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式－NR^Z－（式中、R^Zは、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基である［１］記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、上記式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）で表される基は、上記［１］に記載の置換基群ａまたは置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。

［６］　R^1が、アゼチジン－１－イル基、ピロリジン－１－イル基、ピペリジン－１－イル基、アゼパン－１－イル基、ピペラジン－１－イル基、ジアゼパン－１－イル基、モルホリン－４－イル基、チオモルホリン－４－イル基または１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル基である［１］記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、上記各基は、下記置換基群ｅから選ばれる置換基を有していてもよい。

［置換基群ｅ］

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ホルミル基、オキソ基、C_{1-6}アルキル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、アミノ基、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジ

ニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式－T^4－T^5（式中、T^4は、カルボニル基またはスルホニル基を意味する。T^5は、C_{1-6}アルキル基、C_{3-10}シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アミノ基、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基またはジ－C_{1-6}アルキルアミノ基を意味する。）で表される基。

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

［７］ R^1が、アゼチジン－１－イル基、ピロリジン－１－イル基、ピペリジン－１－イル基、ピペラジン－１－イル基、ジアゼパン－１－イル基またはモルホリン－４－イル基である［１］記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、上記各基は、下記置換基群ｅ’から選ばれる置換基を有していてもよい。

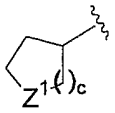
［置換基群ｅ’］

メチル基、エチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基およびピペラジニル基。

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

［８］ R^1が、式－$NR^{11a}R^{11b}$（式中、R^{11a}およびR^{11b}は、上記［１］に記載のR^{11a}およびR^{11b}と同意義を意味する。）で表される基である［１］記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

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



(IV)

（式中、ｃは、１ないし３の整数を意味する。Z^1は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式－NR^{Z1}－（式中、R^{Z1}は、水素原子またはC_1

$_{-6}$アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基を意味する。ただし、R^{11d}は上記[１]に記載の置換基群ａまたは置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。）で表される基である[１]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[１０] R^1が、式$-NR^{11e}R^{11f}$（式中、R^{11e}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。R^{11f}は、C_{1-6}アルキル基、ピロリジン－３－イル基、ピペリジン－３－イル基、ピペリジン－４－イル基またはテトラヒドロピラン－４－イル基を意味する。ただし、R^{11f}は、上記[６]に記載の置換基群ｅから選ばれる置換基を有していてもよい。）で表される基である[１]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[１１] R^1が、式$-NR^{11g}R^{11h}$（式中、R^{11g}は、水素原子またはメチル基を意味する。R^{11h}は、ｎ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ピロリジン－３－イル基、ピペリジン－３－イル基、ピペリジン－４－イル基またはテトラヒドロピラン－４－イル基を意味する。ただし、R^{11h}は、下記置換基群ｅ’’から選ばれる置換基を有していてもよい。）で表される基である[１]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群ｅ’’]

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。

ただし、置換基群ｅ’’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。

[１２] R^4、R^5、R^6およびR^7が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはC_{1-6}アルキル基である[１]～[１１]のいずれか１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[１３] R^8が、水素原子である[１]～[１２]のいずれか１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[１４] V^1が、酸素原子である[１]～[１３]のいずれか１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[１５] Ｘが、式－Ｃ（R^{10a}）＝（式中、R^{10a}は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。）で表される基である[１]～[１４]のいずれか１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[１６] Ｘが、窒素原子である[１]～[１４]のいずれか１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[１７] Ｙが、酸素原子である[１]～[１６]のいずれか１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[１８] V^2が、硫黄原子である[１]～[１７]のいずれか１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[１９] Ｗが、式－ＮＨ－で表される基であり、かつV^2が、硫黄原子である[１]～[１７]のいずれか１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[２０] V^2が、酸素原子である[１]～[１７]のいずれか１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[２１] Ｗが、式－ＮＨ－で表される基であり、かつV^2が、酸素原子である[１]～[１７]のいずれか１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[２２] R^9が、C_{1-6}アルキル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基または３～１０員非芳香族ヘテロ環C_{1-6}アルキル基である[１]～[２１]のいずれか１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、R^9は、上記[１]に記載の置換基群ａまたは置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。

[２３] R^9が、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル基またはC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基である[１]～[２１]のいずれか１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、R^9は、上記[１]に記載の置換基群ａまたは置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。

[２４] [１]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

[２５] [１]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する肝細胞増殖因子受容体阻害剤。

[２６] [１]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する血管新生阻害剤。

[２７] [１]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗腫瘍剤。

[２８] 腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である[２７]記載の抗腫瘍剤。

[２９] [１]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する癌転移抑制剤。

[３０] [１]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、肝細胞増殖因子受容体阻害作用が有効な疾患を予防または治療する方法。

[３１] [１]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防または治療する方法。

[３２] [１]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、腫瘍を予防または治療する方法。

[３３] 腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である[３２]記載の方法。

[３４] [１]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、癌転移を予防または治療する方法。

[３５] 肝細胞増殖因子受容体阻害剤の製造のための、[１]記載の化合物もしくは

その塩またはそれらの水和物の使用。

[３６] 血管新生阻害剤の製造のための、[１]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

[３７] 抗腫瘍剤の製造のための、[１]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

[３８] 腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である[３７]記載の使用および

[３９] 癌転移抑制剤の製造のための、[１]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

を提供する。

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。

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。

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

「塩」とは、例えば無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基と

の塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などがあげられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。

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

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

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。

「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。

「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－プロピル基（ｎ－プロピル基）、２－プロピル基（ｉ－プロピル基）、２－メチル－１－プロピル基（ｉ－ブチル基）、２－メチル－２－プロピル基（ｔ－ブチル基）、１－ブチル基（ｎ－ブチル基）、２－ブチル基（ｓ－ブチル基）、１－ペンチル基、２－ペンチル基、３－ペンチル基、２－メチル－１－ブチル基、３－メチル－１－ブチル基、２－メチル－２－ブチル基、３－メチル－２－ブチル基、２，２－ジメチル－１－プロピル基、１－ヘキシル基、２－ヘキシル基、３－ヘキシル基、２－メチル－１－ペンチル基、３－メチル－１－ペンチル基、４－メチル－１－ペンチル基、２－メチル－

２－ペンチル基、３－メチル－２－ペンチル基、４－メチル－２－ペンチル基、２－メチル－３－ペンチル基、３－メチル－３－ペンチル基、２，３－ジメチル－１－ブチル基、３，３－ジメチル－１－ブチル基、２，２－ジメチル－１－ブチル基、２－エチル－１－ブチル基、３，３－ジメチル－２－ブチル基、２，３－ジメチル－２－ブチル基などがあげられる。

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

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

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

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

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

「C_{3-10}シクロアルキル基」とは、炭素数が３ないし１０個の単環または二環

の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、ビシクロ[２．１．０]ペンチル基、ビシクロ[３．１．０]ヘキシル基、ビシクロ[２．１．１]ヘキシル基、ビシクロ[４．１．０]ヘプチル基、ビシクロ[２．２．１]ヘプチル基（ノルボルニル基)、ビシクロ[３．３．０]オクチル基、ビシクロ[３．２．１]オクチル基、ビシクロ[２．２．２]オクチル基、ビシクロ[４．３．０]ノニル基、ビシクロ[３．３．１]ノニル基、ビシクロ[４．４．０]デシル基（デカリル基)、ビシクロ[３．３．２]デシル基などがあげられる。

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

「ヘテロ原子」とは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を意味する。

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

があげられる。

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

「３～１０員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

（１）環を構成する原子の数が３ないし１０個であり、

（２）環を構成する原子中に１ないし２個のヘテロ原子を含有し、

（３）環中に二重結合を１ないし２個含んでいてもよく、

（４）環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を１ないし３個含んでいてもよい、

（５）単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、ジアザビシクロ[２．２．１]ヘプチル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、１，１－ジオキソチオモルホリニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

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

「４～１０員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

（1）環を構成する原子の数が４ないし１０個であり、

（2）環を構成する原子中に１ないし２個のヘテロ原子を含有し、

（3）環中に二重結合を１ないし２個含んでいてもよく、

（4）環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を１ないし３個含んでいてもよい、

（5）単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、ジアザビシクロ[２．２．１]ヘプチル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、１，１－ジオキソチオモルホリニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

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

「C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル基」とは、上記定義「C_{1-6}アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「C_{3-10}シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基、シクロノニルメチル基、シクロデシルメチル基、ビシクロ[２．２．１]ヘプチルメチル基（ノルボルニルメチル基）、ビシクロ[４．４．０]デシルメチル基（デカリルメチル基）などがあげられる。

「C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基」とは、上記定義「C_{1-6}アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「C_{6-10}アリール基」で置換した基を意味し、具体

例としては、ベンジル基、１－ナフチルメチル基、２－ナフチルメチル基、フェネチル基、１－ナフチルエチル基、２－ナフチルエチル基などがあげられる。

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

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

「３～１０員非芳香族ヘテロ環C_{1-6}アルキル基」とは、上記定義「C_{1-6}アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「３～１０員非芳香族ヘテロ環式基」で

置換した基を意味し、具体例としては、アジリジニルメチル基、アゼチジニルメチル基、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、アゼパニルメチル基、アゾカニルメチル基、ピペラジニルメチル基、ジアゼパニルメチル基、ジアゾカニルメチル基、モルホリニルメチル基、チオモルホリニルメチル基、１，１－ジオキソチオモルホリニルメチル基、オキシラニルメチル基、オキセタニルメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、テトラヒドロピラニルメチル基、ジオキサニルメチル基、テトラヒドロチエニルメチル基、テトラヒドロチオピラニルメチル基、オキサゾリジニルメチル基、チアゾリジニルメチル基、アジリジニルエチル基、アゼチジニルエチル基、ピロリジニルエチル基、ピペリジニルエチル基、アゼパニルエチル基、アゾカニルエチル基、ピペラジニルエチル基、ジアゼパニルエチル基、ジアゾカニルエチル基、モルホリニルエチル基、チオモルホリニルエチル基、１，１－ジオキソチオモルホリニルエチル基、オキシラニルエチル基、オキセタニルエチル基、テトラヒドロフリルエチル基、テトラヒドロピラニルエチル基、ジオキサニルエチル基、テトラヒドロチエニルエチル基、テトラヒドロチオピラニルエチル基、オキサゾリジニルエチル基、チアゾリジニルエチル基などがあげられる。

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

「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－プロポキシ基（ｎ－プロポキシ基)、２－プロポキシ基（ｉ－プロポキシ基)、２－メチル－１－プロポキシ基（ｉ－ブトキシ基)、２－メチル－２－プロポキシ基

（ｔ－ブトキシ基)、１－ブトキシ基（ｎ－ブトキシ基)、２－ブトキシ基（ｓ－ブトキシ基)、１－ペンチルオキシ基、２－ペンチルオキシ基、３－ペンチルオキシ基、２－メチル－１－ブトキシ基、３－メチル－１－ブトキシ基、２－メチル－２－ブトキシ基、３－メチル－２－ブトキシ基、２，２－ジメチル－１－プロポキシ基、１－ヘキシルオキシ基、２－ヘキシルオキシ基、３－ヘキシルオキシ基、２－メチル－１－ペンチルオキシ基、３－メチル－１－ペンチルオキシ基、４－メチル－１－ペンチルオキシ基、２－メチル－２－ペンチルオキシ基、３－メチル－２－ペンチルオキシ基、４－メチル－２－ペンチルオキシ基、２－メチル－３－ペンチルオキシ基、３－メチル－３－ペンチルオキシ基、２，３－ジメチル－１－ブトキシ基、３，３－ジメチル－１－ブトキシ基、２，２－ジメチル－１－ブトキシ基、２－エチル－１－ブトキシ基、３，３－ジメチル－２－ブトキシ基、２，３－ジメチル－２－ブトキシ基などがあげられる。

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

１－ブチルチオ基、２－エチル－１－ブチルチオ基、３，３－ジメチル－２－ブチルチオ基、２，３－ジメチル－２－ブチルチオ基などがあげられる。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

「４～１０員非芳香族ヘテロ環オキシ基」とは、上記定義「４～１０員非芳香族ヘテロ環式基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、アゼチジニルオキシ基、ピロリジニルオキシ基、ピペリジニルオキシ基、アゼ

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

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

「モノ－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－プロピルアミノ基（ｎ－プロピルアミノ基)、２－プロピルアミノ基（ｉ－プロピルアミノ基)、２－メチル－１－プロピルアミノ基（ｉ－ブチルアミノ基)、２－メチル－２－プロピルアミノ基（ｔ－ブチルアミノ基)、１－ブチルアミノ基（ｎ－ブチルアミノ基)、２－ブチルアミノ基（ｓ－ブチルアミノ基)、１－ペンチルアミノ基、２－ペンチルアミノ基、３－ペンチルアミノ基、２－メチル－１－ブチルアミノ基、３－メチル－１－ブチルアミノ基、２－メチル－２－ブチルアミノ基、３－メチル－２－ブチルアミノ基、２，２－ジメチル－１－プロピルアミノ基、１－ヘキシルアミノ基、２－ヘキシルアミノ基、３－ヘキシルアミノ基、２－メチル－１－ペンチルアミノ基、３－メチル－１－ペンチルアミノ基、４－メチル－１－ペンチルアミノ基、２－メチル－２－ペンチルアミノ基、３－メチル－２－ペンチルアミノ基、４－メチル－２－ペンチルアミノ基、２－メチル－３－ペンチルアミノ基、３－メチル－３－ペンチルアミノ基、２，３－

ジメチル－１－ブチルアミノ基、３，３－ジメチル－１－ブチルアミノ基、２，２－ジメチル－１－ブチルアミノ基、２－エチル－１－ブチルアミノ基、３，３－ジメチル－２－ブチルアミノ基、２，３－ジメチル－２－ブチルアミノ基などがあげられる。

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

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

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

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

「モノ－４～１０員非芳香族ヘテロ環アミノ基」とは、アミノ基中の１個の水素原子を、上記定義「４～１０員非芳香族ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体例としては、アゼチジニルアミノ基、ピロリジニルアミノ基、ピペリジニルアミノ基、アゼパニルアミノ基、アゾカニルアミノ基、ピペラジニルアミノ基、ジアゼパニルアミノ基、ジアゾカニルアミノ基、モルホリニルアミノ基、チオモルホリニルアミノ基、１，１－ジオキソチオモルホリニルアミノ基、オキセタニルアミノ基、テトラヒドロフリルアミノ基、テトラヒドロピラニルアミノ基、テトラヒドロチエニルアミノ基、テトラヒドロチオピラニルアミノ基などがあげられる。

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

「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。

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。

［R^1の意義］

R^1は、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{3-10}

シクロアルキル基、C_{6-10}アリール基、C_{1-6}アルコキシ基、５～１０員ヘテロアリール基、３～１０員非芳香族ヘテロ環式基または式－$NR^{11a}R^{11b}$（式中、R^{11a}およびR^{11b}は、同一または異なって、水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-6}アルケニル基、C_{3-6}アルキニル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{6-10}アリール基、C_{1-6}アルコキシ基、５～１０員ヘテロアリール基または４～１０員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、R^{11a}およびR^{11b}は、下記置換基群ａまたは下記置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。）

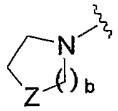
ただし、R^1は、下記置換基群ａまたは下記置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。

R^1の好適な例としては、下記置換基群ａまたは下記置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、下記置換基群ａまたは下記置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい３～１０員非芳香族ヘテロ環式基、式－$NR^{11a}R^{11b}$（式中、R^{11a}およびR^{11b}は、上記のR^{11a}およびR^{11b}と同意義を意味する。）で表される基があげられる（ただし、R^{11a}およびR^{11b}は、下記置換基群ａまたは下記置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。）。

R^1のより好適な例としては、下記置換基群ｄから選ばれる置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、式

(II)

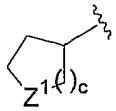
（式中、ａは、１ないし４の整数を意味する。）で表される基、式



(III)

（式中、ｂは、１ないし３の整数を意味する。Ｚは、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式－NR^Z－（式中、R^Zは、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基（ただし、上記式（ＩＩ）および式（ＩＩＩ）で表される基は、下記置換基群ａまたは下記置換基

群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。）または式－ＮＲ^{11c}Ｒ^{11d}（式中、Ｒ^{11c}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。Ｒ^{11d}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基または式



(IV)

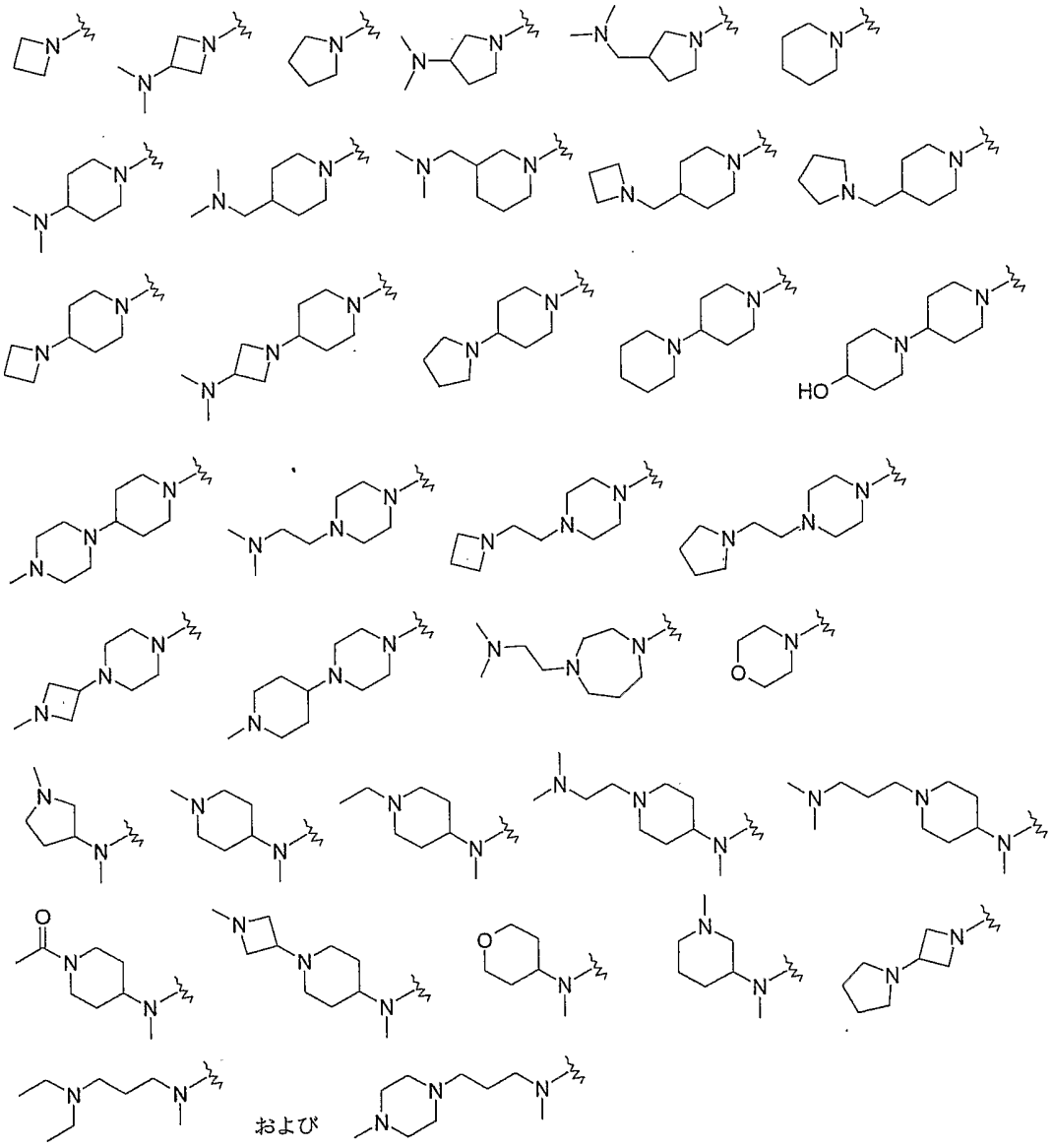
（式中、ｃは、１ないし３の整数を意味する。Ｚ^{1}は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式－ＮＲ^{Z1}－（式中、Ｒ^{Z1}は、水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基を意味する。ただし、Ｒ^{11d}は、下記置換基群ａまたは下記置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。）で表される基があげられる。

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

Ｒ^{1}の特に好適な例としては、アゼチジン－１－イル基、ピロリジン－１－イル基、ピペリジン－１－イル基、ピペラジン－１－イル基、ジアゼパン－１－イル基、モルホリン－４－イル基（ただし、上記各基は、下記置換基群ｅ’から選ばれる置換基を有していてもよい。）または式－ＮＲ^{11g}Ｒ^{11h}（式中、Ｒ^{11g}は、水素原子またはメチル基を意味する。Ｒ^{11h}は、ｎ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ピロリジン－３－イル基、ピペリジン－３－イル基、ピペリジン－４－イル基またはテト

ラヒドロピラン－４－イル基を意味する。ただし、R^{11h}は、下記置換基群ｅ’’から選ばれる置換基を有していてもよい。）で表される基があげられる。

R^1の最も好適な例としては、式



で表される基から選ばれるいずれか１の基があげられる。

[置換基群ａの意義]

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

[置換基群ｂの意義]

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

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

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

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

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

[置換基群ｃの意義]

置換基群ｃは、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、３～１０員

非芳香族ヘテロ環式基、C_{1-6}アルコキシ基およびC_{1-6}アルキルチオ基からなる群を意味する。

[置換基群ｄの意義]

置換基群ｄは、アミノ基、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基およびジ－C_{1-6}アルキルアミノ基からなる群を意味する。

[置換基群ｅの意義]

置換基群ｅは、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ホルミル基、オキソ基、C_{1-6}アルキル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、アミノ基、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式－T^4－T^5 （式中、T^4は、カルボニル基またはスルホニル基を意味する。

T^5は、C_{1-6}アルキル基、C_{3-10}シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アミノ基、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基またはジ－C_{1-6}アルキルアミノ基を意味する。）で表される基からなる群を意味する。

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

[置換基群ｅ’の意義]

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

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

[置換基群ｅ’’の意義]

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

ただし、置換基群ｅ’’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。

[R^2およびR^3の意義]

R^2およびR^3は、水素原子を意味する。

[R^4、R^5、R^6およびR^7の意義]

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

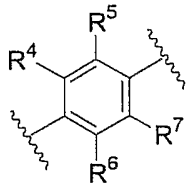
R^4、R^5、R^6およびR^7の好適な例としては、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基またはトリフルオロメチル基があげられる。

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

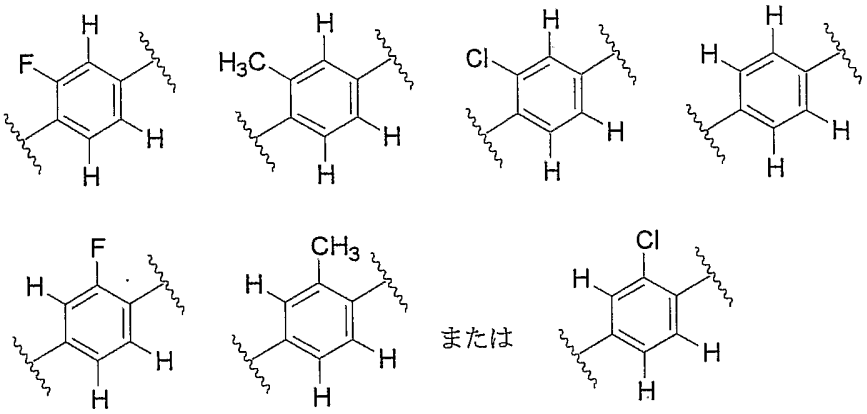
R^4、R^5、R^6およびR^7のさらに好適な例としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基があげられる。

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

なお、式



で表される基の好適な例としては、式



で表される基があげられる。

[R^8の意義]

R^8は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。

R^8の好適な例としては、水素原子があげられる。

[R^9の意義]

R^9は、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{6-10}アリール基、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、５～１０員ヘテロアリール基、３～１０員非芳香族ヘテロ環式基、５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、３～１０員非芳香族ヘテロ環C_{1-6}アルキル基または式$-NR^{11a}R^{11b}$（式中、R^{11a}およびR^{11b}は、上記定義と同意義を意味する。）で表される基を意味する。

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

[V^1の意義]

V^1は、酸素原子または硫黄原子を意味する。

V^1の好適な例としては、酸素原子があげられる。

[V^2の意義]

V^2は、酸素原子または硫黄原子を意味する。

[Wの意義]

Wは、式－N（R^{W3}）－（式中、R^{W3}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。

Wの好適な例としては、式－NH－で表される基があげられる。

上記WおよびV^2の組み合わせとして、好ましくは、

1）Wが、式－N（R^{W3}）－（式中、R^{W3}は、上記定義と同意義を意味する。）で表される基であり、かつV^2が、硫黄原子である組み合わせ、

2）Wが、式－N（R^{W3}）－（式中、R^{W3}は、上記定義と同意義を意味する。）で表される基であり、かつV^2が、酸素原子である組み合わせであり、

より好ましくは、

1）Wが、式－NH－で表される基であり、かつV^2が、硫黄原子である組み合わせ、

2）Wが、式－NH－で表される基であり、かつV^2が、酸素原子である組み合わせである。

R^9の好適な例としては、C_{1-6}アルキル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基または３～１０員非芳香族ヘテロ環C_{1-6}アルキル基があげられる（ただし、R^9は、上記置換基群ａまたは上記置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。）。

R^9のより好適な例としては、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル基またはC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基があげられる（ただし、R^9は、上記置換基群ａまたは上記置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。）。

R^9のさらに好適な例としては、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル基またはC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基があげられる（ただし、R^9は、下記置換基群ｆから選ばれる置換基を有していてもよい。）。

[置換基群ｆ]

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

R^9の特に好適な例としては、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、ノルボルナン－２－イルメチル基、ベンジル基があげられる（ただし、R^9は、上記置換基群ｆから選ばれる置換基を有していてもよい。）。

[Ｘの意義]

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

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

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

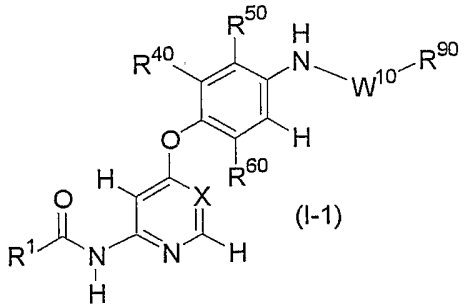
[Ｙの意義]

Ｙは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式－Ｎ（R^Y）－（式中、R^Yは、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。

Ｙの好適な例としては、酸素原子または式－ＮＨ－で表される基があげられる。

Ｙのより好適な例としては、酸素原子があげられる。

一般式（Ｉ）で示される、本発明に係る化合物として、好ましくは下記式（Ｉ－１）で表される化合物をあげることができる。

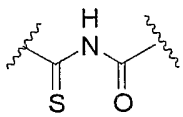


(I-1)

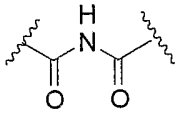
R^1およびXは、上記一般式（I）におけるR^1およびXの各意義と同一である。

[W^{10}の意義]

W^{10}は、式



または



（式中、左端の結合手は、－NH－と結合し、右端の結合手は、R^{90}と結合する。）で表される基を意味する。

[R^{40}、R^{50}およびR^{60}の意義]

R^{40}、R^{50}およびR^{60}は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。

R^{40}、R^{50}およびR^{60}の好適な例としては、R^{40}、R^{50}およびR^{60}が、同一または異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基であり、

R^{40}、R^{50}およびR^{60}のより好適な例としては、R^{40}およびR^{50}が水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基であり、R^{60}が水素原子である。

[R^{90}の意義]

R^{90}は、C_{1-6}アルキル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{6-10}アリール基、５～１０員ヘテロアリール基、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基または５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基を意味する。ただし、R^{90}は、下記置換基群ｆから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群ｆ]

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

R^{90}の好適な例としては、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル基またはC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基があげられる（ただし、R^{90}は、上記置換基群ｆから選ばれる置換基を有していてもよい。）。

R^{90}のより好適な例としては、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、ノルボルナン－２－イルメチル基、ベンジル基があげられる（ただし、R^{90}は、上記置換基群ｆから選ばれる置換基を有していてもよい。）。

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

一般式（Ｉ－１）における好ましい化合物として、当該化合物における上記R^1、R^{40}、R^{50}、R^{60}、R^{90}、W^{10}およびＸの各態様を選択し、それらを任意に組み合わせた化合物をあげることができる。

一般式（Ｉ）または一般式（Ｉ－１）における好ましい化合物として、具体的には、実施例３、実施例１３、実施例２２、実施例２８、実施例３８、実施例３９、実施例５２、実施例１００、実施例１７０、実施例１７２、実施例１７４、実施例１７８、実施例１７９、実施例１８０、実施例１８１、実施例１８２、実施例１８３、実施例１８４、実施例１８５、実施例１８８、実施例１８９、実施例１９０、実施例１９１、実施例１９２、実施例１９３、実施例１９４、実施例１９５、実施例１９６、実施例２０１、実施例２０８、実施例２０９、実施例２１９、実施例２２１、実施例２２３、実施例２２４、実施例２２５、実施例２４５、実施例２４６、実施例２５０、実施例２５４、実施例２５８、実施例２６１、実施例２８１、実施例２８５、実施例２８８、実施例２８９、実施例２９０、実施例３０１、実施例

３０９、実施例３１１、実施例３１２、実施例３１４、実施例３２２、実施例３２６、実施例３２７、実施例３２９、実施例３３０、実施例３３１、実施例３３４、実施例３３５、実施例３３７、実施例３３９、実施例３４０、実施例３４１、実施例３４２、実施例３４３、実施例３４４、実施例３４５、実施例３４６、実施例３４７、実施例３４９、実施例３５３、実施例３５４、実施例３６２、実施例３６４、実施例３７３、実施例３７６、実施例３７７、実施例３８１、実施例３８３、実施例３８７、実施例３８９、実施例３９０、実施例３９１、実施例３９２、実施例３９３、実施例３９４、実施例３９５、実施例３９６、実施例３９７および実施例３９８に記載の化合物をあげることができる。

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

本発明に係る化合物は、ＨＧＦＲチロシンキナーゼ阻害作用を有し（薬理試験例１および３）、ＨＧＦＲ活性化に基づくヒト癌細胞の増殖を阻害することにより（薬理試験例２）、生体内において腫瘍増殖抑制作用を示す（薬理試験例５）。また、本発明に係る化合物は、ヒト癌細胞の遊走を阻害する（薬理試験例４）。さらに本発明に係る化合物は、ＨＧＦ－ＨＧＦＲシグナルを介した血管内皮細胞の増殖および管腔形成を阻害する（薬理試験例６および７）。

膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、卵巣癌および血液癌などにおいて、ＨＧＦＲの過剰発現と癌悪性化（異常増殖、浸潤および転移能亢進）の関与が報告されている（Cancer Research, 54, 5775-5778 (1994)、Biochemical and Biophysical Research Communication, 189, 227-232 (1992)、Oncogene, 7, 181-185 (1992)、Cancer, 82, 1513-1520 (1998)、J. Urology, 154, 293-298 (1995)、Oncology, 53, 392-397 (1996)、Oncogene, 14, 2343-2350 (1999)、Cancer Research, 57, 5391-5398 (1997)、Pathology Oncology Research, 5, 187-191 (1999)、Clinical Cancer Research, 9, 181-187 (2003))。

また、血管内皮細胞上のＨＧＦＲ活性化により、腫瘍血管新生が促進されることが報告されている（Advances in Cancer Research, 67, 257-279 (1995)）。

したがって、優れたＨＧＦＲ阻害作用を有する、本発明に係る化合物は、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である。

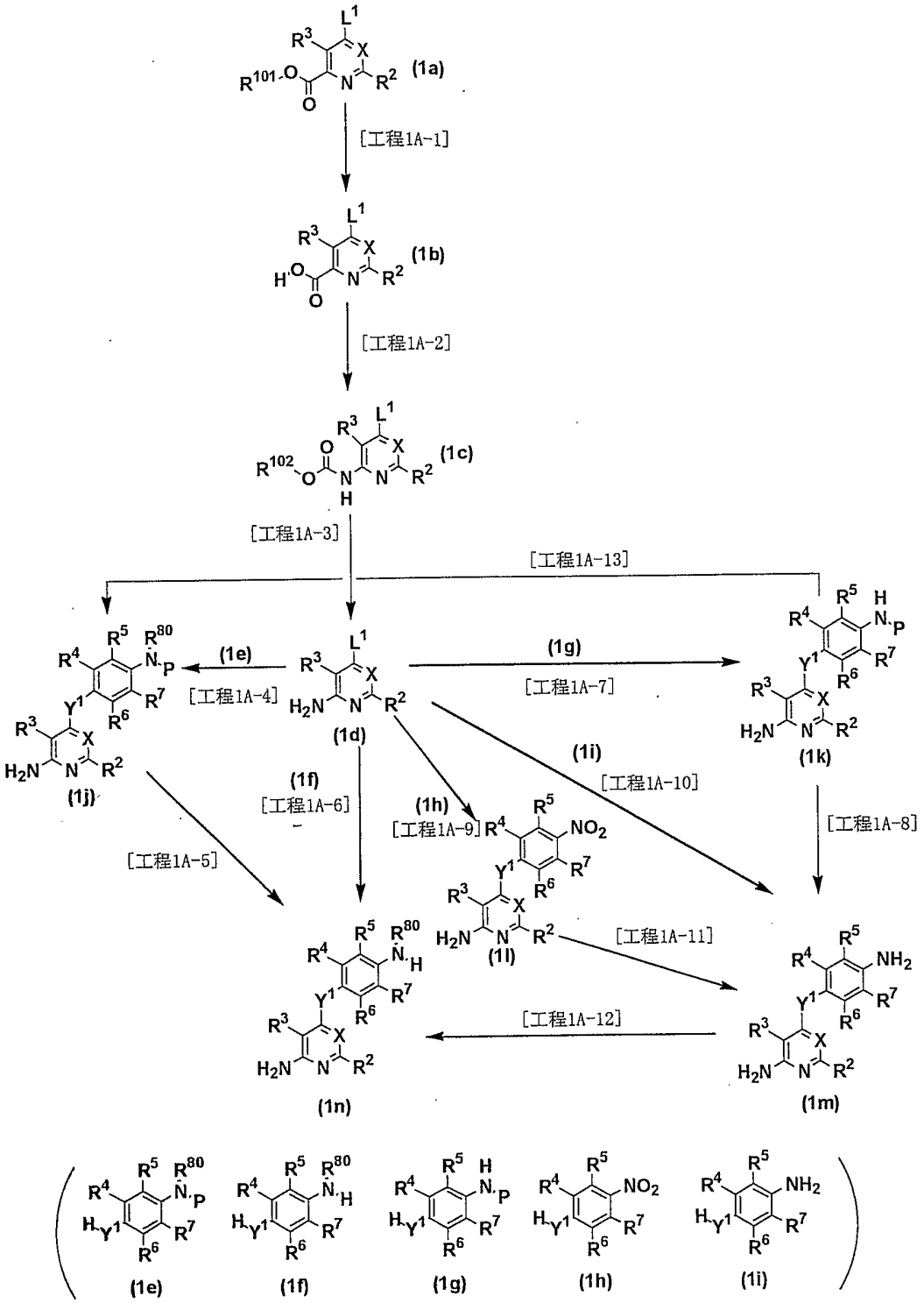
発明を実施するための最良の形態

[一般製造方法]

本発明の化合物は、以下に記載する方法により製造することができる。ただし、本発明の化合物の製造方法は、これらに限定されるものではない。

［製造方法１］中間体（１ｍ）および（１ｎ）の製造方法

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



（式中、Y^1は、酸素原子、硫黄原子または式－N（R^{Y1}）－（式中、R^{Y1}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）を意味する。L^1は、脱離基を意味する。R^{101}はC_{1-6}アルキル基またはベンジル基を意味する。R^{102}は，C_1

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

化合物（１ａ）としては、例えば４－ニトロピコリン酸エステル、４－クロロピコリン酸エステル、６－クロロピリミジン－４－カルボン酸エステルなどがあげられる。４－ニトロピコリン酸エステルおよび４－クロロピコリン酸エステルは、市販の４－ニトロピコリン酸および４－クロロピコリン酸のエステル化反応によって得ることができる（製造例１１１参照）。６－クロロピリミジン－４－カルボン酸エステルのうち、６－クロロピリミジン－４－カルボン酸メチルエステルは、Ｕｋｒ．Ｋｉｈｍ．Ｚｈ．，１９８２，Ｖｏｌ．４８，ｐ．６７に記載されている（ＣＡＳ　Ｎｏ．６６２７－２２－１）。また、６－クロロピリミジン－４－カルボン酸エステルは、Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌ．Ｃｈｅｍ．，１，１３０（１９６４）に記載の方法に準じて製造することもできる。

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

化合物（１ｆ）としては、例えばｐ－メチルアミノフェノール　スルフェート、Ｎ－メチル－１，４－フェニレンジアミン　ジヒドロクロリドなどの市販品があげられる。

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

化合物（１ｇ）としては、例えばアセトアミノフェン、Ｎ－（ヒドロキシフェ

ニル）ホルムアミド、４－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェノール、４－トリフルオロアセトアミドフェノール、４－アセトアミドチオフェノール、４－（メチルカルバミル）アニリン、４－（ｔ－ブチルカルバミル）アニリンなどの市販品があげられる。

化合物（１ｈ）としては、例えば４－ニトロフェノール、２－クロロ－４－ニトロフェノール、２－フルオロ－４－ニトロフェノール、３－フルオロ－４－ニトロフェノール、３－メチル－４－ニトロフェノール、４－ニトロチオフェノール、４－ニトロアニリン、２－メトキシ－４－ニトロアニリンなどの市販品があげられる。

化合物（１ｉ）としては、例えば４－アミノフェノール、４－アミノ－３－クロロフェノール　ヒドロクロリド、４－アミノ－２，５－ジメチルフェノール、４－アミノ－２，６－ジクロロフェノール、５－アミノ－２－ヒドロキシベンゾニトリル、４－アミノチオフェノール、ｐ－フェニレンジアミン、２，５－ジアミノアニソール　スルフェートなどの市販品があげられる。

また、上記各化合物は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

＜工程１Ａ－１＞

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

＜工程１Ａ－２＞

本工程は、化合物（１ｂ）の化合物（１ｃ）への転位反応の工程である。化合物（１ｂ）にアジ化ジフェニルホスホリルおよびトリエチルアミン存在下、式R^{102}－ＯＨで表されるアルコールを反応させると化合物（１ｃ）を得ることができる。R^{102}の好適な例としては、ｔ－ブチル基、ベンジル基、２－（トリメチ

ルシリル）エチル基などがあげられる。溶媒は、ｔ－ブタノール、ベンジルアルコールのほか、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、トルエンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

＜工程１Ａ－３＞

本工程は、化合物（１ｃ）から脱カルバメート反応により化合物（１ｄ）を得る工程である。通常アミノ基の脱保護反応に用いる条件、具体的には例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオライドなどを用いる脱保護反応などを用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

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

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

＜工程１Ａ－５＞

本工程は、化合物（１ｊ）の脱保護により化合物（１ｎ）を得る工程である。

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

＜工程１Ａ－８＞

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

＜工程１Ａ－１１＞

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

＜工程１Ａ－１２＞

本工程は、化合物（１ｍ）のアルキル化により、化合物（１ｎ）を得る工程である。アルデヒドまたはケトンとの還元的アミノ化反応により、水素原子をC_{1-}

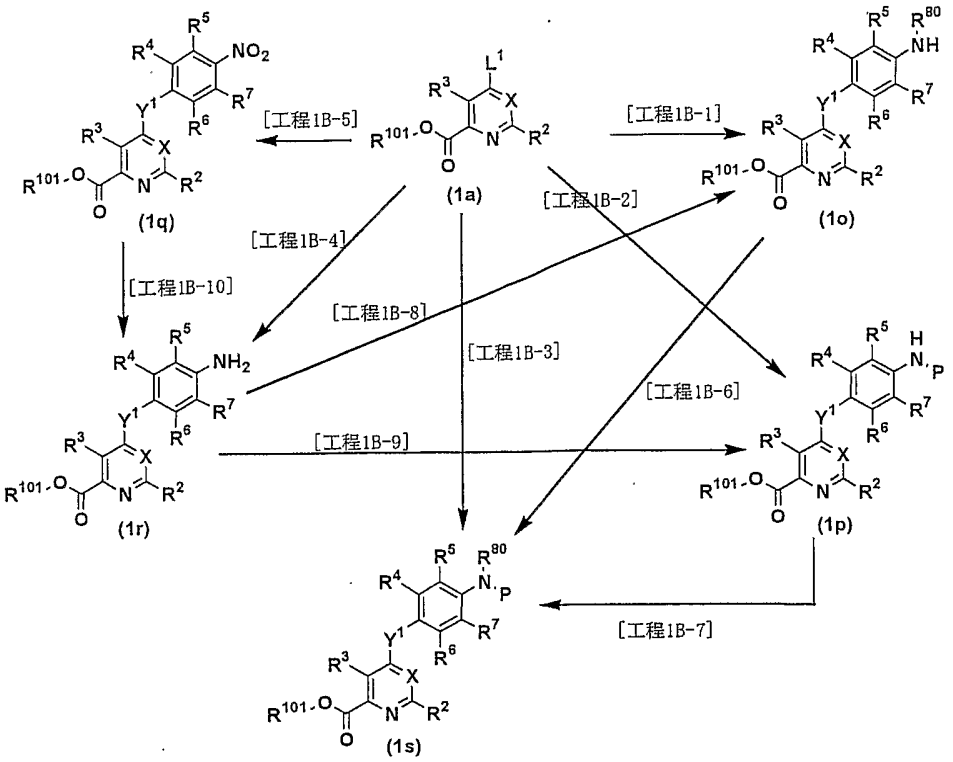
$_6$アルキル基へと変換することができる。この際還元剤として、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどを用いることができ、溶媒として、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどを用いることができる。

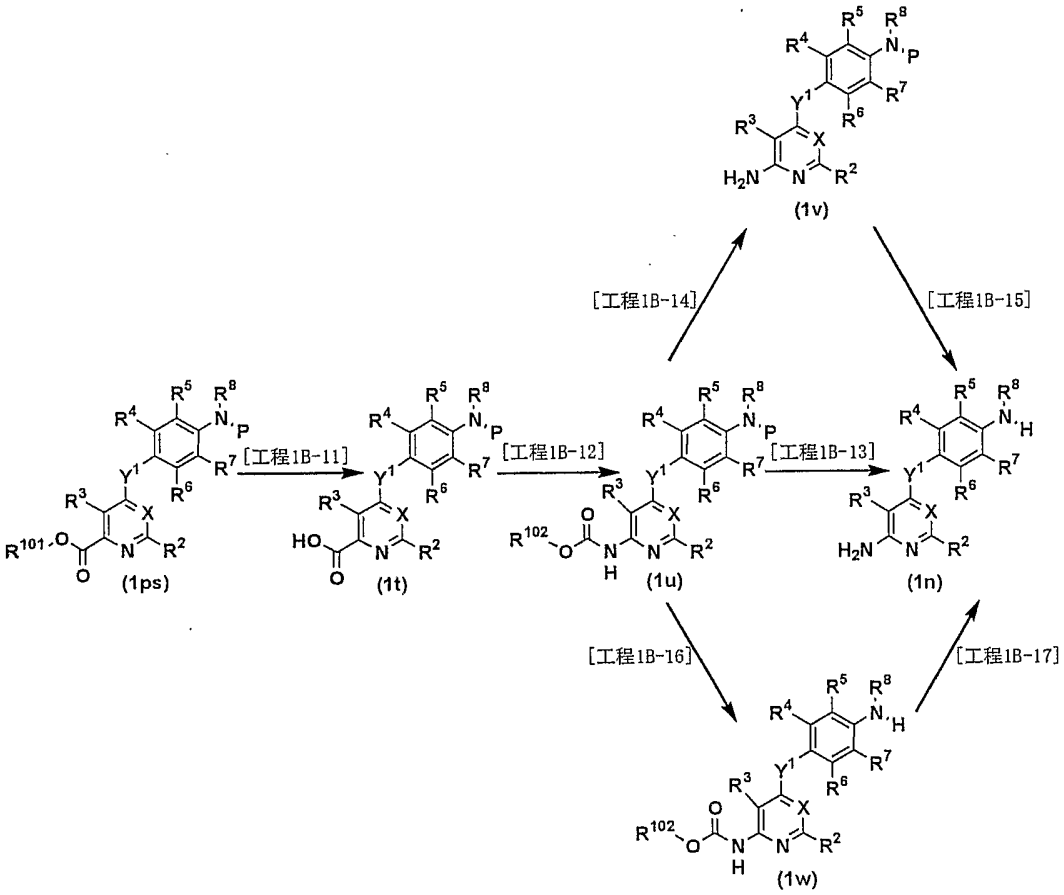
また、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，４７（１６），２６８３（１９９１）に記載の、ベンゾトリアゾール誘導体を経由してこれを水素化ホウ素ナトリウムなどで還元する方法なども用いることができる。具体的には例えば、化合物（１ｍ）と１－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－ベンゾトリアゾールとの反応により得られる、ベンゾトリアゾール－１－イルメチルアニリン誘導体を水素化ホウ素ナトリウムで還元することで、R^{80}がメチル基である化合物（１ｎ）を得ることができる。ベンゾトリアゾール－１－イルメチルアニリン誘導体を得る工程では、溶媒として、メタノールもしくはエタノールなどのアルコールまたはアルコールとＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、酢酸、水との混合溶媒などを用いることができる。反応温度は－５℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。水素化ホウ素ナトリウムによる還元の工程では、溶媒として、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノールもしくはエタノールなどのアルコールまたはアルコールとＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドとの混合溶媒などを用いることができる。反応温度は－５℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

＜工程１Ａ－１３＞

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

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


[工程1B-5]
[工程1B-1]
[工程1B-2]
[工程1B-4]
[工程1B-10]
[工程1B-8]
[工程1B-3]
[工程1B-6]
[工程1B-9]
[工程1B-7]
(1a)
(1q)
(1o)
(1r)
(1p)
(1s)


(1v)
[工程1B-14]
[工程1B-15]
[工程1B-11]
[工程1B-12]
[工程1B-13]
(1ps)
(1t)
(1u)
(1n)
[工程1B-16]
[工程1B-17]
(1w)

（式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。）

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

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

＜工程１Ｂ－６＞

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

＜工程１Ｂ－７＞

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

＜工程１Ｂ－８＞

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

＜工程１Ｂ－９＞

本工程は、化合物（１ｒ）のアミノ基を保護し、化合物（１ｐ）を得る工程で

ある。<工程１Ｂ－６>と同様の方法を用いることができる。

<工程１Ｂ－１０>

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

<工程１Ｂ－１１>

本工程は、化合物（１ｐｓ）（化合物（１ｐｓ）は、[製造方法１－Ｂ]に記載の化合物（１ｐ）および化合物（１ｓ）を意味する。）から化合物（１ｔ）を得る工程である。<工程１Ａ－１>と同様の方法を用いることができる。

<工程１Ｂ－１２>

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

<工程１Ｂ－１３>

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

<工程１Ｂ－１４><工程１Ｂ－１６>

本工程は、化合物（１ｕ）の２箇所の保護基「R^{102}－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－」および「Ｐ」のうち、１箇所のみを脱保護し、それぞれ化合物（１ｖ）または（１ｗ）を得る工程である。２箇所の保護基「R^{102}－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－」と「Ｐ」が異なる場合にのみ適用できる。具体的には例えば、式R^{102}－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基が２－（トリメチルシリル）エトキシカルボニル基であり、Ｐがベンジルオキシカルボニル基の場合、テトラブチルアンモニウムフルオライドに

よる脱保護反応または接触水素添加反応による脱保護反応により、１箇所の保護基のみを選択的に脱保護することができる。

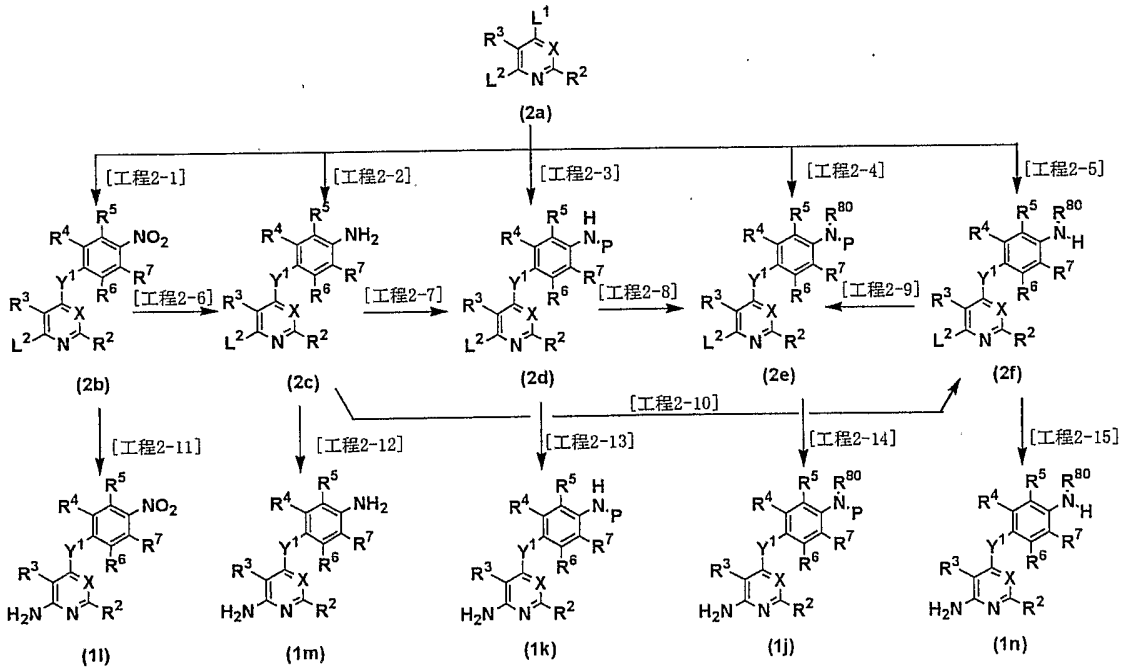
＜工程１Ｂ－１５＞

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

＜工程１Ｂ－１７＞

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

［製造方法２］４位と、２位または６位にそれぞれ脱離基Ｌ^{1}およびＬ^{2}を有するピリジンまたはピリミジン誘導体（２ａ）からの、中間体（１１）、（１ｍ）、（１ｋ）、（１ｊ）、（１ｎ）の別途製造方法



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

化合物（２ａ）としては、例えば４，６－ジクロロピリミジン、２－クロロ－４－ニトロピリジン、２，４－ジクロロピリジンなどの市販品があげられる。ま

た、化合物（２ａ）は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

＜工程２－１＞＜工程２－２＞＜工程２－３＞＜工程２－４＞＜工程２－５＞

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

＜工程２－６＞

本工程は、化合物（２ｂ）のニトロ基を還元し、化合物（２ｃ）を得る工程である。一般的に利用される、ニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられる条件を用いることができる。具体的には例えば、鉄－塩化アンモニウム、または鉄－酢酸などによる還元などを用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

＜工程２－７＞

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

＜工程２－８＞

本工程は、化合物（２ｄ）をアルキル化し、化合物（２ｅ）を得る工程である。＜工程１Ａ－１３＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程２－９＞

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

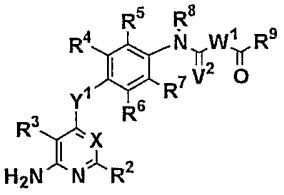
＜工程２－１０＞

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

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

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

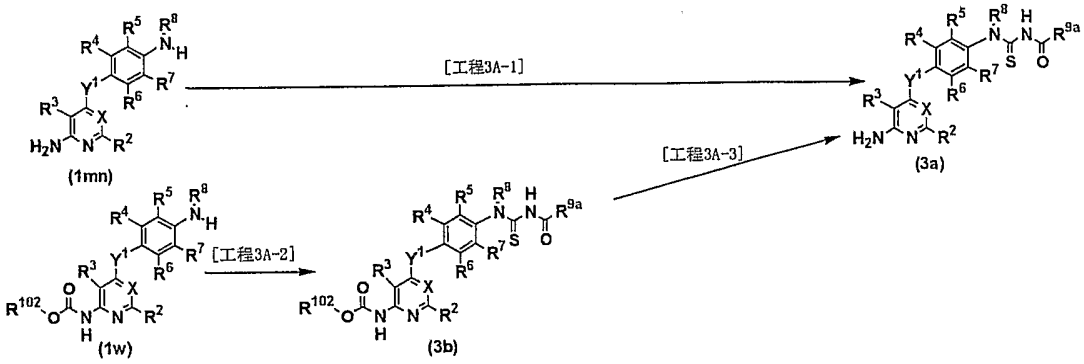
［製造方法３］式（ＸＩ）で表される中間体の製造方法



(XI)

（式中、W^1は、単結合、式－Ｃ（R^{W1}）（R^{W2}）－（式中、R^{W1}およびR^{W2}は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基またはC_{1-6}アルコキシ基を意味する。）で表される基または式－ＮＨ－基で表される基を意味する。）を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。）

［製造方法３－Ａ］式（ＸＩ）で表される中間体のうち、V^2が硫黄原子、W^1が式－ＮＨ－で表される基、R^9がR^{9a}である中間体（３ａ）の製造方法



（式中、R^{9a}は、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{6-10}アリール基、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、５～１０員ヘテロアリール基、３～１０員非芳香族ヘテロ環式基（ただし、環を構成する炭素原子から、結合手が出ているものに限る）、５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、３～１０員非芳香族ヘテロ環C_{1-6}アルキル基（ただし、R^{9a}は、上記置換基群ａまたは上記置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、R^{9a}中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。）を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。）

＜工程３Ａ－１＞

本工程は、化合物（１ｍｎ）（化合物（１ｍｎ）は、上記[製造方法１－Ａ]に記載の化合物（１ｍ）および化合物（１ｎ）を意味する。以下、同じ。）より、アシルチオウレア誘導体（３ａ）を得る工程である。本反応には例えば、式R^{9a}－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＣＳで表されるアシルイソチオシアネートを、化合物（１ｍｎ）と反応させる方法などが用いられる。反応系内に、カンファースルホン酸などの酸を加えることもできる。溶媒としては、トルエン－メタノール混合溶媒、トルエン－エタノール混合溶媒、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用できる。反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。R^{9a}中の水酸基、一級アミノ基または二級アミノ基が保護されている場合は、以後最終物に到るまでのいずれかの工程で、これらの脱保護を適宜行うことができる。

なお、式R^{9a}－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＣＳで表されるアシルイソチオシアネートは、式R^{9a}－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃｌで表される酸クロライドとチオシアン酸カリウムとの反応により得るこができる。溶媒としては、アセトニトリル、酢酸エチルなどが用いられる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から

１００時間である。

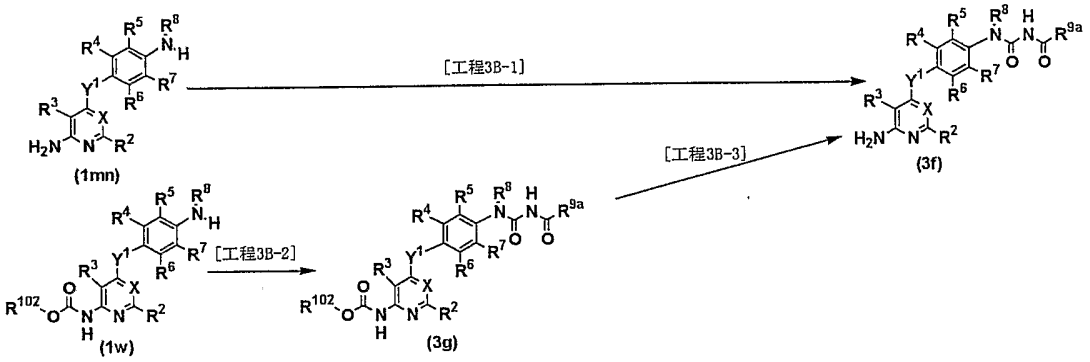
＜工程３Ａ－２＞

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

＜工程３Ａ－３＞

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

［製造方法３－Ｂ］式（ＸＩ）で表される中間体のうち、V^2が酸素原子、W^1が式－ＮＨ－で表される基、R^9がR^{9a}である中間体（３ｆ）の製造方法



（式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。）

＜工程３Ｂ－１＞

本工程は、化合物（１ｍｎ）より、アシルウレア誘導体（３ｆ）を得る工程である。例えば式R^{9a}－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＣＯで表されるアシルイソシアネートを、化合物（１ｎ）と反応させる方法などを用いることができる。溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。R^{9a}中の水酸基、一級アミノ基または二級アミノ基が保護されている場合は、以後最終物に到るまでのいずれかの工程で、これらの脱保護を適宜行うことができる。

なお、式R^{9a}－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＣＯで表されるアシルイソシアネートは、式R^{9a}－Ｃ（＝Ｏ）－NH_2で表される酸アミドとオギザリル　クロリドとの反応に

より得ることができる。溶媒としては、１，２－ジクロロエタンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は１時間から１００時間である。

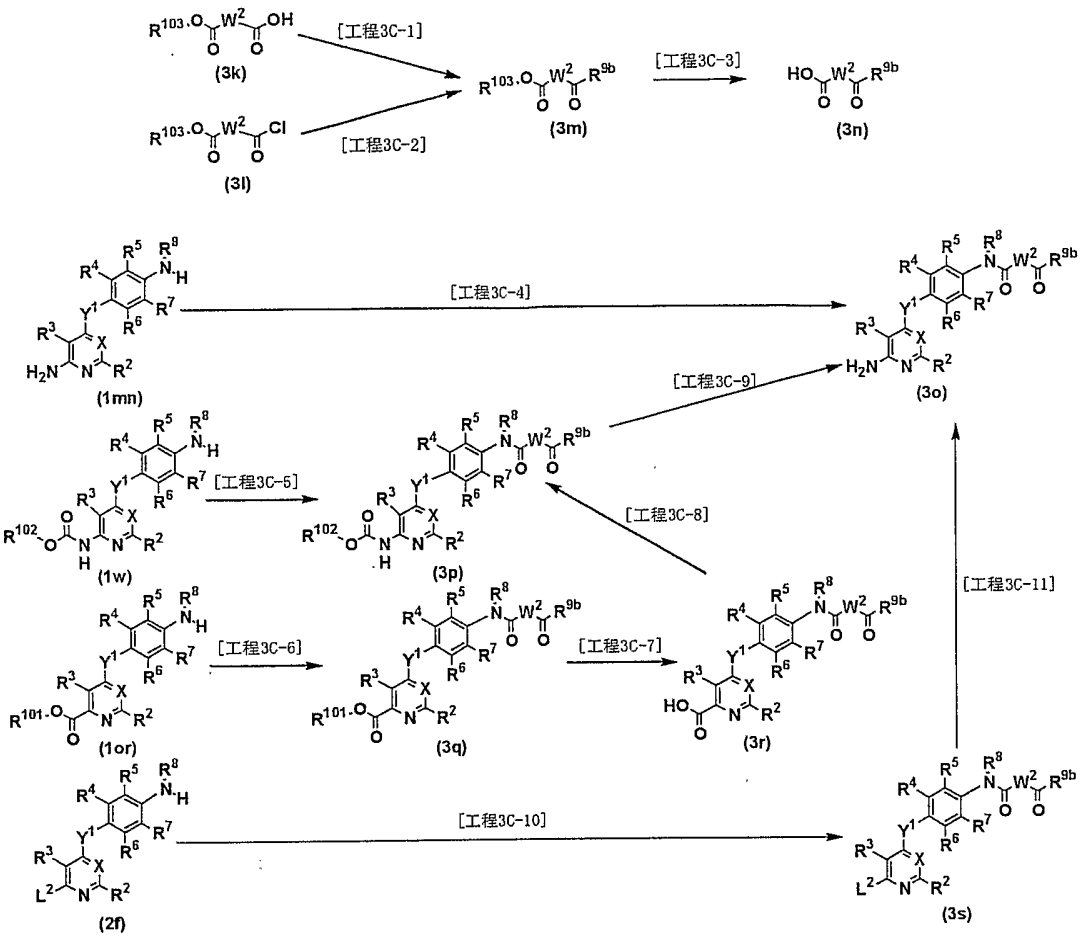
＜工程３Ｂ－２＞

本工程は、化合物（１ｗ）より、アシルウレア誘導体（３ｇ）を得る工程である。＜工程３Ｂ－１＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程３Ｂ－３＞

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

［製造方法３－Ｃ］式（ＸＩ）で表される中間体のうち、V^2が酸素原子、W^1がW^2（式中、W^2は、単結合、式－Ｃ（R^{W1}）（R^{W2}）－（式中、R^{W1}およびR^{W2}は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基またはC_{1-6}アルコキシ基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基、R^9がR^{9b}である中間体（３ｏ）の製造方法



（式中、R^{103}は、C_{1-6}アルキル基またはベンジル基を意味する。R^{9b}は３～１０員非芳香族ヘテロ環式基（ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る）または式$-NR^{11a}R^{11b}$（式中、R^{11a}およびR^{11b}は、上記定義と同意義を意味する）で表される基（ただし、R^{9b}は、上記置換基群ａまたは上記置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、R^{9b}中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。）を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。

化合物（３ｋ）としては、例えばベンジル　マロネート、モノーベンジル　２ーフルオロマロネートなどの市販品があげられる。

化合物（３ｌ）としては、例えばエチル　マロニルクロライド、メチル　マロ

ニルクロライド、エチル　オギザリルクロライド、メチル　オギザリルクロライドなどの市販品があげられる。

また、上記各化合物は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

＜工程３Ｃ－１＞

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

＜工程３Ｃ－２＞

本工程は、化合物（３ｌ）と式R^{9b}－Ｈで表されるアミンまたはその塩との縮合反応により、化合物（３ｍ）を得る工程である。溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

＜工程３Ｃ－３＞

本工程は、化合物（３ｍ）から化合物（３ｎ）を得る工程である。塩基を用いた加水分解反応を用いることができる。塩基としては、水酸化リチウムなどを用いることができる。なお、R^{103}がベンジル基で、かつR^{9b}上に置換基として塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを含まない場合は、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどを触媒とした接触水素添加反応なども用いることができる。溶媒

としては、メタノール、エタノール、水、N，Nージメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどを用いることができる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

＜工程３Ｃ－４＞

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

＜工程３Ｃ－５＞＜工程３Ｃ－６＞＜工程３Ｃ－１０＞

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

＜工程３Ｃ－７＞

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

＜工程３Ｃ－８＞

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

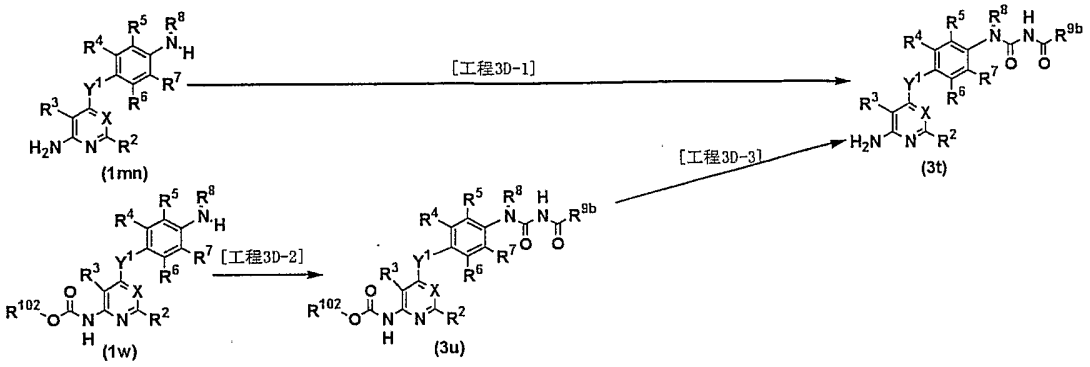
＜工程３Ｃ－９＞

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

＜工程３Ｃ－１１＞

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

［製造方法３－Ｄ］式（ＸＩ）で表される中間体のうち、V^2が酸素原子、W^1が式－ＮＨ－で表される基、R^9がR^{9b}である中間体（３ｔ）の合成方法



（式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。）

＜工程３Ｄ－１＞

本工程は、化合物（１ｍｎ）から化合物（３ｔ）を得る工程である。化合物（１ｍｎ）をＮ－（クロロカルボニル）イソシアネートまたはフェニル　イソシアネートホルメートと反応させ、ついで式R^{9b}－Ｈで表されるアミンと反応させる方法などが用いられる。ジイソプロピルアミン，トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフランなどが用いられる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

＜工程３Ｄ－２＞

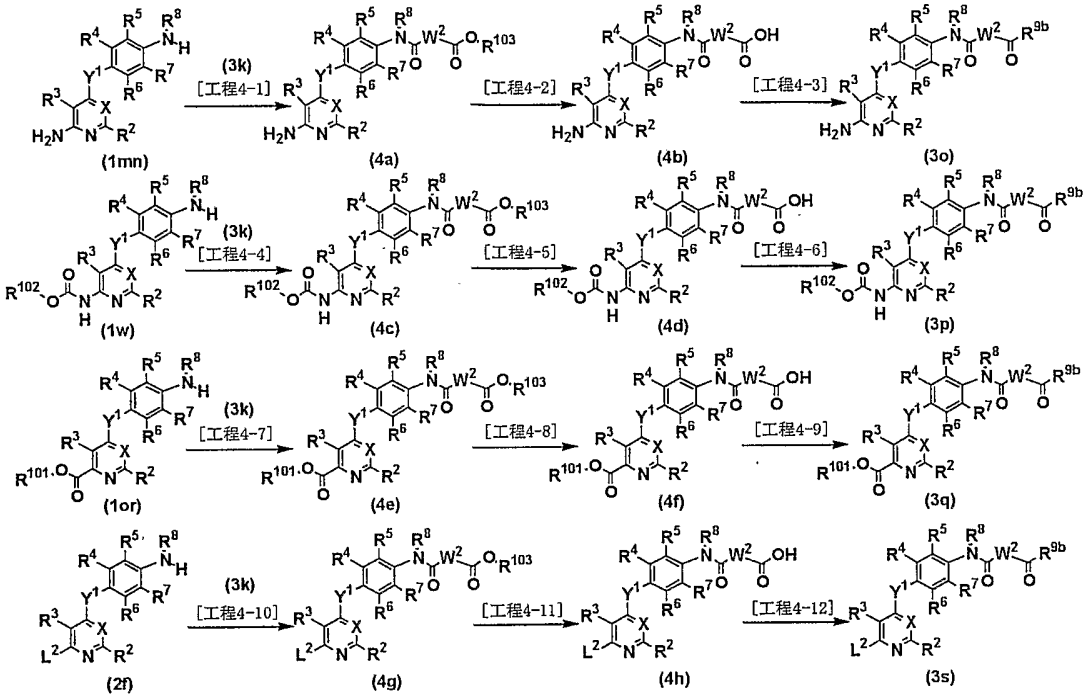
本工程は、化合物（１ｗ）から化合物（３ｕ）を得る工程である。＜工程３Ｄ－１＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程３Ｄ－３＞

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

なお、R^{9b}で表される基が置換基としてアミノ基または水酸基などを有する場合、またはY^1が式－ＮＨ－で表される基の場合などは、この工程の前のいずれかの工程で保護反応を、この工程の後のいずれかの工程で脱保護反応を適宜行うことができる。

［製造方法４］製造方法３－Ｃにおける各種中間体合成の別法



（式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。）

＜工程４－１＞＜工程４－４＞＜工程４－７＞＜工程４－１０＞

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

＜工程４－２＞＜工程４－５＞＜工程４－８＞＜工程４－１１＞

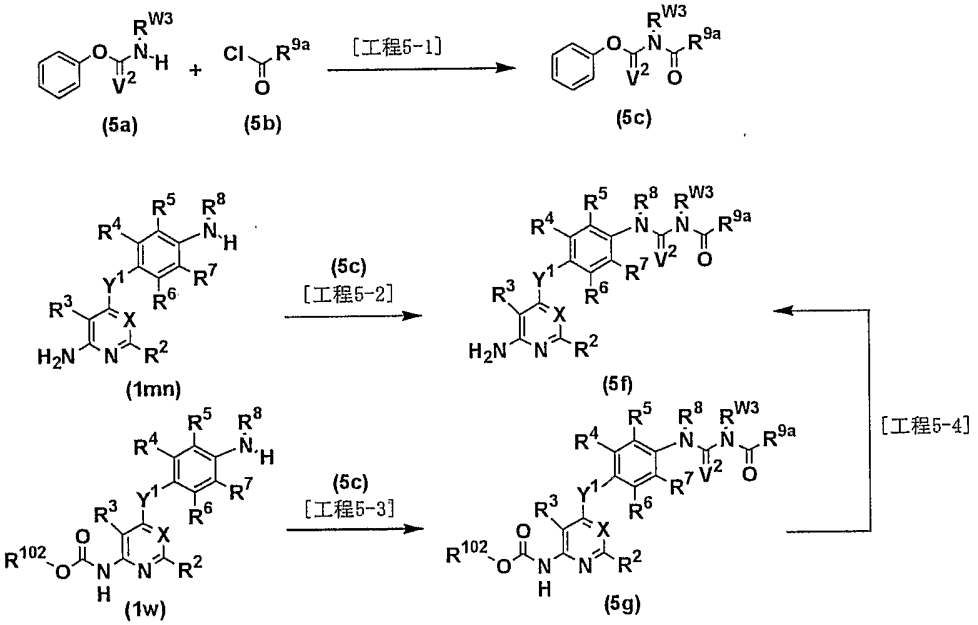
本工程は、化合物（４ａ）、（４ｃ）、（４ｅ）または（４ｇ）からそれぞれ化合物（４ｂ）、（４ｄ）、（４ｆ）または（４ｈ）を得る工程である。＜工程１Ａ－１＞と同様の方法を用いることができる。ただし、＜工程４－５＞および＜工程４－８＞においては、ピリジン２位アミノ基またはカルボキシル基の保護基が脱保

護されない条件で、脱保護を行う。具体的には例えば、R^{101}またはR^{102}がC_{1-6}アルキル基または２－（トリメチルシリル）エチル基で、R^{103}がベンジル基の場合、接触水素添加反応を行うことで、化合物（４ｄ）または（４ｆ）を得ることができる。

＜工程４－３＞＜工程４－６＞＜工程４－９＞＜工程４－１２＞

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

［製造方法５］中間体（５ｆ）の製造方法



（式中、R^{W3}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。）

化合物（５ａ）は、式R^{W3}－ＮＨで表されるアミンとフェニル　クロロホルメートまたはフェニル　クロロチオノホルメートより、ＷＯ０２／３２８７２（製造方法１６、製造例３１６－１もしくは製造例３１６－２）に記載の方法またはＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２０００，６５（１９），６２３７に記載の方法に準じ

て製造することができる。なお、式R^{W3}－ＮＨで表されるアミンは、市販品を用いることができる。

化合物（５ｂ）は、式R^{9a}－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＨで表されるカルボン酸と塩化チオニルなどとの反応により得ることができる。なお、式R^{9a}－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＨで表されるカルボン酸は、市販品を用いることができる。

＜工程５－１＞

本工程は、化合物（５ｂ）を用いたアシル化により、化合物（５ａ）から化合物（５ｃ）を得る工程である。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

＜工程５－２＞＜工程５－３＞

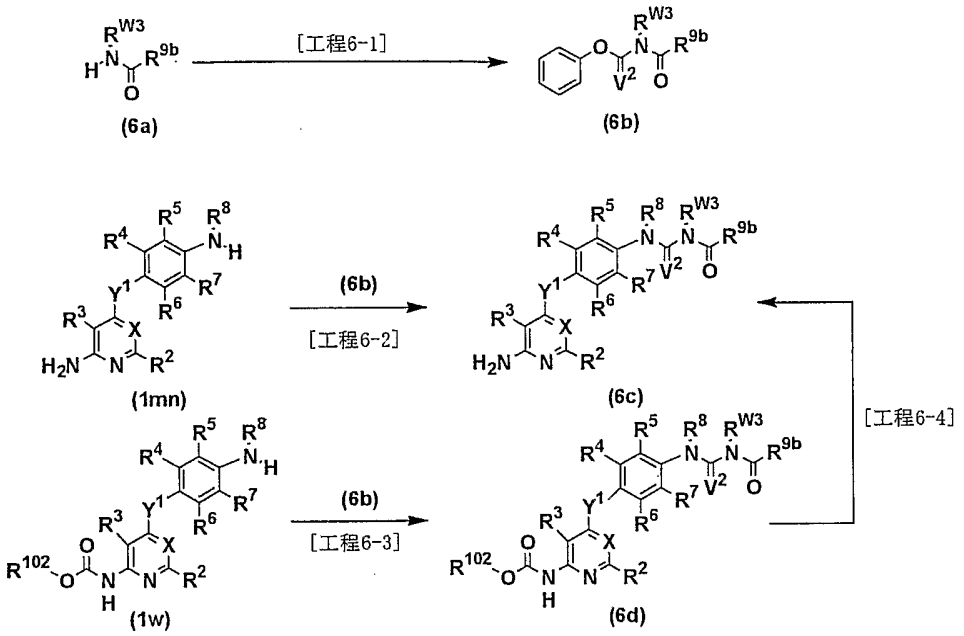
本工程は、化合物（１ｍｎ）または（１ｗ）と、化合物（５ｃ）との反応により、それぞれ化合物（５ｆ）または（５ｇ）を得る工程である。溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、テトラヒドロフランなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を適宜用いてもよい。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

なお、R^{9a}で表される基が置換基としてアミノ基または水酸基などを有する場合、またはY^1が式－ＮＨ－で表される基の場合などは、この工程の前のいずれかの工程で保護反応を、以後のいずれかの工程で脱保護反応を適宜行うことができる。

＜工程５－４＞

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

［製造方法６］中間体（６ｃ）の製造方法



（式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。）

化合物（６ａ）は、式R^{W3}－ＮＨで表されるアミンと式R^{9b}－Ｈで表されるアミンとのウレア形成反応により得ることができる。Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，１１８９（１９９７）に記載の方法に準じて製造することができる。式R^{W3}－ＮＨで表されるアミンおよび式R^{9b}－Ｈで表されるアミンは、市販品を用いることができる。

＜工程６－１＞

本工程は、化合物（６ａ）から化合物（６ｂ）を得る工程である。試薬としてフェニル　クロロホルメートまたはフェニル　クロロチオノホルメートを用いる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

＜工程６－２＞＜工程６－３＞

本工程は、化合物（１ｍｎ）または（１ｗ）と、化合物（６ｂ）との反応により、それぞれ化合物（６ｃ）または（６ｄ）を得る工程である。溶媒としては、

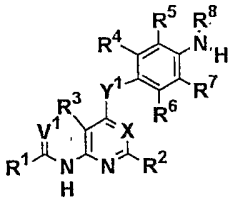
N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N－メチルピロリドン、テトラヒドロフランなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を適宜用いてもよい。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

なお、R^{9b}で表される基が置換基としてアミノ基または水酸基などを有する場合、またはY^1が式－NH－で表される基の場合などは、この工程の前のいずれかの工程で保護反応を、以後のいずれかの工程で脱保護反応を適宜行うことができる。

＜工程６－４＞

本工程は、化合物（６ｄ）の脱保護により化合物（６ｃ）を得る工程である。＜工程１Ａ－５＞と同様の方法を用いることができる。

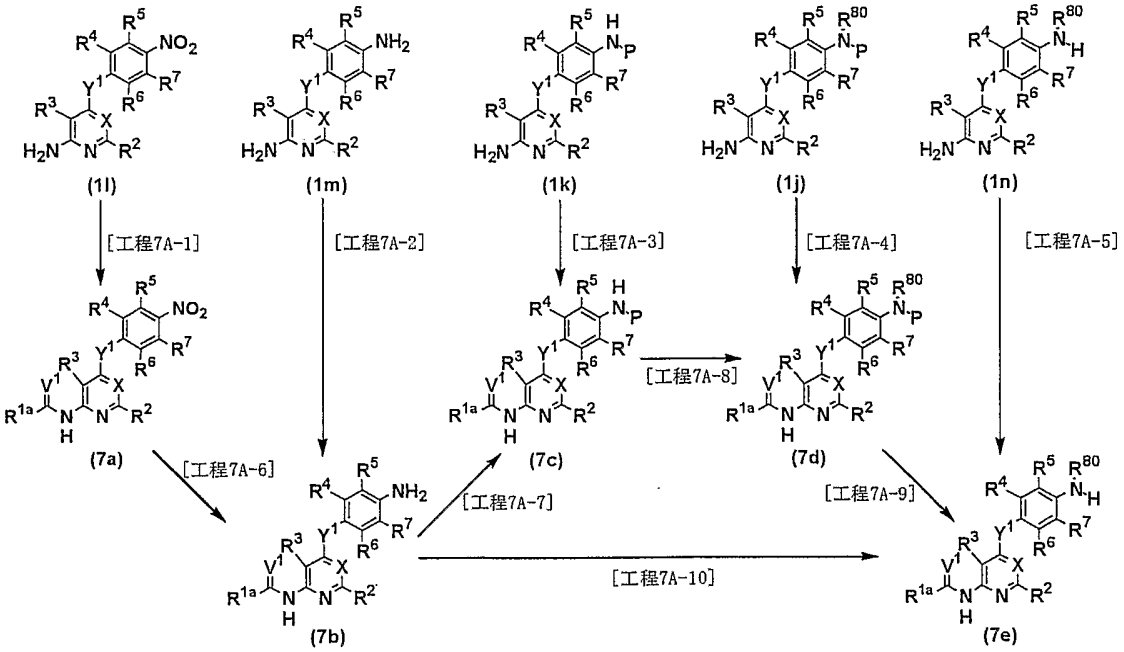
［製造方法７］式（ＸＩＩ）で表される中間体の製造方法



(XII)

（式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。）

［製造方法７－Ａ］式（ＸＩＩ）で表される中間体のうち、R^1がR^{1a}である中間体（７ｅ）の製造方法



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

＜工程７Ａ－１＞＜工程７Ａ－２＞＜工程７Ａ－３＞＜工程７Ａ－４＞＜工程７Ａ－５＞

本工程は、化合物（１ｌ）、（１ｍ）、（１ｋ）、（１ｊ）または（１ｎ）からそれぞれ化合物（７ａ）、（７ｂ）、（７ｃ）、（７ｄ）または（７ｅ）を得る工程である。例えば、式Ａｒ－ＯＣ（＝Ｏ）－Ｃｌで表される化合物、式Ａｒ－ＯＣ（＝Ｓ）－Ｃｌで表される化合物（式中、Ａｒは、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基およびニトロ基から選ばれる置換基を１または２個有していてもよいフェニル基を意味する。）などを用いて、化合物（１ｌ）、（１ｍ）、（１ｋ）、（１ｊ）または（１ｎ）をカルバミン酸エステルまたはカルバミン酸チオエステル誘導体とした

後、アミンと反応させる方法を用いることができる。あるいは、化合物（１ｌ）、（１ｍ）、（１ｋ）、（１ｊ）または（１ｎ）にカルバメート誘導体、チオカルバメート誘導体、イソシアネート誘導体、イソチオシアネート誘導体を反応させ、対応するウレア誘導体、チオウレア誘導体に変換することもできる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。また、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

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

１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）（トリ（ジメチルアミノ））ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェートを使うことができる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

＜工程７Ａ－６＞

本工程は、化合物（７ａ）の還元により、化合物（７ｂ）を得る工程である。＜工程１Ａ－１１＞と同様に行うことができる。

＜工程７Ａ－７＞

本工程は、化合物（７ｂ）のアミノ基を保護し、化合物（７ｃ）を得る工程である。＜工程１Ｂ－６＞と同様に行うことができる。

＜工程７Ａ－８＞

本工程は、化合物（７ｃ）のアルキル化により、化合物（７ｄ）を得る工程である。＜工程１Ａ－１３＞と同様に行うことができる。

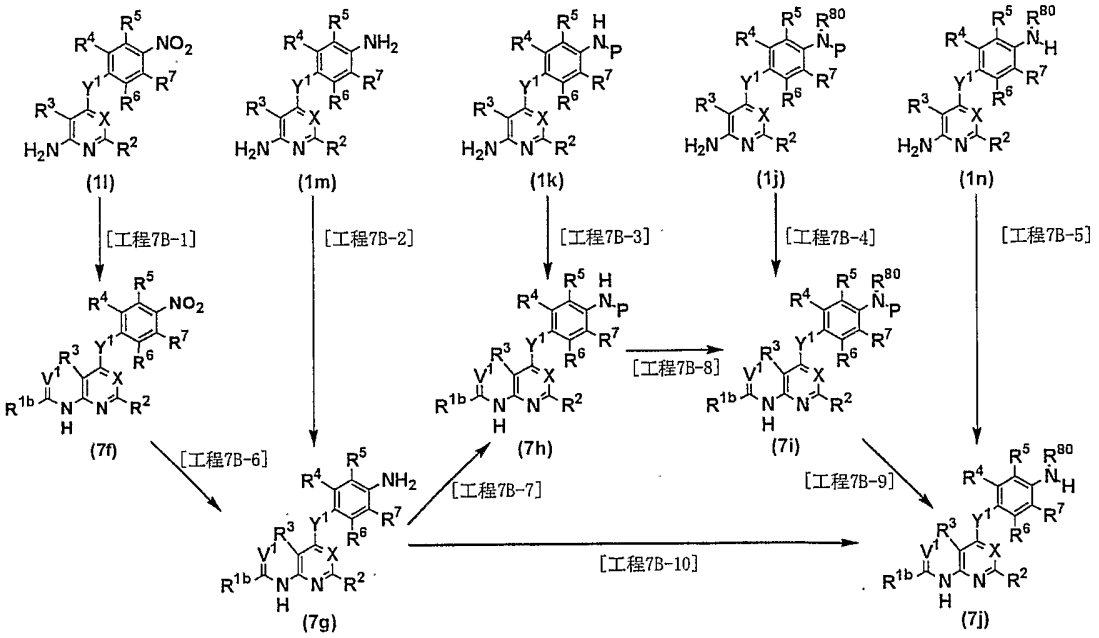
＜工程７Ａ－９＞

本工程は、化合物（７ｄ）の脱保護により、化合物（７ｅ）を得る工程である。＜工程１Ａ－５＞と同様に行うことができる。

＜工程７Ａ－１０＞

本工程は、化合物（７ｂ）のアルキル化により、化合物（７ｅ）を得る工程である。＜工程１Ａ－１２＞と同様に行うことができる。

［製造方法７－Ｂ］式（ＸＩＩ）で表される中間体のうち、R^1がR^{1b}である中間体（７ｊ）の製造方法



（式中、R^{1b}は、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{6-10}アリール基、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、５～１０員ヘテロアリール基、３～１０員非芳香族ヘテロ環式基（ただし、環を構成する炭素原子から、結合手が出ているものに限る）、５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、３～１０員非芳香族ヘテロ環C_{1-6}アルキル基（R^{1b}は、上記置換基群ａまたは上記置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、R^{1b}中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。）を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。）

＜工程７Ｂ－１＞＜工程７Ｂ－２＞＜工程７Ｂ－３＞＜工程７Ｂ－４＞＜工程７Ｂ－５＞

本工程は、化合物（１ｌ）、（１ｍ）、（１ｋ）、（１ｊ）または（１ｎ）よりそれぞれ化合物（７ｆ）、（７ｇ）、（７ｈ）、（７ｉ）または（７ｊ）を得る工程である。具体的には、化合物（１ｌ）、（１ｍ）、（１ｋ）、（１ｊ）または（１ｎ）とカルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸無水物、チオカルボン酸ハロゲン化物などを反

応させる方法、あるいは化合物（１ｌ）、（１ｍ）、（１ｋ）、（１ｊ）または（１ｎ）とカルボン酸とを、例えば（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）（トリ（ジメチルアミノ））ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェートなどの縮合剤存在下、反応させる方法を用いることにより、化合物（７ｆ）、（７ｇ）、（７ｈ）、（７ｉ）または（７ｊ）を得ることができる。また、チオアミド誘導体を得るには、アミド誘導体合成後、ローソン試薬（Ｏｒｇ．Ｓｙｎｔｈ．，１９９０，ＶＩＩ，３７２、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９０，５５（１４），４４８４）などを用いてチオアミド誘導体へ変換することもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、トルエン、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

なお、上記工程後、R^{1b}上の置換基変換を行うため、上記［製造方法７－Ａ］の＜工程７Ａ－１＞に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを以後の適切な工程で適宜行うこともできる。

＜工程７Ｂ－６＞

本工程は、化合物（７ｆ）の還元により、化合物（７ｇ）を得る工程である。＜工程１Ａ－１１＞と同様に行うことができる。

＜工程７Ｂ－７＞

本工程は、化合物（７ｇ）のアミノ基を保護し、化合物（７ｈ）を得る工程である。＜工程１Ｂ－６＞と同様に行うことができる。

＜工程７Ｂ－８＞

本工程は、化合物（７ｈ）のアルキル化により、化合物（７ｉ）を得る工程で

ある。<工程１Ａ－１３>と同様に行うことができる。

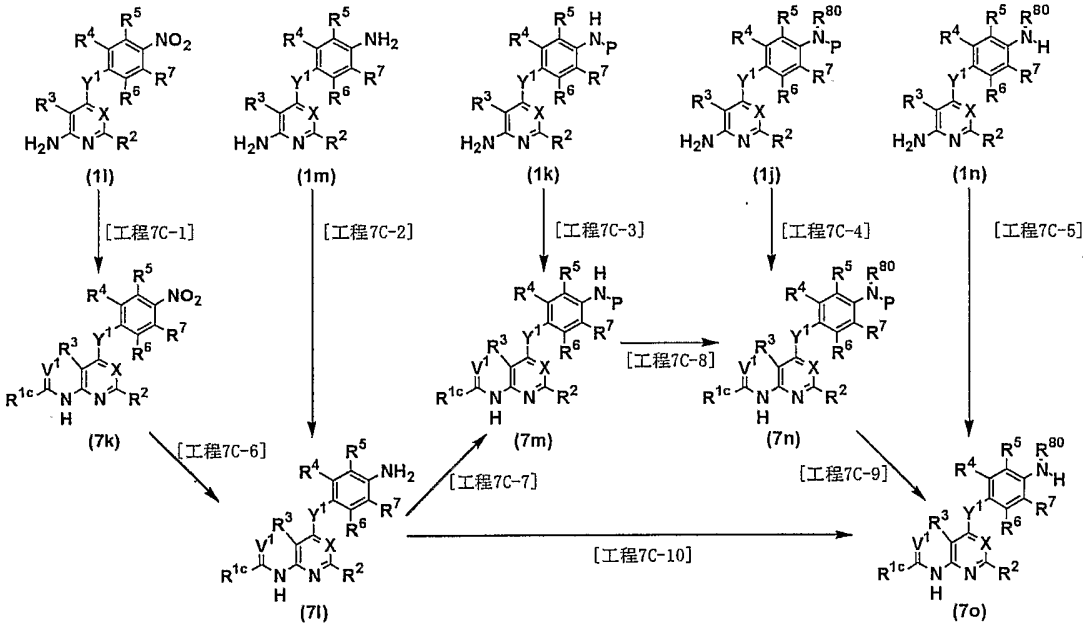
<工程７Ｂ－９>

本工程は、化合物（７ｉ）の脱保護により、化合物（７ｊ）を得る工程である。<工程１Ａ－５>と同様に行うことができる。

<工程７Ｂ－１０>

本工程は、化合物（７ｇ）のアルキル化により、化合物（７ｊ）を得る工程である。<工程１Ａ－１２>と同様に行うことができる。

［製造方法７－Ｃ］式（ＸＩＩ）で表される中間体のうち、R^1がR^{1c}である中間体（７ｏ）の製造方法



（式中、R^{1c}は、C_{1-6}アルコキシ基（R^{1c}は、上記置換基群ａまたは上記置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、R^{1c}中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。）を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。）

<工程７Ｃ－１><工程７Ｃ－２><工程７Ｃ－３><工程７Ｃ－４><工程７Ｃ－５>

本工程は、化合物（１ｌ）、（１ｍ）、（１ｋ）、（１ｊ）または（１ｎ）からそれぞれ化合物（７ｋ）、（７ｌ）、（７ｍ）、（７ｎ）または（７ｏ）を得る工程である。化合物（１ｌ）、（１ｍ）、（１ｋ）、（１ｊ）または（１ｎ）とクロル炭酸エステル、クロル炭酸チオエステル、ジアルキル　ジカーボネートなどと反応させて、化合物（７ｋ）、（７ｌ）、（７ｍ）、（７ｎ）または（７ｏ）を得ることができる。塩基を用いることもでき、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロエタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。また、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

なお、上記工程後、R^{1c}上の置換基変換を行うため、上記［製造方法７－Ａ］の＜工程７Ａ－１＞に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを以後の適切な工程で適宜行うこともできる。

＜工程７Ｃ－６＞

本工程は、化合物（７ｋ）の還元により、化合物（７ｌ）を得る工程である。＜工程１Ａ－１１＞と同様に行うことができる。

＜工程７Ｃ－７＞

本工程は、化合物（７ｌ）のアミノ基を保護し、化合物（７ｍ）を得る工程である。＜工程１Ｂ－６＞と同様に行うことができる。

＜工程７Ｃ－８＞

本工程は、化合物（７ｍ）のアルキル化により、化合物（７ｎ）を得る工程である。＜工程１Ａ－１３＞と同様に行うことができる。

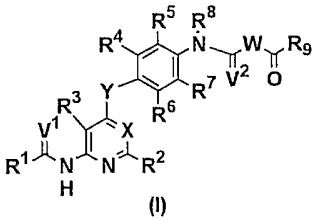
＜工程７Ｃ－９＞

本工程は、化合物（７ｎ）の脱保護により、化合物（７ｏ）を得る工程である。＜工程１Ａ－５＞と同様に行うことができる。

＜工程７Ｃ－１０＞

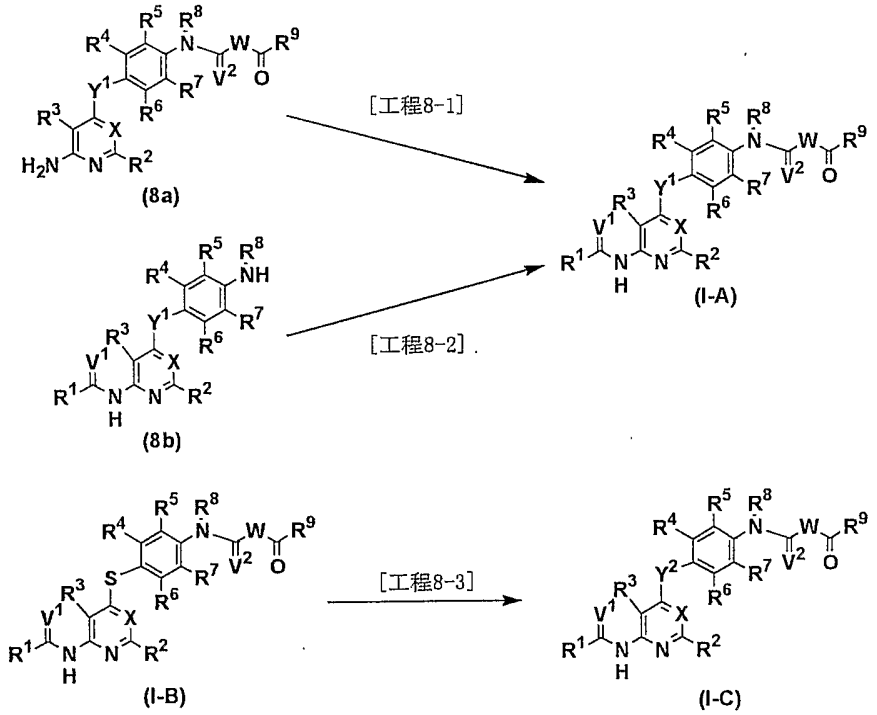
本工程は、化合物（７１）のアルキル化により、化合物（７ｏ）を得る工程である。＜工程１Ａ－１２＞と同様に行うことができる。

［製造方法８］式（Ｉ）で表される本発明の化合物の製造方法



(I)

（式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。）



（式中、Y^2は、スルフィニル基またはスルホニル基を意味する。その他各記号は上記定義と同意義を意味する。）

＜工程８－１＞

本工程は、化合物（８ａ）、すなわち上記中間体（ＸＩ）から本発明の化合物（Ｉ－Ａ）を得る工程である。

１）R^1またはR^9に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれない場合で、かつY^1が式－ＮＨ－で表される基以外の基である場合

（方法１）式Ａｒ－ＯＣ（＝Ｏ）－Ｃｌで表される化合物、式Ａｒ－ＯＣ（＝Ｓ）－Ｃｌで表される化合物（式中、Ａｒは、上記定義と同意義を意味する。）などを用いて、化合物（８ａ）をカルバミン酸エステルまたはカルバミン酸チオエステル誘導体とした後、アミンと反応させて、本発明の化合物（Ｉ－Ａ）を得ることができる。または、化合物（８ａ）にカルバメート誘導体、チオカルバメート誘導体、イソシアネート誘導体、イソチオシアネート誘導体を反応させ、本発明の化合物（Ｉ－Ａ）に変換することもできる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。また、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

（方法２）化合物（８ａ）とカルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸無水物、チオカルボン酸ハロゲン化物などを反応させて、本発明の化合物（Ｉ－Ａ）を得ることができる。または、化合物（８ａ）とカルボン酸とを、例えば（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）（トリ（ジメチルアミノ））ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェートなどの縮合剤存在下反応させて、本発明の化合物（Ｉ－Ａ）を得ることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、トルエン、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基を用

いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

（方法３）化合物（８ａ）とクロル炭酸エステル、クロル炭酸チオエステル、ジアルキル　ジカーボネートなどとを反応させて、本発明の化合物（Ｉ－Ａ）を得ることができる。塩基を用いることもでき、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロエタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。また、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

２）R^1またはR^9に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれる場合、あるいはY^1が式－ＮＨ－で表される基の場合

これらの置換基を適宜保護した後に上記反応を行い、その後適宜脱保護することにより、本発明の化合物（Ｉ－Ａ）を得ることができる。

３）また、これらの工程の後に、R^1またはR^9上の置換基変換を行うため、上記［製造方法７－Ａ］の＜工程７Ａ－１＞に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜行うこともできる。

＜工程８－２＞

本工程は、化合物（８ｂ）、すなわち上記中間体（ＸＩＩ）から本発明の化合物（Ｉ－Ａ）を得る工程である。

１）R^1またはR^9に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれない場合で、かつY^1が式－ＮＨ－で表される基以外の基である場合

（方法１）化合物（８ｂ）とアシルイソチオシアネートとを反応させて、本発明の化合物（Ｉ－Ａ）を得ることができる。反応系内に、カンファースルホン酸などの酸を加えることもできる。溶媒としては、トルエン－メタノール混合溶媒、トルエン－エタノール混合溶媒、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用できる。反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

（方法２）化合物（８ｂ）とアシルイソシアネートとを反応させて、本発明の化合物（Ｉ－Ａ）を得ることができる。溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

（方法３）化合物（８ｂ）と化合物（３ｎ）の縮合反応により、本発明の化合物（Ｉ－Ａ）を得ることができる。縮合剤としては、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド　塩酸塩、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）（トリ（ジメチルアミノ））ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

（方法４）化合物（８ｂ）をＮ－（クロロカルボニル）イソシアネートまたはフェニル　イソシアネートホルメートと反応させ、ついでアミンと反応させて、本発明の化合物（Ｉ－Ａ）を得ることができる。ジイソプロピルアミン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフランなどが用いられる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

（方法５）化合物（８ｂ）と化合物（６ｂ）との反応により、本発明の化合物（Ｉ－Ａ）を得ることができる。溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、

ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピロリドン、テトラヒドロフランなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を適宜用いてもよい。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

（方法６）R^1、R^9またはR^{10}にアルコキシカルボニル基が含まれない場合、化合物（８ｂ）と化合物（３ｋ）とを縮合反応させた後、得られた化合物のR^{103}を脱保護し、次いでアミンまたはその塩との縮合反応を行うことにより、本発明の化合物（Ｉ－Ａ）を得ることができる。

化合物（８ｂ）と化合物（３ｋ）との縮合反応では、縮合剤として１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド　塩酸塩、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）（トリ（ジメチルアミノ））ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

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

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

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

あるいはＹ^{1}が式－ＮＨ－で表される基の場合

これらの置換基を必要に応じて保護した後に上記反応を行い、その後適宜脱保護することにより、本発明の化合物（Ｉ－Ａ）を得ることができる。

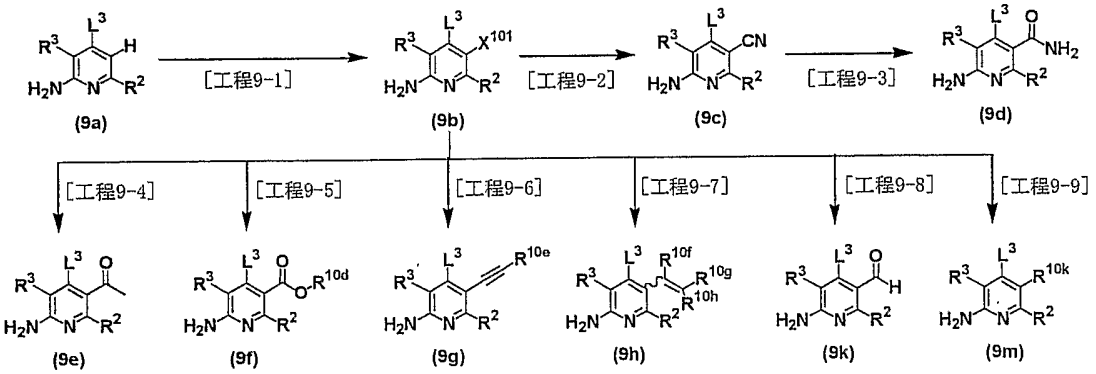
３）また、これらの工程の後に、Ｒ^{1}またはＲ^{9}上の置換基変換を行うため、上記［製造方法７－Ａ］の＜工程７Ａ－１＞に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜行うこともできる。

＜工程８－３＞

本工程は、本発明の化合物（Ｉ－Ｂ）を本発明の化合物（Ｉ－Ｃ）へ酸化する工程である。酸化剤としては、過酸化水素、過酢酸、メタ過ヨウ素酸塩、３－クロロ過安息香酸などを用いることができ、溶媒としては、メタノール、水、ジクロロメタン、クロロホルムなどを用いることができる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から３０時間である。

［製造方法９］

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



（式中、Ｌ^{3}は塩素原子または臭素原子を意味する。Ｘ^{101}は、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。Ｒ^{10b}は、ハロゲン原子、シアノ基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{2-6}$アルキニル基または式－ＣＯ－Ｒ^{12}（式中、Ｒ^{12}は、上記定義と同意義を意味する。）で表される基を意味する。Ｒ^{10d}

は、C_{1-6}アルキル基を意味する。R^{10e}は、水素原子またはC_{1-4}アルキル基を意味する。R^{10f}、R^{10g}およびR^{10h}は、同一または異なって水素原子またはC_{1-4}アルキル基を意味するが、R^{10f}、R^{10g}およびR^{10h}の炭素数の和は０以上４以下である。R^{10k}は、C_{1-6}アルキル基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。）

＜工程９－１＞

本工程は、化合物（９ａ）の５位をクロロ化、ブロモ化またはヨード化し、化合物（９ｂ）を得る工程である。例えばヨウ素、Ｎ－ヨードスクシンイミド、臭素、Ｎ－ブロモスクシンイミド、Ｎ－クロロスクシンイミドなどのハロゲン化剤を用いることができる。溶媒としては例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、アセトニトリルを用いることができる。反応温度は０℃から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から４８時間である。

＜工程９－２＞

本工程は、化合物（９ｂ）のX^{101}をシアノ基に変換し、化合物（９ｃ）を得る工程である。シアノ化を行う際、L^3とX^{101}の組み合わせとしては、L^3が塩素原子のときはX^{101}はヨウ素原子または臭素原子が好ましく、L^3が臭素原子のときはX^{101}はヨウ素原子が好ましい。例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）などのパラジウム触媒存在下、化合物（９ｂ）に対して０．５当量から０．６当量のシアン化亜鉛、あるいは化合物（９ｂ）に対して１．０当量から１．２当量のシアン化カリウムまたはトリメチルシリルシアニドを用いる。溶媒としては例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフランを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から１０時間である。

＜工程９－３＞

本工程は、化合物（９ｃ）から化合物（９ｄ）を得る工程である。炭酸カリウムなどの無機塩基と過酸化水素水により加水分解する方法などを用いることができる。溶媒としてジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は０℃から加熱還流温度であり、反応時間は１０分から１０時間である。また、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．，４１，３７４７（２０００）に記載の、ポタシウム　トリメチルシラノレート存在下、トルエン、テトラヒドロフランなどの溶媒中で加熱還流する方法なども用いることができる。反応時間は１０分から６０時間である。

＜工程９－４＞

本工程は、化合物（９ｂ）から化合物（９ｅ）を得る工程である。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）などのパラジウム触媒存在下、（１－エトキシビニル）トリブチルチンなどを反応させる方法を用いることができる。反応液中にリチウム　クロライドなどの塩を添加しても良い。溶媒として、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から６０時間である。

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

＜工程９－５＞

本工程は、化合物（９ｂ）から化合物（９ｆ）を得る工程である。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）などのパラジウム触媒存在下、一酸化炭素と式R^{10d}－ＯＨで表されるアルコールを反応させる方法を用いることができる。反応液中にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基を添加してもよい。溶媒として、式R^{10a}－ＯＨで表されるアルコール、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、

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

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

＜工程９－６＞

本工程は、化合物（９ｂ）から化合物（９ｇ）を得る工程である。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）などのパラジウム触媒存在下、化合物（９ｂ）とアセチレン誘導体を反応させることにより、化合物（９ｇ）を得ることができる。反応系内に、トリエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を添加してもよい。また、一価のハロゲン化銅を共存させてもよい。溶媒として、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、アセトニトリルなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から６０時間である。

＜工程９－７＞

本工程は、化合物（９ｂ）から化合物（９ｈ）を得る工程である。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）などのパラジウム触媒存在下、化合物（９ｂ）とトリアルキルビニルチン誘導体を反応させることにより、化合物（９ｈ）を得ることができる。反応系内に、ヘキサメチルホスホラミドなどを添加してもよい。溶媒として、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から６０時間である。

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

＜工程９－８＞

本工程は、化合物（９ｂ）から化合物（９ｋ）を得る工程である。Ｂｕｌｌ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｊｐｎ．，６７（８），２３２９（１９９４）に記載の、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）などのパラジウム触媒およびギ酸ナトリウム存在下、一酸化炭素を反応させる方法などを用いることができる。溶媒として、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から６０時間である。

＜工程９－９＞

本工程は、化合物（９ｂ）から化合物（９ｍ）を得る工程である。Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，６６（２０），６０５（２００１）に記載の、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）などのパラジウム触媒存在下、アルキルマグネシウムハライドと塩化亜鉛（ＩＩ）より調製した試薬を反応させる方法などを用いることができる。溶媒として、テトラヒドロフランなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から６０時間である。また、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．，３７（１４），２４０９－２４１２（１９９６）に記載の、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）などのパラジウム触媒存在下、テトラアルキルチンを反応させる方法なども用いることができる。溶媒として、トルエンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は１０分から６０時間である。

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

「脱離基」としては、通常、有機合成上脱離基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトロ基；メタンスルホニルオキシ基、トリ

フルオロメタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基などのアルキルスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ基、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基などのアリールスルホニルオキシ基；アセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基などのアルカノイルオキシ基などがあげられる。

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

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

水酸基の保護基としては、通常、有機合成上水酸基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えばトリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などのアルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基などのアルコキシメチル基；テトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシ

ベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、トリチル基などの置換または非置換のベンジル基；例えばアリル基などのアルケニル基；例えばホルミル基、アセチル基などのアシル基などがあげられる。

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

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

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

なお、上記記載の保護基のほか、Greene ら著" Protective Groups in Organic Synthesis"、第２版、JOHN WILEY & SONS, INC. に記載の保護基を用いることもできる。

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

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

本発明に係る化合物（Ｉ）が化合物（Ｉ）の塩または水和物として得られる場合、前記の化合物（Ｉ）の遊離体に、常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物（Ｉ）および本発明に係る化合物（Ｉ）について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、光学異性体など）は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィーなど）を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明の化合物を医薬として使用する場合、通常、本発明の化合物と適当な添加剤とを混和し、製剤化したものを使用する。ただし、上記は、本発明の化合物を原体のまま医薬として使用することを否定するものではない。

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

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

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

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

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

上記着色剤としては、例えば三ニ酸化鉄、黄色三ニ酸化鉄、カルミン、カラメル、β－カロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミニウムレーキなど、医薬品に添加することが許可されているものをあげることができ、

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

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

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

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

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

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

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

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

上記安定化剤としては、一般に医薬に使用されるものをあげることができる。

上記吸収促進剤としては、一般に医薬に使用されるものをあげることができる。

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

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

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

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

本発明に係る化合物を医薬として使用する場合、その使用量は症状や年齢により異なるが、通常、経口剤の場合には、０．１ｍｇないし１０ｇ（好ましくは１

ｍｇないし２ｇ)、外用剤の場合には、０．０１ｍｇないし１０ｇ（好ましくは０．１ｍｇないし２ｇ)、注射剤の場合には、０．０１ｍｇないし１０ｇ（好ましくは０．１ｍｇないし２ｇ）を１日に１回投与または２ないし４回に分けて使用する。

［実施例］

本発明に係る化合物は、例えば、以下の製造例および実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明の化合物は、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

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

また、ＬＣ－ＭＳ精製条件として特記しない限りは、以下に記載の条件を用いた。

ＯＤＳカラム（ＷａｋｏｐａｋＲ　Ｃｏｍｂｉ　ＯＤＳ　Ｃｏｌｕｍｎ，またはＹＭＣ　Ｃｏｍｂｉ　ＯＤＳ－Ａ）

Ｓｏｌｖｅｎｔ　Ａ液　０．１％トリフルオロ酢酸－水、Ｂ液　０．１％トリフルオロ酢酸－アセトニトリル

Ｆｌｏｗ　Ｒａｔｅ　３０mL/min

Ｓｔｏｐ　Ｔｉｍｅ　１０ｍｉｎ

Ｇｒａｄｉｅｎｔ

０．００ｍｉｎ　Ａ：９９％，Ｂ：１％

８．００ｍｉｎ　Ａ：２０％，Ｂ：８０％

８．２０ｍｉｎ　Ａ：０％，Ｂ：１００％

（製造例１）　フェニルアセチルイソシアネート　０．５Ｍヘキサン溶液

窒素雰囲気下、フェニルアセタミド（1.81 g，13.4 mmol）の１，２－ジクロロエタン（150 mL）懸濁液に、室温でオキザリル　クロリド（3.51 mL，40.2 mmol）を加え、１１０℃で一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下に濃縮し、

ここにｎ－ヘキサン（26.8 mL）を加え、ソニケーションをかけた。この上清（黄色溶液部分）を表題試薬として以後の反応に用いた。

（製造例２）　Ｎ－（４－フルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル

窒素雰囲気下、クロロカルボニルアセティック アシド メチルエステル（5.00g）をテトラヒドロフラン（100ml）に溶解させ、トリエチルアミン（5.58ml)、４－フルオロアニリン（3.79ml）を氷冷水浴下で加え、室温に昇温して４時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと１Ｎ塩酸で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物（8.02g，定量的）を淡褐色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：3.49 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.99-7.10 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 9.19 (1H, brs).

（製造例３）　Ｎ－（４－フルオロフェニル)マロニック アシド

Ｎ－（４－フルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル（8.02g）をエタノール（80ml）に溶解させ、水酸化リチウム一水和物（3.19g）を加えて３時間30分間攪拌した。反応液に１Ｎ塩酸（84ml）を加え、エタノールを減圧留去した。残渣を塩析下、酢酸エチル－テトラヒドロフラン（1:1）で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル－ヘキサン（1:1）を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（7.06g，94%）を淡褐色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (CD_3OD) δ (ppm)：3.40 (2H, s), 7.02-7.07 (2H, m), 7.50-7.58 (2H, m).

（製造例４）　Ｎ－（２，４－ジフルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル

窒素雰囲気下、クロロカルボニルアセティック アシド メチルエステル（1.00g）をテトラヒドロフラン（20ml）に溶解させ、トリエチルアミン（1.12ml)、２，４

ージフルオロアニリン（0.82ml）を氷冷水浴下で加え、室温に昇温して 3 時間 40 分間攪拌した。トリエチルアミン（0.56ml）、２，４ージフルオロアニリン（0.39ml）を追加し、室温にて一晩攪拌した。トリエチルアミン（0.25ml）、２，４ージフルオロアニリン（0.17ml）を追加し、室温にて 3 時間攪拌した。トリエチルアミン（0.25ml）、２，４ージフルオロアニリン（0.17ml）を追加し、室温にて 1 時間 20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと１Ｎ塩酸で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1）により精製した。溶媒留去して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン（1:1）を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（1.14g, 68.4%）を淡紫色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：3.53 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.82-6.94 (2H, m), 8.18-8.29 (1H, m), 9.42 (1H, brs).

（製造例５）　Ｎ－（２，４－ジフルオロフェニル)マロニック アシド

Ｎ－（２，４－ジフルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル（1.14g）をエタノール（10ml）に溶解させ、水酸化リチウム一水和物（417mg）を加えて 3 時間 30 分間攪拌した。反応液に１Ｎ塩酸（20ml）を加え、エタノールを減圧留去した。残渣を塩析下、酢酸エチルーテトラヒドロフラン（1:1）で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルーヘキサン（1:1）を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（1.01g, 94.5%）を淡紫色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：3.33 (1H, brs), 3.40-3.48 (2H, m), 7.02-7.20 (1H, m), 7.28-7.45 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 9.98 (1H, s).

（製造例６）　Ｎ－（４－フルオロベンジル）オキザリック　アシド　エチルエステル

窒素雰囲気下、４－フルオロベンジルアミン(1.252g)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（2.6ml)、エチル　クロロオキザレート（1.4ml）を滴下し、室温にて30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、１Ｎ塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）により精製することにより表記化合物（1.851g，82%）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.39 (3H, t, J=7.2Hz), 4.35 (2H, q, J=7.2Hz), 4.49 (2H, d, J=6.4Hz), 7.01-7.07 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.39 (1H, br).

（製造例７）　Ｎ－（４－フルオロベンジル）オキザリック　アシド

Ｎ－（４－フルオロベンジル）オキザラミド　エチルエステル（1.85g）をメタノール（20ml）－水（5ml）に溶解させ、水酸化リチウム一水和物（671mg）を加えて室温にて30分間攪拌した。反応液に２Ｎ塩酸（10ml）を加えた後、メタノールを減圧留去し、残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテル－ヘキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取、通気乾燥することにより、表記化合物（1.346g，83%）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：4.51 (2H, d, J=6.0Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.57 (1H, br).

（製造例８）　Ｎ－（２－フェニルエチル）オキザリック　アシド　エチルエステル

窒素雰囲気下、２－フェニルエチルアミン（970mg）をテトラヒドロフラン（30ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（1.87ml)、エチル　クロロオキザレート（1.0ml）を滴下し、室温にて１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、１Ｎ塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して表記化合物粗

生成物（1.83g）を黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.38 (3H, t, J=7.2Hz), 2.88 (2H, t, J=7.2Hz), 3.61 (2H, q, J=7.2Hz), 4.33 (2H, q, J=7.2Hz), 7.13 (1H, br), 7.19-7.35 (5H, m).

（製造例９）　Ｎ－（２－フェニルエチル）オキザリック　アシド

Ｎ－（２－フェニルエチル）オキザラミド　エチルエステル粗生成物（1.83g）をメタノール（20ml）－水（5ml）に溶解させ、水酸化リチウム一水和物（671mg）を加えて室温にて１時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣に１Ｎ塩酸（50ml）を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテル－ヘキサン（１：５、60ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物（1.327g）を白色粉末として得た。

（製造例１０）　Ｎ－（３－フェニルプロピル）オキザリック　アシド　エチルエステル

窒素雰囲気下、３－フェニルプロピルアミン(1.14ml)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（1.87ml)、エチル　クロロオキザレート（1.0ml）を滴下し、室温にて40分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、１Ｎ塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して表記化合物粗生成物（2.06g）を黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.39 (3H, t, J=7.2Hz), 1.92 (2H, quint, J=7.2Hz), 2.68 (2H, t, J=7.2Hz), 3.38 (2H, q, J=7.2Hz), 4.34 (2H, q, J=7.2Hz), 7.10 (1H, br), 7.17-7.32 (5H, m).

（製造例１１）　Ｎ－（３－フェニルプロピル）オキザリック　アシド

Ｎ－（３－フェニルプロピル）オキザラミド　エチルエステル粗精製物（2.06g）をメタノール（20ml）－水（5ml）に溶解させ、水酸化リチウム一水和物（671mg

）を加えて室温にて１時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣に１Ｎ塩酸（50ml）を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテル－ヘキサン（１：５、60ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物（1.579g）を白色粉末として得た。

（製造例１２）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－ジフルオロマロニック　アシドジエチル　ジフルオロマロネート（196mg）をトルエン（2ml）に溶解させ、４－フルオロアニリン（0.1ml）を加えて一晩加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、１Ｎ塩酸（2.5ml）を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた褐色個体の残渣（188mg）をエタノール（2ml）－水（0.5ml）に溶解させ、室温にて水酸化リチウム一水和物（42mg）を加えて１時間攪拌した。エタノールを減圧留去し、酢酸エチルと水で分配した。水層に１Ｎ塩酸（1.5ml）を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、減圧乾燥することにより、Ｎ－（４－フルオロフェニル）－ジフルオロマロニック　アシド粗生成物（116mg）を白色粉末として得た。

（製造例１３）　Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－メチルプロパン－１，３－ジアミン　Ｎ，Ｎ－ジエチル－１，３－プロパンジアミン（10.0 mL）とトリエチルアミン（10.0 mL）のテトラヒドロフラン（150 mL）溶液に、氷冷下クロロギ酸メチル（5.15 mL）を滴下した。室温で３０分間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）を加え分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を再度酢酸エチル（200 mL）に溶解し、炭酸カリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、淡黄色油状物（8.90 g，ESI-MS（m/z）：189）を得た。この残渣をテトラヒドロフラン（200 mL）に溶解させ、氷冷攪拌下、水素化アルミニウムリチウム（2.00 g，0.826 mmol）を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを室温で１５分間攪拌後、６５℃で１．５時間攪拌した。反応液を氷冷し、水（2.0 mL）、５Ｎ水酸化ナトリウム水

溶液（2.0 mL）、水（10.0 mL）を加え、氷浴中１時間攪拌した。不溶物をろ別、テトラヒドロフランで洗浄し、ろ液を減圧濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物（9.2 g, 72.3 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.01 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.65 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.47 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.51 (4H, q, J=7.0 Hz), 2.62 (2H, t, J=7.0 Hz).

ESI-MS (m/z)：145 $[M+H]^+$.

（製造例１４）　メチル－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］アミン

１－（３－アミノプロピル）－４－メチルピペラジン（1.50 g）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液にトリエチルアミン（1.53 mL）を加え、氷冷攪拌下、クロロギ酸メチル（0.811 ml）を滴下した。室温で１８時間攪拌後、反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。さらに水層を減圧濃縮し、ここで得られた残渣にテトラヒドロフラン（100 mL）を加え、不溶物をろ別した。ろ液を先の残渣と合わせて減圧濃縮し、残渣（549 mg）を得た。この残渣をテトラヒドロフラン（10 mL）に溶解させ、氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム（107 mg）を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを３０分間室温で攪拌し、さらに６５℃で２時間加熱攪拌した。反応液を氷冷し、水（0.11 mL）、５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（0.11 mL）、水（0.55 mL）を順次加え、氷浴中１時間攪拌した。不溶物をろ別、ろ物をテトラヒドロフランで洗浄後、ろ液を減圧濃縮し、黄色油状物として表題化合物の粗体（1.63 g, 26.3 %）を得た。

ESI-MS (m/z)：172 $[M+H]^+$.

（製造例１５）　２－アミノ－４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン

２－アミノ－４－クロロピリジン（8.00g）をＮ－メチルピロリドン（65ml）に溶解させ、２－フルオロ－４－ニトロフェノール（19.55g）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピ

ルエチルアミン（43.36ml）を加えて160℃にて41時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチル－テトラヒドロフラン（１：１）と２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。水層を酢酸エチルで再抽出後、あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物（3.02g, 20%）を乳白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 4.52 (2H, brs), 6.05 (1H, d, J=1.6Hz), 6.30 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz), 8.05-8.15 (2H, m).

（製造例１６）　４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

２－アミノ－４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン（2.71g）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（60ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（2.27ml）、クロロギ酸フェニル（2.05ml）を滴下した後、室温にて 25分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－２－（フェノキシカルボニルアミノ）ピリジン粗生成物（5.00g）を得た。この粗生成物をテトラヒドロフラン（50ml）に溶解させ、ピロリジン（3.64ml）を室温にて加えて１時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：２～１：４～酢酸エチル）により精製することにより、表記化合物（2.927g, 78%）を淡褐色

結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 6.65 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.12 (1H, brs), 7.27-7.33 (1H, m), 7.78 (1H, d, J=2.4Hz), 8.07-8.15 (3H, m).

（製造例１７）　４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（2.927g）にエタノール（100ml）－水（20ml）を加えて溶解させた後、電解鉄粉（3.0g)、塩化アンモニウム（6.0g）を加えて１時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル－テトラヒドロフラン（１：１）を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル－ヘキサンを加えて懸濁させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物（2.378g, 89%）を淡褐色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.90-2.00 (4H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.45 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.50-6.60 (2H, m), 6.96 (1H, m), 7.03 (1H, brs), 7.67 (1H, d, J=2.4Hz), 8.00 (1H, d, J=5.6Hz).

（製造例１８）　４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－｛［４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

２－アミノ－４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン（187mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（4ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（0.21ml)、クロロギ酸フェニル（0.188ml）を滴下した後、室温にて 20 分間攪拌した。この反応液にさらにN，N－ジメチルホルムアミド（2ml)、４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン（609mg）を室温にて加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にメタノール（10ml）－テトラヒドロフラン（10ml）を加えて溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素（200mg）を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：５）により精製することにより、表記化合物（214mg, 71%）を無色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.40-1.60 (2H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.19 (1H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.74 (2H, brs), 4.03-4.10 (2H, m), 6.40-6.60 (3H, m), 6.96 (1H, m), 7.23 (1H, brs), 7.58 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

（製造例１９）　２－［(ジメチルアミノ）カルボニルアミノ］－４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン

２－アミノ－４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン（249mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（5ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（0.21ml)、クロロギ酸フェニル（0.19ml）を滴下した後、室温にて 15 分間攪拌した。この反応液に２Mジメチルアミン－メタノール溶液（4.0ml）を加えて２日間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：３～酢酸エチル）により精製することにより、表記化合物（219mg, 68%）を淡黄色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.03 (6H, s), 6.64 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.30 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=5.6Hz), 8.05-8.16 (3H, m).

（製造例２０）　４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(ジメチルアミノ）カルボニルアミノ］ピリジン

２－［(ジメチルアミノ）カルボニルアミノ］－４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン（218mg）にエタノール（20ml）－水（5ml）を加えて溶解さ

せた後、電解鉄粉（250mg）、塩化アンモニウム（500mg）を加えて１時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル－テトラヒドロフラン（１：１）を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテル－ヘキサンを加えて懸濁させた。結晶をろ取、通気乾燥することにより、表記化合物（180mg, 91%）を淡黄色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.02 (6H, s), 3.77 (2H, br), 6.40-6.60 (3H, m), 6.96 (1H, m), 7.20 (1H, brs), 7.63 (1H, d, J=2.0Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

（製造例２１）　４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(メチルアミノ）カルボニルアミノ］ピリジン

２－アミノ－４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン（374mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（7.5ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（0.314ml）、クロロギ酸フェニル（0.282ml）を滴下した後、室温にて10 分間攪拌した。この反応液に２Ｍメチルアミン－テトラヒドロフラン溶液（7.5ml）を加えて２日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣（1028mg）をエタノール（20ml）－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（5ml）－水（5ml）に溶解させ、電解鉄粉（500mg）、塩化アンモニウム（1.0g）を加えて２時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトろ過し、酢酸エチルと水で洗浄した。ろ液の有機層を分取して、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：３～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル－ヘキサンを加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（

321.7mg, ２工程78%）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.91 (3H, d, J=4.4Hz), 3.79 (2H, brs), 6.16 (1H, m), 6.40-6.60 (3H, m), 6.93 (1H, m), 7.68 (1H, brs), 7.96 (1H, d, J=6.0Hz), 9.14 (1H, brs).

（製造例２２）　２－アミノ－４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン

２－アミノ－４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン（1.246g）をメタノール（20ml）－テトラヒドロフラン（10ml）に溶解させ、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素（1.0g）を加え、系内を水素置換して６日間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、エタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮して表記化合物（1.182g, 定量的）を褐色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.77 (2H, brs), 4.37 (2H, brs), 5.92 (1H, d, J=2.4Hz), 6.27 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.43 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 6.93 (1H, m), 7.91 (1H, d, J=5.6Hz).

（製造例２３）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－３－フルオロフェニル］マロナミド

窒素雰囲気下、２－アミノ－４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン（1.14g）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（20ml）に溶解させ、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（986mg）、トリエチルアミン（0.697ml）、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(2.21g)を室温にて加え、23 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル－テトラヒドロフラン（１：１）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：５）により精製することにより表記化合物

(937mg, 47%) を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.55 (2H, s), 4.43 (2H, s), 5.94 (1H, d, J=2.4Hz), 6.28 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.00-7.30 (4H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 7.94 (1H, d, J=5.6Hz), 8.54 (1H, brs), 9.29 (1H, brs).

(製造例２４)　４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－２－［(４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

２－アミノ－４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン（124.6mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（2.5ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（0.105ml)、クロロギ酸フェニル（0.094ml）を滴下した後、室温にて１時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1.25ml）に溶解させ、４－ヒドロキシピペリジン（253mg）を室温にて加えて２時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：２～１：４～酢酸エチル）により精製することにより、表記化合物（169mg, 90%）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.40-1.70 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 3.20-3.29 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 3.96 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.27-7.36 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=2.4Hz), 8.08-8.20 (3H, m).

(製造例２５)　２－アミノ－４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝ピリジン

窒素雰囲気下、アセトニトリル(30ml)に２－フェニルアセチル　クロリド(0.481ml)を溶解させた後、50℃にてチオシアン酸カリウム（707mg）を加え、同温で 1.5 時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去した後、トルエン（20ml）と飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液（20ml）を加えて25分間攪拌した。トルエン層（12ml）を２－アミノ－４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン（400mg）／エタノール（10ml）溶液に室温にて加え、１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、残渣にジエチルエーテル（10ml）を加えて結晶を析出させ、ヘキサン（50ml）で希釈してろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（298mg, 41%）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.75 (2H, s), 4.43 (2H, brs), 5.95 (1H, d, J=2.4Hz), 6.29 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16 (1H, m), 7.30-7.47 (6H, m), 7.85 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 7.95 (1H, d, J=5.6Hz), 8.51 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

（製造例２６）　Ｎ－（３－フルオロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロニック アシド ベンジルエステル

窒素雰囲気下、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（350mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（4ml）に溶解させ、マロニック　アシド　モノベンジルエステル（51.0mg）、トリエチルアミン（0.463ml)、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(1.47g)を50℃にて加え、同温で30分間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸エチルと１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:2～1:4）により精製することにより表記化合物（545.7mg, 定量的）を黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.95 (4H, m), 3.43 (4H, m), 3.52 (2H, s), 5.24

(2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.06-7.26 (3H, m), 7.32-7.46 (5H, m), 7.62-7.78 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=6.0Hz), 9.38 (1H, brs).

（製造例２７）　Ｎ－（３－フルオロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロニック アシド

Ｎ－（３－フルオロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル)アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロニック アシド ベンジルエステル（546mg）をテトラヒドロフラン（15ml）－メタノール（15ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素（236mg）を加え、系内を水素置換して一時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物（354.4mg、79.3%）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.00-3.80 (7H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.28-7.45 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 13Hz), 8.10 (1H, dd, J=0.4, 5.6Hz), 8.69 (1H, brs), 10.6 (1H, brs).

（製造例２８）　３－［４－(２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－(１－メチルピペリジン－４－イル)ウレア

４－(２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イルアミン（200mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（8ml）に溶解させ、室温でトリエチルアミン（0.336ml)、クロロギ酸フェニル（0.302ml）を滴下した後、30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（5ml）に溶解させ、室温でＮ－メチル－Ｎ－(１－メチルピペリジン－４－イル)アミン（0.467ml）を加え、4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、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）により精製した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物(245mg, 75.5%）を黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.50-1.70 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.88-2.98 (5H, m), 4.09-4.22 (1H, m), 6.66 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.26-7.35 (1H, m), 7.74-7.78 (1H, m), 8.06-8.13 (2H, m), 8.13-8.19 (2H, m).

（製造例２９）　３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

３－［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア（243mg）をテトラヒドロフラン（6ml）－メタノール（6ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素（128mg）を加え、系内を水素置換して 3 時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、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）により精製し、減圧濃縮することにより表記化合物（175mg、78.0%）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.50-1.70 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.98-2.18 (2H, m), 2.20-2.38 (3H, m), 2.82-3.02 (5H, m), 3.75 (2H, m), 4.08-4.26 (1H, m), 6.45 (1H, dd, J=3.2, 8.4Hz), 6.47-6.66 (2H, m), 6.97 (1H, m), 7.17 (1H, brs), 7.65 (1H, d, J=2.0Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz).

ESI-MS (m/z): 374 $[M+H]^+$.

（製造例３０）　１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチルウレア

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン(300 mg, 1.2 mmol)とトリエチルアミン(0.335 mL, 2.4 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル(0.226 mL, 1.8 mmol)を滴下し、０．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にN，N－ジメチルホルムアミド(6.0 mL)、N，N－ジエチル－N’－メチル－１，３－プロパンジアミン(606 mg, 4.2 mmol)

を加え、室温で４時間４５分攪拌した。反応液に酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、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シリカゲルろ過（Fuji Silysia NH, ヘキサン：酢酸エチル＝３：１～１：１）し、黄色油状物として表記化合物（503 mg, 100 %）を得た。

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

（製造例３１）　１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチルウレア

１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチルウレア（503 mg, 1.20 mmol)のメタノール(40ml)-テトラヒドロフラン(20ml)溶液に１０％パラジウム炭素（200 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で１２時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１)で精製し、黄色油状物として表記化合物（467 mg, 85.6 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.97 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.68 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.52 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.29 (2H, m), 5.43 (2H, m), 6.40 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 6.47-6.51 (2H, m), 6.94 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.33 (1H, s).

（製造例３２）　１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］ウレア

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン(400 mg, 1.61 mmol)とトリエチルアミン(0.455 mL, 3.26 mmol)のテトラヒドロフラン(40 mL）溶液に、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル(0.307 mL, 2.45 mmol)を滴下し、０．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣にN，Ｎ－ジメチルホルムアミド(20 mL)、N，Ｎ－ジエチル－１，３－プロパンジアミン(606 mg, 4.2 mmol)を加え、室温で１時間４５分攪拌した。反応液に酢酸エチル(150ml)を加えた後、

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル）により精製することにより、淡黄色油状物として表記化合物（653 mg, 83.8 %）を得た。

ESI-MS (m/z): 406 $[M+H]^+$.

（製造例３３）　１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］ウレア

１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］ウレア(547 mg, 1.35 mmol)のメタノール(40ml)－テトラヒドロフラン(20ml)溶液に１０％ パラジウム炭素（200 mg）を加え、水素雰囲気下室温で１２時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１)により精製し、黄色油状物として表記化合物(316 mg, 62.3 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.94 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.53 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=7.0 Hz), 3.14 (2H, m), 5.45 (2H, m), 6.41 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.47-6.52 (2H, m), 6.84 (1H, s), 6.95 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.11 (1H, m), 9.08 (1H, s).

（製造例３４）　１－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－３－フルオロフェニル］－３－［(４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレア

４－フルオロフェニル酢酸（169 mg, 1.1 mmol）を塩化チオニル（651 mg, 5.48 mmol）に溶解し、１００℃で１時間攪拌した。室温まで冷却後、塩化チオニルを減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル（10 mL）に溶解し、チオシアン酸カリウム（213 mg, 2.19 mmol）を加え、５０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（160 mg, 0.912 mmol）を加え、室温で５９．５時間攪拌した。反応液を水（５０ｍｌ）

と酢酸エチル（１００ｍｌ）で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI silysia NH, ヘキサン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１)により精製し、淡黄色粉末として表記化合物（84.6 mg, 28 %）を得た。

ESI-MS (m/z): 415 $[M+H]^+$.

（製造例３５）　４－メチルピペラジン－１－カルボン酸　［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン(300 mg, 1.2 mmol)とトリエチルアミン(0.335 mL, 2.4 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル(0.226 mL, 1.8 mmol)を滴下し、１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド(6.0 mL)、１－メチルピペラジン（537 uL, 4.84 mmol)を加え、室温で３時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル）で精製し、淡黄色油状物として表記化合物（450 mg, 75.3 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.31 (3H, s), 2.43 (4H, m), 3.51 (4H, m), 6.62 (1H, dd, J=2.0, 6.0 H), 7.26-7.31 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.06-8.13 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 376 $[M+H]^+$.

（製造例３６）　４－メチルピペラジン－１－カルボン酸　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－メチルピペラジン－１－カルボン酸　［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（339 mg, 0.903 mmol）のメタノール（30 mL）溶液に１０％パラジウム炭素（100 mg）を加え、水素雰囲気下室温で２時間攪拌し

た。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH, ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル）で精製し、黄色油状物として表記化合物（196 mg, 62.8 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：2.30 (3H, s), 2.41 (4H, m), 3.50 (4H, m), 3.79 (2H, brs), 6.43 (1H, ddd, J=1.2, 2.4, 8.8 Hz), 6.47-6.51 (2H, m), 6.93 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.98 (1H, d, J=5.6 Hz).

（製造例３７）　ｔ－ブチル　４－［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルカルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（400 mg, 1.61 mmol）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（16 mL）溶液に、Ｂｏｃ－イソニペコチン酸（554 mg, 2.42 mmol)、トリエチルアミン（0.673 mL, 4.83 mmol)、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（1.07 g, 2.42 mmol）を加え、室温で６．５時間攪拌した。Ｂｏｃ－イソニペコチン酸（554 mg, 2.42 mmol），トリエチルアミン（0.673 mL, 4.83 mmol)，ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（1.07 g, 2.42 mmol）を追加し、室温で３時間攪拌した。さらにＢｏｃ－イソニペコチン酸（554 mg, 2.42 mmol)、トリエチルアミン（0.673 mL, 4.83 mmol)、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（1.07 g, 2.42 mmol）を追加し、室温で３日間攪拌した。反応液に酢酸エチル（150 ml)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル）に付し、黄色油状物として表記化合物の粗体（548 mg）を得た。

ESI-MS (m/z)：461 $[M+H]^+$.

（製造例３８）　ｔ－ブチル　４－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ

）ピリジン－２－イルカルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート

ｔ－ブチル　４－［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルカルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート粗体（548 mg）のメタノール（50 mL）溶液に、１０％パラジウム炭素（100 mg）を加え、水素雰囲気下室温で２時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia BW-300,、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～１：２～酢酸エチル）に付し、原料と目的物の混合物を得た。この混合物を再度メタノール（50 mL）に溶解し、１０％パラジウム炭素（100 mg）を加え、水素雰囲気下室温で２時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、黄色油状物として表記化合物（185 mg）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.45 (9H, s), 1.62-1.73 (2H, m), 1.82-1.86 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.74 (2H, m), 4.14 (2H, m), 6.45 (1H, ddd, J=1.4, 2.4, 8.4 Hz), 6.51 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.94 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=1.2 H), 7.88 (1H, brs), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.67 (1H, brs).

（製造例３９）　ｔ－ブチル　４－｛４－［２－フルオロ－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イルカルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート

ｔ－ブチル　４－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イルカルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（100 mg, 0.232 mmol）のテトラヒドロフラン（4 mL）溶液に、フェニルアセチルイソシアネート　０．５Ｍヘキサン溶液（1.9 mL, 0.93 mmol、製造例１）を加え、窒素雰囲気下、室温で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（100 mL）と飽和炭酸水素ナトリウム水（50 mL）で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製し、

黄色油状物として標題化合物（60 mg, 43.7 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.44 (9H, s), 1.62-1.73 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.75 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.14 (2H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.30-7.41 (5H, m), 7.66 (1H, dd, J=2.8, 11.8 Hz), 7.81 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.64 (1H, s), 9.10 (1H, s), 10.71 (1H, s).

（製造例４０）　ｔ－ブチル　４－（４－｛２－フルオロ－４－［３－（４－フルオロフェニル）アセチルチオウレイド］フェノキシ｝ピリジン－２－イルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート

１－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－３－フルオロフェニル］－３－［(４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレア（84.6 mg, 0.204 mmol）のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（2.0 mL）溶液に、Ｂｏｃ－イソニペコチン酸（93.5 mg, 0.408 mmol)、トリエチルアミン（0.0853 mL, 0.612 mmol)、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（180 mg, 0.408 mmol）を加え、室温で８８時間攪拌した。Ｂｏｃ－イソニペコチン酸（93.5 mg, 0.408 mmol)、トリエチルアミン（0.0853 mL, 0.612 mmol)、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（180 mg, 0.408 mmol）を追加し、室温で３２．５時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 ml)、テトラヒドロフラン（50 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）を加えて分配した。有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)、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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia BW-300, ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル）に付し、淡黄色油状物として表記化合物の粗体（548 mg）を得た。

ESI-MS (m/z): 648 $[M+Na]^+$.

（製造例４１）　２－アミノ－４－（２－クロロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジ

ン

２－アミノ－４－クロロピリジン（2.57g）をジメチルスルホキシド（30ml）に溶解させ、２－クロロ－４－ニトロフェノール（6.94g）、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（14ml）を加えて160℃にて６日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと１N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を１N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン:酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル）により精製することにより、表記化合物（574mg, 11%）を褐色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：4.53 (2H, br), 6.04 (1H, d, J=2.4Hz), 6.30 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.40 (1H, d, J=2.4Hz).

（製造例４２）　４－（４－アミノ－２－クロロフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

２－アミノ－４－（２－クロロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン（574mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（10ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（0.602ml）、クロロギ酸フェニル（0.542ml）を滴下した後、室温にて 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、４－（２－クロロ－４－ニトロフェノキシ）－２－（フェノキシカルボニルアミノ）ピリジン粗生成物（1.272g）を得た。この粗生成物（637.3mg）をテトラヒドロフラン（6.5ml）に溶解させ、ピロリジン（1.06ml）を室温にて加えて１時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール（20ml）－水（5ml）を加えて溶解させた後、電解鉄粉（500mg）、塩化アンモニウム（1g）を加えて１時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトを通してろ別し、ろ物を酢酸エチル－テトラヒドロフラン（１：１）、

水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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）により精製することにより、表記化合物（227mg）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.70 (2H, br), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.59 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.77 (1H, d, J=2.8Hz), 6.96 (1H, d, J=8.8Hz), 7.04 (1H, brs), 7.62 (1H, d, J=2.4Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

（製造例４３）　４－（４－アミノ－２－クロロフェノキシ）－２－［(モルホリン－４－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

４－（２－クロロ－４－ニトロフェノキシ）－２－（フェノキシカルボニルアミノ）ピリジン粗生成物（634.8mg）をテトラヒドロフラン（6.5ml）に溶解させ、モルホリン（0.942ml）を室温にて加えて一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール（20ml）－水（5ml）を加えて溶解させた後、電解鉄粉（500mg）、塩化アンモニウム（1g）を加えて１時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル－テトラヒドロフラン（１：１）、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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～酢酸エチル：メタノール＝95：５）により精製することにより、表記化合物（283.3mg）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：3.40-3.80 (10H, m), 6.49 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 6.61 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.79 (1H, d, J=2.8Hz), 6.95-6.99 (2H, m), 7.55 (1H, brs), 8.02 (1H, d, J=6.0Hz).

（製造例４４）　４－アミノ－６－（２－クロロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン

４－アミノ－６－クロロピリミジン（648mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（

5ml）に溶解させ、２－クロロ－４－ニトロフェノール（1.736g）、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（3.48ml）を加えて160℃にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと１N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を１N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣に酢酸エチル（10ml）を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物（230mg，17%）を淡黄色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：5.00 (2H, br), 6.10 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.22 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=2.8Hz).

（製造例４５）　４－（４－アミノ－２－クロロフェノキシ）－６－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリミジン

窒素雰囲気下、４－アミノ－６－（２－クロロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（230mg）をテトラヒドロフラン（5ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（0.24ml)、クロロギ酸フェニル（0.216ml）を滴下した後、室温にて１時間攪拌した。ピロリジン（0.507ml）を加えてさらに１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール（20ml）－水（5ml）を加えて溶解させた後、電解鉄粉（400mg)、塩化アンモニウム（800mg）を加えて２時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル－テトラヒドロフラン（１：１)、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：４～酢酸エチル）により精製し、表記化合物（145.5mg，51%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.90-2.05 (4H, m), 3.40-3.55 (4H, m), 3.70 (2H,

brs), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.77 (1H, d, J=2.4Hz), 6.98 (1H, d, J=5.6Hz), 7.15 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J=0.8Hz), 8.37 (1H, d, J=0.8Hz).

(製造例４６)　４－(２－メチル－４－ニトロフェノキシ) ピリジン－２－イルアミン

反応容器に２－アミノ－４－クロロピリジン (5.0 g)、N－メチルピロリドン(40 ml)、２－ヒドロキシ－５－ニトロトルエン (11.9 g)、ジイソプロピルエチルアミン (20.1 g) を入れ、窒素雰囲気下、１５０℃で５日間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧下に濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン (200 ml)を加えて分配した。水層をジエチルエーテル(100 ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水(100 ml×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。析出した固体をジエチルエーテルに懸濁させた後、ろ取した。固体をジエチルエーテル：酢酸エチル＝１：１で洗浄後、通気乾燥し、黄色固体として表記化合物 (4.36 g, 45.7 %)を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 5.89 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.04 (2H, brs), 6.19 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.14 (1H, d, J=2.8, 8.8 Hz), 8.29 (1H, d, J=2.8 Hz).

ESI-MS (m/z) : 246 $[M+H]^+$.

(製造例４７)　モルホリン－４－カルボン酸　[４－(２－メチル－４－ニトロフェノキシ) ピリジン－２－イル] アミド

４－(２－メチル－４－ニトロフェノキシ) ピリジン－２－イルアミン (1.00 g, 4.08 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.14 ml, 8.16 mmol) を加え、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.768 ml) を滴下し、１時間攪拌した。氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル(0.252 ml)を追加し、さらに３０分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。残渣にN, N－ジメチルホルムアミド (18.9 ml)、モルホリン (1.42 ml) を加え、室温で５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル

：テトラヒドロフラン＝１：１（150 ml）－水（100 ml）で分配した。水層を酢酸エチル：テトラヒドロフラン＝１：１で抽出後、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH，溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝２：１～１：１～酢酸エチル）で精製した。粗精製画分を濃縮して得られた残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン:酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール＝１０：１）で精製し、無色固体として表記化合物（772 mg，52.8 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：2.29 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.54 (4H, m), 6.67 (1H, m), 7.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.20 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.32 (1H, s), 9.38 (1H, s).

（製造例４８）　モルホリン－４－カルボン酸　［４－（４－アミノ－２－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

モルホリン－４－カルボン酸　［４－（２－メチル－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（775 mg）のエタノール（50 ml）溶液に電解鉄粉（505 mg）、塩化アンモニウム（967 mg）、水（10 ml）を加え、９０℃で２０分間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液の不溶物をろ別し、ろ物を水、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドで順次洗浄した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチル：テトラヒドロフラン＝１：１（200 ml）－水（100ml）で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチル(5 ml)を加えて懸濁させた後、ジエチルエーテル(30 ml)を加えて希釈した。固体をろ取し、通気乾燥し、無色粉末として表記化合物（184 mg，26.1 %）を得た。母液を濃縮した残渣にジエチルエーテル(30 ml)を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより、さらに淡黄色粉末として表記化合物（207 mg，29.3 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.94 (3H, s), 3.38 (4H, m), 3.54 (4H, m),

5.01 (2H, m), 6.42-6.48 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.13 (1H, s).

（製造例４９）　ピロリジン－１－カルボン酸　［４－（２－メチル－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（２－メチル－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン(1.00 g)のテトラヒドロフラン（50 ml）溶液にトリエチルアミン（1.14 ml）を加え、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル（0.768 ml, 6.12 mmol）を滴下し、１．５時間攪拌した。氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル(0.252 ml)を追加し、０．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド(20 ml)、ピロリジン(1.36 ml）を加え、室温で０．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(150 ml)と水(100 ml)で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH, 溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝２：１～１：１～酢酸エチル）で精製し、淡黄色固体として表記化合物（988 mg, 70.7 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.35 (4H, m), 6.66 (1H, m), 7.27 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.53 (1H, s), 8.15 (1H, m), 8.18 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.32 (1H, m), 9.31 (1H, s).

（製造例５０）　ピロリジン－１－カルボン酸　［４－（４－アミノ－２－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

ピロリジン－１－カルボン酸　［４－（２－メチル－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（775 mg）のエタノール（50 ml）溶液に電解鉄粉（505 mg）、塩化アンモニウム（967 mg)、水（10 ml）を加え、９０℃で３０分間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をろ別した。ろ物を水、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドで順次洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル（100 ml)と水（100 ml)で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチル(10 ml)を加え、室温に放置した

。固体が析出した後、ここにジエチルエーテル(30 ml)加え、室温で２時間攪拌した。固体をろ取し、通気乾燥することにより、粉末として表記化合物（467 mg, 66.2 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 1.94 (3H, s), 3.34 (4H, m), 5.01 (2H, m), 6.42-6.45 (2H, m), 6.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.72 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.54 (1H, s).

（製造例５１）　１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－［４－（２－メチル－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］ウレア

４－（２－メチル－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミンとトリエチルアミン(500 mg)のテトラヒドロフラン溶液（50ml）に、氷浴冷却下にクロロギ酸フェニル（0.384 ml, 4.08 mmol）を滴下し、０．５時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣にジメチルホルムアミド(20 ml)、Ｎ，Ｎ－ジエチル－１，３－プロパンジアミン（1.28 ml）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(150 ml)と水（100 ml)で分配した。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後、減圧下に濃縮した。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；ヘキサン:酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル）で精製し、淡黄色油状物として表題化合物（794 mg, 96.9 %）を得た。

ESI-MS (m/z) : 402 $[M+H]^+$.

（製造例５２）　１－［４－（４－アミノ－２－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イル］－３－（３－ジエチルアミノプロピル）ウレア

１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－［４－（２－メチル－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］ウレア(794 mg)のエタノール(50 ml)溶液に電解鉄粉（442 mg)、塩化アンモニウム(847 mg)、水(10 ml)を加え、９０℃で１時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル（100 ml)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、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シリカゲルカラムクロ

マトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１)で精製し、表題化合物(110 mg, 15 %)を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm) : 0.93 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.53 (2H, m), 1.93 (3H, s), 2.38 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=7.2 Hz), 3.12 (2H, m), 5.03 (2H, m), 6.39 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.44 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 6.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.72 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.22 (1H, brs), 9.04 (1H, s).

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

（製造例５３）　１－［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－３－エチルウレア

ＷＯ０２／３２８７２に開示された２－アミノ－４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン（707mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（15ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.523ml)、クロロギ酸フェニル(0.470ml)を滴下した後、徐々に室温まで攪拌下に昇温した。６時間後、反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝３：２）により精製し、４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）－２－フェノキシカルボニルアミノピリジン（920mg）を粗精製物として得た。この粗精製物をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（9ml）に溶解させ、２Ｍエチルアミン－テトラヒドロフラン溶液（4.5ml）を加え、室温にて23時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：２）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にヘキサン－酢酸エチル（５：１）を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（298mg, 32%）を白色結晶と

して得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 3.37 (2H, m), 4.05 (2H, s), 6.11 (1H, s), 6.45 (1H, dd, J=2.8, 6.0Hz), 6.78-6.85 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=2.8Hz), 7.98 (1H, d, J=6.0Hz), 9.21 (1H, brs).

（製造例５４）　４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

ＷＯ０２／３２８７２に開示された２－アミノ－４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン（471mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（10ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.348ml)、クロロギ酸フェニル(0.313ml)を滴下した後、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。この反応液にピロリジン（2ml）を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にヘキサン－酢酸エチル（５：１）を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（232mg, 35%）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.55 (4H, m), 4.00 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.01 (1H, brs), 7.04 (1H, d, J=2.8Hz), 7.67 (1H, d, J=2.0Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

（製造例５５）　１－［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－３－ジエチルウレア

ＷＯ０２／３２８７２に開示された２－アミノ－４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン（236mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（10ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.21ml)、クロロギ酸フェニル(0.188ml)を滴下した後、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。この反応液にＮ，Ｎ－ジ

メチルホルムアミド（2ml）、N，Nージエチルアミン（0.5ml）を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：３）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルーヘキサン（１：１）を加えて懸濁させた後、溶媒留去した。残渣を減圧乾燥することにより表記化合物（121.5mg，36%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.22 (6H, t, J=6.8Hz), 3.36 (4H, q, J=6.8Hz), 4.01 (2H, brs), 6.46 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.85 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4Hz), 7.12 (1H, brs), 7.66 (1H, d, J=2.4Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

（製造例５６）　４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）－２－［(モルホリン－４－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

ＷＯ０２／３２８７２に開示された２－アミノ－４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン（236mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（10ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.21ml)、クロロギ酸フェニル(0.188ml)を滴下した後、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。この反応液にN，Nージメチルホルムアミド（2ml）、モルホリン（0.5ml）を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルーヘキサンを加えて懸濁させた後、溶媒留去した。残渣を減圧乾燥することにより表記化合物（172mg，49%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：3.49-3.51 (4H, m), 3.72-3.80 (4H, m), 4.02 (2H, brs), 6.49 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 6.86 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.58 (1H, brs), 8.00-8.10 (2H, m).

（製造例５７）　４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）－２－［(４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

ＷＯ０２／３２８７２に開示された２－アミノ－４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン（236mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（10ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.21ml)、クロロギ酸フェニル(0.188ml)を滴下した後、室温にて1.5時間攪拌した。この反応液にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2ml)、１－メチルピペラジン（0.555ml）を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝95：5）により精製して表記化合物（234mg，65%）を淡褐色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：2.32 (3H, s), 2.35-2.50 (4H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 4.02 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4Hz), 7.26 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=2.4Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

（製造例５８）　４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）－２－｛１－［(ｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

ＷＯ０２／３２８７２に開示された２－アミノ－４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン（471mg）を窒素雰囲気下、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（10ml）に溶解させ、室温にてトリエチルアミン（0.523ml)、１－（ｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸（573mg)、(１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(1106mg)を加え、2.5 時間攪拌した。トリエチルアミン（0.523ml)、１－（ｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸（573mg)、(１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(1106mg)を追加し、さらに

一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン＝２：１）により精製後、残渣にジエチルエーテル－ヘキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物(644mg, 72%) を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 4.03 (2H, brs), 4.10-4.30 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.79 (1H, d, J=8.8Hz), 6.85 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4Hz), 7.76 (1H, m), 7.92 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J=5.6Hz).

（製造例５９）　４－｛３－クロロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－｛［１－（ｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）－２－｛１－［(ｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（447mg）に室温にて0.11Mフェニルアセチルイソチオシアネート－アセトニトリル溶液（47ml）を加え、一晩攪拌した。不溶物をろ別後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン＝１：１）により精製し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物（527mg）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.00-4.30 (2H, m), 6.23 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.87 (1H, m), 8.07 (1H, brs), 8.13 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=8.8Hz), 8.61 (1H, brs), 12.45 (1H, s).

（製造例６０）　４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）－２－（エトキシカルボニルアミノ）ピリジン

ＷＯ０２／３２８７２に開示された２－アミノ－４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン（235.7mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（10ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.21ml)、クロロギ酸エチル(0.143ml)を滴下した後、室温にて９時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン＝１：１）により精製して４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）－２－(ビスエトキシカルボニル)アミノピリジン(190mg, 50%）を無色油状物として得た。この４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）－２－（ビスエトキシカルボニル）アミノピリジン（190mg）をエタノール（5ml）に溶解させ、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（1.0ml）を室温にて加えて15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、ジエチルエーテル－ヘキサン（１：２）を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（121mg, 79%）を淡褐色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 4.03 (2H, brs), 4.21 (2H, q, J=7.2Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.79 (1H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.05 (1H, d, J=2.4Hz), 7.53 (1H, brs), 8.09 (1H, d, J=5.6Hz), 8.18 (1H, brs).

（製造例６１）　１－［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－３－シクロプロピルウレア

ＷＯ０２／３２８７２に開示された２－アミノ－４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン（236mg）とシクロプロピルアミンから製造例５３に準じた手法により表記化合物（146mg, 46%）を淡褐色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.40-0.60 (2H, m), 0.70-0.80 (2H, m), 2.71 (1H, m), 4.05 (2H, brs), 6.46 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.70-7.00 (4H, m), 7.03 (1H,

d, J=2.4Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=5.6Hz).

（製造例６２）　１－［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－３－［２－（N，N－ジエチルアミノ）エチル］ウレア

ＷＯ０２／３２８７２に開示された２－アミノ－４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン（236mg）と２－（N，N－ジエチルアミノ）エチルアミンから製造例５３に準じた手法により表記化合物（154.7mg，41%）を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.04 (6H, t, J=6.4Hz), 2.58 (4H, q, J=6.4Hz), 2.64 (2H, m), 3.42 (2H, m), 4.07 (2H, brs), 6.43 (1H, m), 6.70-7.25 (5H, m), 7.97 (1H, d, J=5.6Hz), 9.33 (1H, brs).

（製造例６３）　４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）－２－［４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イルカルボニルアミノ］ピリジン

ＷＯ０２／３２８７２に開示された２－アミノ－４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン（236mg）と４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジンから製造例５３に準じた手法により表記化合物（137.8mg，33%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.20-1.30 (2H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 1.70-1.80 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.21 (1H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.97 (2H, m), 4.01 (2H, brs), 6.47 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.85 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4Hz), 7.57 (1H, d, J=2.4Hz), 8.00 (1H, d, J=8.8Hz).

（製造例６４）　４－（４－｛３－クロロ－４－［２－（４－フルオロフェニルカルバモイル）アセチルアミノ］フェノキシ｝ピリジン－２－イルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシリック アシド ｔ－ブチルエステル

窒素雰囲気下、４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）－２－｛１－［（ｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（196mg）をN，N－ジメチルホルムアミド（2ml）に溶解させ、N－（４－フルオロフェ

ニル）マロニック　アシド（260mg）、トリエチルアミン（0.184ml）、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(584mg)を50℃にて加えて1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:3～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮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（234.1mg，85.2%）を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.39 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.07 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.85-6.98 (3H, m), 7.10 (1H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.78 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.23 (1H, d, J=8.8Hz), 9.18 (1H, brs), 9.67 (1H, s), 9.92 (1H, s).

（製造例６５）　ピロリジン－１－カルボチオイック アシド［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

窒素雰囲気下、ＷＯ０２／３２８７２に開示された２－アミノ－４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン（250mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（5ml）に溶解させ、氷水浴冷却下、トリエチルアミン（0.185ml）、クロロチオギ酸フェニル（0.184ml）を滴下した後、室温にて2.5時間攪拌した。反応液に氷水浴冷却下、トリエチルアミン（0.074ml）、クロロチオギ酸フェニル（0.073ml）を追加した後、室温にて40分間攪拌した。反応液にピロリジン（0.530ml）を加え、一晩攪拌した。ピロリジン（0.530ml）を追加し、1時間攪拌した。さらに反応液を40℃に昇温して35分間攪拌後、50℃に昇温させ、2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した後、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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:3）により精製した。目的物画分を濃縮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（73.2mg, 19.8%）を無色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.80-2.30 (4H, m), 3.62 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4.02 (2H, m), 6.14 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=8.8Hz), 6.90 (1H, dd, J= 2.8, 8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.8Hz), 7.67 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.23 (1H, m).

（製造例６６）　１－［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－３－（３－モルホリン－４－イルプロピル）ウレア

４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（750 mg, 3.18 mmol)をテトラヒドロフラン（30 mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.444 mL, 4.77 mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル（0.399 mL, 4.77 mmol）を滴下し、室温で４時間４５分攪拌した。氷冷下に、トリエチルアミン（0.222 mL）、クロロギ酸フェニル（0.200 mL)を追加し、４０分間攪拌した。さらにトリエチルアミン（0.111 mL)、クロロギ酸フェニル（0.100 mL)を追加し、４０分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（10 mL)、３－（モルホリン－４－イル）プロピルアミン（2.32 mL, 15.9 mmol）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（50 mL)と水（20 mL)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体を酢酸エチルに懸濁させた。固体をろ取、酢酸エチルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表記化合物（359 mg, 0.884 mmol; 27.8 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.59 (2H, m), 2.28 (2H, m), 2.32 (4H, m), 3.15 (2H, dd, J=6.4, 6.4 Hz), 3.56 (4H, t, J=4.4 Hz), 5.36-5.39 (2H, m), 6.47 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.82-6.89 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.11 (1H, brs), 9.06 (1H, s).

ESI-MS (m/z)：406 $[M+H]^+$.

（製造例６７）　１－［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－３－［３－（１－メチルピペラジン－４－イル）プロピル］ウレア

４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（750 mg, 3.18 mmol)をテトラヒドロフラン（30 mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.444 mL, 4.77 mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル（0.399 mL, 4.77 mmol）を滴下し、室温で４時間４５分攪拌した。トリエチルアミン（0.222 mL)、クロロギ酸フェニル（0.200 mL)を追加し、４０分間攪拌した。さらにトリエチルアミン(0.111 mL)、クロロギ酸フェニル（0.100 mL)を追加し、室温で４０分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（10 mL)、３－（１－メチルピペラジン－４－イル）プロピルアミン（2.32 mL, 15.9 mmol）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（50 mL)と水（20 mL)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI silysia NH, 酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１～２０：３)により精製した。粗精製画分を濃縮し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI silysia NH, ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１～２０：３)で精製し、無色粉末として表記化合物（691 mg, 1.65 mmol, 51.9 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.57 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.24-2.45 (10H, m), 3.13 (2H, m), 5.38 (2H, m), 6.47 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.82-6.91 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.01 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.04 (1H, s).

（製造例６８）　ピペリジン－１－カルボン酸　［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（750 mg, 3.18 mmol)をテトラヒドロフラン（30 mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.444 mL,

4.77 mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル（0.399 mL, 4.77 mmol）を滴下し、室温で３．５時間攪拌した。氷冷下にトリエチルアミン（0.444 mL)、クロロギ酸フェニル（0.399 mL)を追加して１５分間攪拌した。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（6.0 mL)、ピペリジン（1.5 mL）を加え、室温で５．５時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（4.0 mL)、ピペリジン（1.0 mL）を加え、室温で３６時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮して得られた固体をジエチルエーテルに懸濁した。固体をろ取し、通気乾燥することにより、淡黄色固体として表記化合物（462 mg, 1.33 mmol, 41.9 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.44 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.38 (4H, m), 5.37 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=2.2, 5.6 Hz), 6.86-6.89 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.05 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 347 $[M+H]^+$.

（製造例６９）　アゼチジン－１－カルボン酸　［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（750 mg, 3.18 mmol)をテトラヒドロフラン（30 mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.444 mL, 4.77 mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル（0.399 mL, 4.77 mmol）を滴下し、室温で５時間攪拌した。氷冷下にトリエチルアミン（0.222 mL)、クロロギ酸フェニル（0.200 mL)を追加して４０分間攪拌した。さらにトリエチルアミン（0.111 mL)、クロロギ酸フェニル（0.100 mL)を追加して３０分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（10 mL)、アゼチジン塩酸塩（1.49 g, 15.9 mmol）、トリエチルアミン（2.66 mL, 19.1 mmol）を加

え、室温で３時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 mL）と水（20 mL）、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮して得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、無色粉末として表記化合物（492 mg, 1.54 mmol, 48.5 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.12 (2H, m), 3.93 (4H, t, J=7.8 Hz), 5.37 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.83-6.89 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.99 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 318 $[M+H]^+$.

（製造例７０）　１－［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－３－（３－ジエチルアミノプロピル）ウレア

４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（750 mg, 3.18 mmol）をテトラヒドロフラン（30 mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.444 mL, 4.77 mmol）を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル（0.399 mL, 4.77 mmol）を滴下し、室温で５時間攪拌した。トリエチルアミン（0.222 mL）、クロロギ酸フェニル（0.200 mL）を追加して４０分間攪拌した。さらにトリエチルアミン（0.111 mL）、クロロギ酸フェニル（0.100 mL）を追加して３０分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（10 mL）、３－（ジエチルアミノ）プロピルアミン（2.49 mL, 15.9 mmol）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 mL）と水（20 mL）、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。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。溶媒留去して得られた残渣を減圧乾燥することにより、淡黄色固体として表記化合物（645 mg, 1.65 mmol, 51.8 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.53 (2H, m), 2.38

(2H, t, J=7.2 Hz), 2.43 (4H, q, J=7.2 Hz), 3.14 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J=2.2, 6.0 Hz), 6.80 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.84-6.89 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.00 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.19 (1H, brs), 9.07 (1H, s).

（製造例７１）　４－（３－メチル－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン

２－アミノ－４－クロロピリジン（2.50 g, 19.4 mmol)のN－メチルピロリドン(20 mL）溶液に、３－メチル－４－ニトロフェノール（5.94 g, 38.8 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン（13.5 mL, 77.5 mmol）を加え、窒素雰囲気下 150℃で攪拌した。室温まで冷却後、反応液中のジイソプロピルエチルアミンを減圧下に留去した。残渣を酢酸エチル（150 ml)－１N 水酸化ナトリウム水溶液（50ml)で分配した。水層を酢酸エチル（50 ml)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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン/酢酸エチル=1/2～酢酸エチル～酢酸エチル/メタノール= 20/1）により精製することにより、褐色固体として表記化合物（1.64 g, 34.4 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：2.54 (3H, s), 5.98 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.07 (2H, brs), 6.23 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.8 Hz).

ESI-MS (m/z)：246 $[M+H]^+$.

（製造例７２）　モルホリン－４－カルボン酸　［４－（４－アミノ－３－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

窒素雰囲気下、４－（３－メチル－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン(553 mg, 2.26 mmol)のテトラヒドロフラン（20 mL）溶液にトリエチルアミン(0.471 mL, 3.38 mmmol）を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル（0.424 mL, 3.38 mmol）を加え、２０分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣にN，N－ジメチルホルムアミド（8.0 mL)、モルホリン（0.786 mL, 9.02 mmol）を加え、

室温で１１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(60 mL)と水(60 mL)で分配した。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後、減圧下に濃縮した。残渣をエタノール (20 mL)に溶解し、電解鉄粉 (505 mg, 9.04 mmol)、塩化アンモニウム (967 mg, 18.1 mmol)、水 (5 mL) を加え、８０℃で２時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；ヘキサン/酢酸エチル=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、褐色油状物として表記化合物(283 mg, 38.1 %) を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.05 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 4.85 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.63-6.70 (2H, m), 6.73 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.13 (1H, s).

(製造例７３)　ピロリジン－１－カルボン酸　[４－(４－アミノ－３－メチルフェノキシ) ピリジン－２－イル] アミド

窒素雰囲気下、４－(３－メチル－４－ニトロフェノキシ) ピリジン－２－イルアミン(553 mg, 2.26 mmol)のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.471 mL, 3.38 mmmol) を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.424 mL, 3.38 nnol) を加え、２０分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にN, N－ジメチルホルムアミド (8.0 mL)、ピロリジン (0.753 mL, 9.02 mmol) を加え、室温で１０分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(60 mL)と水(60 mL)で分配した。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後、減圧下に濃縮した。残渣をエタノール (20 mL)に溶解し、電解鉄粉 (505 mg, 9.04 mmol)、塩化アンモニウム (967 mg, 18.1 mmol)、水 (5 mL) を加え、８０℃で２時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；ヘキサン/酢酸エチル=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、オレンジ色粉末として表記化合物(277 mg, 39.2 %) を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.05 (3H, s), 3.30 (4H, m), 4.85 (2H, m), 6.46 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.63-6.70 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.54 (1H, s).

（製造例７４）　４－（４－アミノ－３－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン

４－（３－メチル－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（1.64 g, 6.69 mmol）のメタノール（75 mL）溶液に１０％パラジウム炭素（300 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で１４．５時間攪拌した。触媒をろ別した後、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製し、褐色固体として表記化合物（765 mg, 53.1 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.14 (3H, s), 3.45 (2H, brs), 4.47 (2H, brs), 5.87 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.23 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.85 (1H, d, J=6.0 Hz).

（製造例７５）　Ｎ－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

４－（４－アミノ－３－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（765 mg, 3.55 mmol）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（15.0 mL）溶液に、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（770 mg, 3.91 mmol）、トリエチルアミン（0.544 mL, 3.91 mmol）、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（1.73 g, 3.91 mmol）を加え、室温で１３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(80ml)で分配した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル～酢酸エチル/メタノール= 20/1～10/1）に付した。粗精製物にエタノール(0.5 ml)、ジエチルエーテル(10ml)を加えて懸濁させた後、固体をろ取し

た。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として標題化合物（805 mg, 57.5 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：2.25 (3H, s), 3.52 (2H, s), 5.81 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.94 (2H, s), 6.14 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.17 (2H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.0, 9.0 Hz), 7.79 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.62 (1H, s), 10.26 (1H, s).

ESI-MS (m/z)：395 $[M+H]^+$.

（製造例７６）　４－（４－ニトロ－３－トリフルオロメチルフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン

２－アミノ－４－クロロピリジン（2.0 g, 15.6 mmol）のＮ－メチルピロリドン（16 mL）溶液に、５－ヒドロキシ－２－ニトロベンゾトリフルオリド（4.85 g, 23.4 mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（8.15 mL, 46.8 mmol）を加え、窒素雰囲気下150℃で６２時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液中のジイソプロピルエチルアミンを減圧下に留去した。残渣を酢酸エチル：テトラヒドロフラン＝１：１（300 ml）と１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（100ml）で分配した。有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘプタン/酢酸エチル=1/2～酢酸エチル～酢酸エチル/メタノール= 20/1）で精製した。粗精製物をさらにシリカゲルろ過(Fuji Silysia NH)に付した。ろ液を濃縮して得られた固体をジエチルエーテル：ヘキサン＝１：１に懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、褐色固体として表記化合物（760 mg, 16.3 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：6.05 (1H, s), 6.15 (2H, s), 6.30 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.77 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz).

（製造例７７）　４－（４－アミノ－３－トリフルオロメチルフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン

４－（４－ニトロ－３－トリフルオロメチルフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（400 mg, 1.34 mmol）のメタノール（20 mL）溶液に、１０％パラジウム炭素（146 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で１０時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）で精製し、褐色油状物として表記化合物（201 mg, 55.4 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 4.27 (2H, brs), 4.56 (2H, brs), 5.85 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.19 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.85 (1H, d, J=6.0 Hz).

（製造例７８）　Ｎ－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－トリフルオロメチルフェニル］－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

４－（４－アミノ－３－トリフルオロメチルフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（201 mg, 0.747 mmol）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2.0 mL）溶液に、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（221 mg, 1.12 mmol）、トリエチルアミン（0.156 mL, 1.12 mmol）、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（496 mg, 1.12 mmol）を加え、室温で５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（100 mL）と水（50 mL）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）により精製し、褐色油状物として表記化合物（335 mg, 17.6 %）を得た

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.58 (2H, s), 4.71 (2H, brs), 5.95 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.28 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 7.01-7.04 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.50-7.54 (2H, m). 7.93 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.27 (1H, s), 9.68 (1H, s).

（製造例７９）　１－ベンジルオキシ－３－メトキシ－４－ニトロベンゼン

３－フルオロ－４－ニトロフェノール（15.71g）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

(150ml)に溶解させ、60℃にて炭酸カリウム(16.59g)、ベンジルブロミド(14.27ml)を加えて3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、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。溶媒留去して得られた残渣(35.09g)をメタノール(200ml)に溶解させ、炭酸カリウム(27.64g)を加えて1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、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。溶媒留去後、残渣にジエチルエーテル(200ml)を加えて攪拌した。析出した結晶をろ取し、通気乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物(21.10g, 81%)を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.93 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.56-6.62 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 8.00 (1H, d, J=9.2Hz).

(製造例８０)　４－アミノ－３－メトキシフェノール

１－ベンジルオキシ－３－メトキシ－４－ニトロベンゼン(11.0g)をテトラヒドロフラン(100ml)－メタノール(100ml)に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素(5.0g)を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、エタノールで順次洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、褐色粉末として表記化合物(5.88g、定量的)を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.82 (3H, s), 6.27 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 6.41 (1H, d, J=2.4Hz), 6.59 (1H, d, J=8.0Hz).

(製造例８１)　２－アミノ－４－(４－アミノ－３－メトキシフェノキシ)ピリジン

４－アミノ－３－メトキシフェノール(5.88g)をジメチルスルホキシド(80ml)に攪拌下に溶解させ、窒素気流下に60%水素化ナトリウム(1.6g)を徐々に加えた。20分間攪拌後、２－アミノ－４－クロロピリジン(2.57g)を加えて160℃にて８時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと水で分配した。有機層

を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９：１）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（1.56g, 34%）を淡褐色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.77 (2H, br), 3.83 (3H, s), 4.34 (2H, br), 5.91 (1H, d, J=2.0Hz), 6.28 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.52-6.56 (2H, m), 6.70 (1H, dd, J=0.4, 8.0Hz), 7.90 (1H, d, J=5.6Hz).

（製造例８２）　２－アミノ－４－｛３－メトキシ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝ピリジン

窒素雰囲気下、２－フェニルアセチル　クロリド（0.198ml）をアセトニトリル（10ml）に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム（292mg）を加え、同温で 3.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、２－アミノ－４－（４－アミノ－３－メトキシフェノキシ）ピリジン（231.3mg）を加え、さらに２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９：１）により精製することにより表記化合物（158mg, 39%）を淡褐色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.71 (3H, s), 3.77 (2H, s), 5.13 (2H, br), 5.86 (1H, d, J=2.4Hz), 6.25 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.54 (1H, d, J=2.4Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.30-7.45 (6H, m), 7.70 (1H, brs), 7.82 (1H, d, J=6.0Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz).

（製造例８３）　ベンジル　Ｎ－（４－アミノフェニル）カルバメート

窒素雰囲気下、１，４－ジアミノベンゼン（1.081g）をテトラヒドロフラン（50ml）に攪拌下に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（2.01ml）、クロロギ酸

ベンジル（1.71ml）を滴下し、徐々に室温まで昇温した。７時間後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、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。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣をヘキサン－酢酸エチルに懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（1.093g, 45%）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.56 (2H, brs), 5.18 (2H, s), 6.45 (1H, brs), 6.60-6.70 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m).

（製造例８４）　ベンジル　Ｎ－［４－（６－アミノピリミジン－４－イルアミノ）フェニル］カルバメート

６－アミノ－４－クロロピリミジン（259mg）を２－エトキシエタノール（10ml）に溶解させ、ベンジル　Ｎ－（４－アミノフェニル）カルバメート（533mg）、２Ｎ塩酸（2ml）を加えて 120℃にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、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：メタノール＝95：５）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチル－ヘキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物（313.1mg, 47%）を乳白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 4.59 (2H, brs), 5.22 (2H, s), 5.72 (1H, m), 6.53 (1H, brs), 6.69 (1H, brs), 7.20 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.50 (7H, m), 8.20 (1H, s).

（製造例８５）　ベンジル　Ｎ－｛４－［６－（ピロリジン－１－イルカルボニル）アミノピリミジン－４－イルアミノ］フェニル｝カルバメート

ベンジル　Ｎ－［４－（６－アミノピリミジン－４－イルアミノ）フェニル］カル

バメート（313mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（10ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（0.78ml）、クロロギ酸フェニル（0.35ml）を滴下した後、室温にて30分間攪拌した。この反応液にピロリジン（1.0ml）とN，N－ジメチルホルムアミド（2ml）を加えて、室温でさらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5）により精製することにより、表記化合物（210mg，52%）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 5.20 (2H, s), 6.73 (1H, brs), 6.75 (1H, brs), 6.95 (1H, brs), 7.28-7.47 (10H, m), 8.28 (1H, d, J=1.2Hz).

（製造例８６）　４－（４－アミノフェニルアミノ）－６－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリミジン

ベンジル　N－｛４－［６－（ピロリジン－１－イルカルボニル）アミノピリミジン－４－イルアミノ］フェニル｝カルバメート（210mg）をテトラヒドロフラン（5ml）－メタノール（5ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素（200mg）を加え、系内を水素置換して５時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、テトラヒドロフラン、エタノールで順次洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣にヘキサン－酢酸エチルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物（103mg，71%）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.90-2.00 (4H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 6.55 (1H, brs), 6.68-6.71 (2H, m), 6.90 (1H, brs), 7.10 (2H, d, J=8.4Hz), 7.33 (1H, s), 8.24 (1H, s).

（製造例８７）　ベンジル　N－［４－（２－アミノピリジン－４－イルアミノ）フェニル］カルバメート

２－アミノ－４－クロロピリジン（257mg）を２－エトキシエタノール（10ml）に

溶解させ、ベンジル　N－（4－アミノフェニル）カルバメート（533mg）、ピリジン　ヒドロクロリド（462mg）を加えて 120℃にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチル－ヘキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物（321.5mg, 48%）を淡褐色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 4.28 (2H, brs), 5.21 (2H, s), 5.76 (1H, s), 5.95 (1H, m), 6.17 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 6.66 (1H, brs), 7.12 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.45 (7H, m), 7.79 (1H, d, J=6.0Hz).

（製造例８８）　４－（４－アミノフェニルアミノ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

ベンジル　N－［4－（2－アミノピリジン－4－イルアミノ）フェニル］カルバメート（321mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（10ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（0.803ml）、クロロギ酸フェニル（0.36ml）を滴下した後、室温にて１時間攪拌した。この反応液にピロリジン（0.8ml）とN，N－ジメチルホルムアミド（2ml）を加えて、室温でさらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣（950mg）をジメチルスルホキシド（5.0ml）に溶解させ、５N水酸化ナトリウム水溶液（1.0ml）を加えて 100℃にて 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、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。溶媒留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5）により精製することにより、表記化合物（116mg, 41%）を淡黄色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 5.82 (1H, brs), 6.31 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90 (1H, brs), 6.99-7.03 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.80 (1H, d, J=6.0Hz).

（製造例８９）　６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イルアミン

２－フルオロ－４－ニトロフェノール（1.736g）をジメチルスルホキシド（10ml）に溶解させ、水素化ナトリウム（400mg）を加え20分間攪拌した。その後、４－アミノ－６－クロロピリミジン（648mg）を加えて100℃にて45分間攪拌した。反応液を120℃まで加温し1時間25分攪拌した。その後、反応液を140℃まで加温し一晩攪拌した。室温まで冷却後、反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（10ml）を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:2）により精製した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（7ml）－ヘキサン（3.5ml）を加え懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（201mg, 16.0%）を淡褐色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：6.02 (1H, m), 7.06 (2H, brs), 7.60 (1H, dd, J=8.0, 8.8Hz), 8.04 (1H, m), 8.10-8.19 (1H, m), 8.30 (1H, dd, J=2, 10Hz).

（製造例９０）　ピロリジン－１－カルボキシリック アシド［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

４－アミノ－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（100mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(3ml)に溶解させ、トリエチルアミン(0.112ml)、クロロギ酸フェニル（0.100ml）を滴下した後、1.5時間攪拌した。反応液にピロリジン（0.313ml）を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝2:1）により精製した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルと１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物（96.6mg, 69.5%）を黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：2.02 (4H, m), 3.51 (4H, m), 7.22 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.81 (1H, d, J=1.2Hz), 8.07-8.15 (2H, m), 8.32 (1H, m).

（製造例９１）　ピロリジン－１－カルボキシリック アシド［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

ピロリジン－１－カルボキシリック アシド［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（610mg）にエタノール（15ml）－水（3ml）を加えて溶解させた後、電解鉄粉（610mg）、塩化アンモニウム（1.20g）を加えて 30 分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル－テトラヒドロフラン（1:1）を加えて攪拌した後、不溶物をセライトを通してろ別した。ろ物を酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:5）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、表記化合物（495mg, 88.6%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.99 (4H, m), 3.48 (4H, m), 3.74 (2H, m), 6.43 (1H, m), 6.44-6.53 (1H, m), 6.94 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.37 (1H, s).

（製造例９２）　モルホリン－４－カルボキシリック アシド［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

４－アミノ－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（89mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（3ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチ

ルアミン（0.099ml）、クロロギ酸フェニル（0.089ml）を滴下した後、室温で 45 分間攪拌した。反応液にモルホリン（0.249ml）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物（80.2mg, 62.0%）を無色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.55 (4H, m), 3.77 (4H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 7.74 (1H, d, J=0.8Hz), 8.06-8.16 (2H, m), 8.33 (1H, m).

（製造例９３）　モルホリン－４－カルボキシリック アシド［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

モルホリン－４－カルボキシリック アシド［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（107mg）にエタノール（5ml）－水（1ml）を加えて溶解させた後、電解鉄粉（110mg）、塩化アンモニウム（220mg）を加えて 30 分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル－テトラヒドロフラン（1:1）を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、ろ物を酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、表記化合物（82.4mg, 85.2%）を黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.52 (4H, m), 3.74 (6H, m), 6.42-6.48 (1H, m), 6.50 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.66 (1H, m), 8.37 (1H, m).

（製造例９４）　ピペリジン－１－カルボキシリック アシド［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

４－アミノ－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（300mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（5ml）に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（0.335ml）、クロロギ酸フェニル（0.301ml）を滴下した後、室温にて45分間攪拌した。反応液にピペリジン（0.446ml）を加え、室温で45分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝3:2）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物（275.4mg, 63.5%）を淡黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.54-1.76 (4H, m), 3.50 (6H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.06-8.16 (2H, m), 8.32 (1H, s).

（製造例９５）　ピペリジン－１－カルボキシリック アシド［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

ピペリジン－１－カルボキシリック アシド［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（273mg）にエタノール（15ml）－水（3ml）を加えて溶解させた後、電解鉄粉（275mg）、塩化アンモニウム（550mg）を加えて30分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル－テトラヒドロフラン（1:1）を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、ろ物を酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:5）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、表記化合物（235.8mg, 94.1%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.63 (6H, m), 3.47 (4H, m), 3.74 (2H, brs), 6.45 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=2, 12Hz), 6.97 (1H, m), 7.36 (1H, brs), 7.56

(1H, m), 8.36 (1H, m).

(製造例９６)　３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１，１－ジメチルウレア

４－アミノ－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（500mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（10ml）に溶解させ、氷水浴冷却下、トリエチルアミン（0.418ml）、クロロギ酸フェニル（0.376ml）を滴下した後、室温で 1 時間 10 分攪拌した。氷水浴冷却下、トリエチルアミン（0.139ml）、クロロギ酸フェニル（0.125ml）を追加して 30 分間攪拌した。トリエチルアミン（0.139ml）、クロロギ酸フェニル（0.125ml）を更に追加して 30 分間攪拌した。反応液に２Ｍジメチルアミン（メタノール溶液）（5.0ml）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（378.9mg, 59.0%）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.08 (6H, s), 7.41 (2H, m), 7.77 (1H, brs), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, brs).

(製造例９７)　３－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１，１－ジメチルウレア

３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１，１－ジメチルウレア（227mg）にエタノール（15ml）－水（3ml）を加えて溶解させた後、電解鉄粉（230mg）、塩化アンモニウム（460mg）を加えて 30 分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル－テトラヒドロフラン（1:1）を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出

液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:3）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテル（4ml）-ヘキサン（4ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（172mg, 83.4%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.05 (6H, m), 3.74 (2H, brs), 6.45 (1H, m), 6.50 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.32 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J=1.2Hz), 8.37 (1H, d, J=1.2Hz).

（製造例９８）　Ｎ－｛４－［６－［３，３－ジメチルウレイド］ピリミジン－４－イルオキシ］－３－フルオロフェニル｝マロニック　アシド　ベンジルエステル

窒素雰囲気下、３－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１，１－ジメチルウレア（92.0mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2ml）に溶解させ、マロニック アシド モノベンジルエステル（184.0mg）、トリエチルアミン（0.132ml）、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（419mg）を50℃にて加えて、同温で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:5）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物（119.4mg, 80.8%）を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.06 (6H, s), 3.53 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.12-7.25 (2H, m), 7.35-7.46 (6H, m), 7.65 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=2, 12Hz), 8.34 (1H, s), 9.32 (1H, brs).

（製造例９９）　Ｎ－｛４－［６－（３，３－ジメチルウレイド）ピリミジン－４－イルオキシ］－３－フルオロフェニル｝マロニック アシド

N－{4－[6－[3，3－ジメチルウレイド]ピリミジン－4－イルオキシ]－3－フルオロフェニル}マロニック　アシド　ベンジルエステル（119mg）をテトラヒドロフラン（3ml）－メタノール（3ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下に10％パラジウム炭素（54mg）を加え、系内を水素置換して1時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、ジエチルエーテル-ヘキサン（1:1）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（76.8mg，79.8%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：2.94 (6H, s), 3.17 (1H, brs), 3.18-3.54 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=1.2Hz), 7.74 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=1.2Hz), 9.56 (1H, brs), 10.6 (1H, brs).

（製造例１００）　N－（3－フルオロ－4－{6－[(ピロリジン－1－カルボニル）アミノ]ピリミジン－4－イルオキシ}フェニル）マロニック　アシド　ベンジルエステル

窒素雰囲気下、ピロリジン－1－カルボキシリック アシド［6－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］アミド（290mg）をN，N－ジメチルホルムアミド（3ml）に溶解させ、マロニック アシド モノベンジルエステル（534mg）、トリエチルアミン（0.383ml）、（1H－1，2，3－ベンゾトリアゾール－1－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(1.22g)を50℃にて加え30分間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:2）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物（523.7mg，定量的）を淡黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：2.00 (4H, m), 3.49 (4H, m), 3.53 (2H, s), 5.24

(2H, s), 7.10-7.25 (3H, m), 7.39 (4H, m), 7.68 (2H, m), 8.02 (1H, brs), 8.34 (1H, m), 9.33 (1H, brs).

（製造例１０１）　Ｎ－（３－フルオロ－４－｛６－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリミジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロニック アシド

Ｎ－（３－フルオロ－４－｛６－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリミジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロニック　アシド　ベンジルエステル（430mg）をテトラヒドロフラン（13ml）－メタノール（13ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素（191mg）を加え、系内を水素置換して 30 分間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、ジエチルエーテル－ヘキサン（1:1）を加え懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（361.5mg, 定量的）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.83 (4H, brs), 3.10-3.50 (7H, m), 7.32 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.74 (1H, m), 8.39 (1H, m), 9.40 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

（製造例１０２）　［1, 4'］ビピペリジニル－1'－カルボキシリック アシド［６－(４－ニトロ－２－フルオロフェノキシ)ピリミジン－４－イル］アミド

４－アミノ－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（40mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（2ml）に溶解させ、トリエチルアミン（0.045ml）、クロロギ酸フェニル（0.040ml）を滴下した後、室温で１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をN, Ｎ－ジメチルホルムアミド（2ml）に溶解させ、４－（ピペリジン－１－イル）ピペリジン（108mg）を加えて 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:2）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物（43.9mg, 61.7%）を黄色

固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.36-1.82 (8H, m), 1.92 (2H, m), 2.52 (5H, m), 2.94 (2H, m), 4.15 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.73 (1H, m), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, m).

（製造例１０３）　４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック アシド［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

４－アミノ－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（50mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（3ml）に溶解させ、トリエチルアミン（0.056ml）、クロロギ酸フェニル（0.050ml）を滴下した後、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をN，N－ジメチルホルムアミド（3ml）に溶解させ、４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン（123mg）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:5）により精製した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック アシド［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミドを粗精製物として得た。この粗精製物（86mg）をテトラヒドロフラン（2ml）－メタノール（2ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素（43mg）を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:5～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物（53.5mg、66.8%）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.31 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.81 (2H, m),

2.14 (1H, m), 2.47 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.97 (2H, m), 5.30-5.42 (2H, m), 6.37 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 6.46 (1H, m), 6.94 (1H, dd, J=8.8, 8.8Hz), 7.23 (1H, m), 8.37 (1H, m), 9.75 (1H, brs).

（製造例１０４）　３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］ウレア

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（200mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（8ml）に溶解させ、トリエチルアミン（0.336ml)、クロロギ酸フェニル（0.302ml）を室温で滴下した後、30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をN，N－ジメチルホルムアミド（5ml）に溶解させ、N－メチル－N－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］アミン（0.300ml）を加え、室温で一晩攪拌した。N－メチル－N－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］アミン(0.200ml)を追加した後、室温で１日攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン:酢酸エチル＝1:1）により精製した。溶媒を減圧濃縮することにより３－［４－(２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－［３－(４－メチルピペラジン－１－イル)プロピル］ウレアを粗精製物として得た。この粗精製物(357mg)をテトラヒドロフラン（8ml）－メタノール（8ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素（170mg）を加え、系内を水素置換して２時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン:酢酸エチル＝1:1～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル－ヘキサン(2:1)を加え懸濁させた。固体をろ取し、通気

乾燥することにより表記化合物（91.0mg、27.3%）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.65 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.39 (2H, t, J=6.0Hz), 2.50 (2H, brs), 2.66 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.38 (2H, t, J=6.0Hz), 3.64-3.80 (2H, m), 6.39-6.53 (3H, m), 6.95 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=1.2, 5.6Hz), 9.30 (1H, brs).

（製造例１０５）　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］カルバミック　アシド　フェニルエステル

窒素雰囲気下、６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イルアミン（400mg）をテトラヒドロフラン（16ml）に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン（0.669ml）、クロロギ酸フェニル（0.602ml）を加えた後、反応液を室温まで昇温させて10分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(30 ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 ml)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（20ml）、水（20ml）、飽和食塩水（20ml）で順次洗浄し、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル）により精製した後、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(4ml)－ヘキサン(4ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物（396mg, 66.8%）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：7.14-7.25 (2H, m), 7.26-7.35 (1H, m), 7.38-7.48 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=0.8Hz), 8.06-8.18 (2H, m), 8.49 (1H, d, J=0.8Hz), 8.93 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) (neg.)：369 $[M-H]^-$.

（製造例１０６）　３－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］カルバミック アシド フェニルエステル（200mg）をテトラヒドロフラン（16ml）に溶解さ

せた。攪拌下に１－メチル－４－（メチルアミノ）ピペリジン（0.236ml）を加え、20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル（30ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20ml）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20ml）、水（20ml）、飽和食塩水（20ml）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア粗生成物（218mg）を得た。この粗生成物（218mg）をメタノール（5ml）－テトラヒドロフラン（5ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素（115mg）を加え、系内を水素置換して３時間攪拌した。触媒をろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル（2ml）－ヘキサン（4ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物（91.0mg, 45%）を黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm):1.56-1.74 (2H, m), 1.80 (2H, ddd, J=3.6, 12, 12.4Hz), 2.07 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.86-3.00 (5H, m), 3.74 (2H, brs), 4.18 (1H, m), 6.45 (1H, m), 6.51 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.29 (1H, brs), 7.61 (1H, m), 8.34 (1H, m).

ESI-MS (m/z) : 375 $[M+H]^+$.

（製造例１０７）　４－アミノ－３－フルオロフェノール

３－フルオロ－４－ニトロフェノール（20 g)のエタノール（200 mL)－テトラヒドロフラン（125 mL）溶液に１０％パラジウム炭素（6.0 g）を加え、水素雰囲気下室温で４．５時間攪拌した。触媒をろ別し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、淡黄色固体として表記化合物（16.1 g, 100 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 4.38 (2H, m), 6.34 (1H, m), 6.43 (1H, m), 6.59 (1H, dd, J=8.4, 10.4 Hz), 8.78 (1H, s).

（製造例１０８）　４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン

窒素気流下、水素化ナトリウム（1.1 g）をジメチルスルホキシド（60 mL）に懸濁させ、室温攪拌下に、国際公開第０２／３２８７２号パンフレット記載の４－クロロ－２－ピリジナミン（2.9 g）、ついで４－アミノ－３－フルオロフェノール（3.6 g, 28 mmol）を加え、窒素気流下、１５０℃で９時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液に１０％アンモニア水（150 mL）と酢酸エチル（350 mL）を加えて分配した。有機層を１０％アンモニア水（150 mL） で２回洗浄した。あわせた水層を酢酸エチル（150 mL）で再抽出した。あわせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水（100 mL）で２回洗浄後、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製した。粗精製画分を濃縮し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、紫色固体として表題化合物（1.3g, 26 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 5.11 (2H, s), 5.76 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.87 (2H, s), 6.09 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.69 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J=8.8, 10.0 Hz), 6.88 (1H, dd, J=4.4, 11.8 Hz), 7.75 (1H, d, J=5.6 Hz).

ESI-MS (m/z) : 220 $[M+H]^+$.

（製造例１０９）　モルホリン－４－カルボン酸　［４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（500 mg）のテトラヒドロフラン（23 mL）溶液にトリエチルアミン（0.318 mL）を加えた。氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル（0.357 mL, 2.28 mmol）を加え、窒素雰囲気下１時間２０分攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（20 mL）、モルホリン（0.994 mL）を加え、室温で８時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（100 mL）と水（100 mL）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、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シリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１)で精製した。得られた固体に酢酸エチル：ジエチルエーテル（１：１０）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した。ろ物を通気乾燥することにより、淡赤色粉末として表記化合物（48 mg, 6.3 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 5.16 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.74 (1H, ddd, J=2.4, 9.4, 9.4 Hz), 6.82 (1H, dd, J=9.4, 9.4 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 12.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.19 (1H, s).

（製造例１１０）　ピロリジン－１－カルボン酸　［４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（500 mg）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液にトリエチルアミン（0.223 mL)を加え、氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル（0.200 mL）を加え、窒素雰囲気下２時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。残渣に室温でＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（10 mL）、ピロリジン（0.667 mL）を加え、室温で２１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)と水(100 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１)で精製した。目的物画分を濃縮し、紫色油状物として表記化合物（94 mg, 13 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.31 (4H, m), 5.15 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.72 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 6.81 (1H, m), 6.92 (1H, dd, J=2.2, 12.0 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.61 (1H, s).

（製造例１１１）　メチル　４－クロロピリジン－２－カルボキシレート

塩化チオニル（500 mL）を室温で攪拌し、ピコリン酸（200 g）を徐々に加えた。窒素雰囲気下、反応液を８５℃で２０分間攪拌した。さらに１００℃で１５７時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、塩化チオニルを減圧留去した。氷冷下、残渣にメタノール（500 mL）をゆっくりと加えた。氷冷浴中１時間攪拌した後、室温で１７．５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル：テトラヒドロフラン＝２：１（1.0 L）と１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（500 mL）に分配した。水層を酢酸エチル（500 mL）で２回抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水（500 mL）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にヘキサン（200 mL）、ジエチルエーテル（40 mL）を加えて、室温で１３時間攪拌した。析出した固体をろ取、ろ物をヘキサン（100 mL）－ジエチルエーテル（20 mL）混合溶媒で２回洗浄した。ろ物を通気乾燥することにより、淡黄色固体として表題化合物（182 mg, 65.2 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：3.99 (3H, s), 7.83 (1H, dd, J=2.0, 5.2 Hz), 8.09 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.70 (1H, d, J=5.2 Hz).

（製造例１１２）　メチル　４－（３－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシレート

メチル　４－クロロピリジン－２－カルボキシレート（200 mg）、３－フルオロ－４－ニトロフェノール（202 mg）、クロロベンゼン（0.6 mL）の混合物を、窒素雰囲気下１２０℃で２時間２０分攪拌した。反応液を室温まで冷却後、固化した反応混合物を少量のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドに溶解させ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）に付した。目的物画分を濃縮し、淡黄色固体として表記化合物（94 mg, 27.5 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：3.89 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J=1.6, 5.6 Hz), 7.58 (1H, m), 7.71 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.29 (1H, m), 8.72 (1H, d, J=5.6 Hz).

（製造例１１３）　メチル　４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシレート

メチル　４－（３－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシレート（200mg）のメタノール（40 mL）溶液に１０％パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温で４．５時間攪拌した。触媒をろ別、メタノールで洗浄し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル)で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物の粗体（181 mg）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：3.98 (3H, s), 6.71 (1H, m), 6.78-6.85 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.61 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.56 (1H, d, J=5.6 Hz).

（製造例１１４）　メチル　４－｛３－フルオロ－４－［２－(４－フルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ］フェノキシ｝ピリジン－２－カルボキシレート

メチル　４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシレート（179 mg）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2.0 mL）溶液にＮ－(４－フルオロフェニル)マロニック　アシド（202 mg, 1.02 mmol)、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（453 mg, 1.02 mmol）を加え、窒素雰囲気下、室温で２１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（100 ml)と飽和食塩水（50 ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール＝２０：１)で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた後、ろ取した。ろ物を通気乾燥し、淡褐色粉末として表題化合物（96.3 mg, 31.9 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：3.59 (2H, s), 3.86 (3H, s), 7.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.17 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.36 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J=5.0, 8.8 Hz), 8.09 (1H, m), 8.61 (1H, d, J=5.6 Hz),

10.14 (1H, s), 10.26 (1H, s).

(製造例１１５)　４－｛３－フルオロ－４－［２－(４－フルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ］フェノキシ｝ピリジン－２－カルボン酸

メチル　４－｛３－フルオロ－４－［２－(４－フルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ］フェノキシ｝ピリジン－２－カルボキシレート (96.3 mg) のエタノール (2.0 mL) 溶液に、水(0.50 mL)、水酸化リチウム一水和物 (15.7 mg) を加え、室温で４時間攪拌した。反応液に１Ｎ塩酸 (30 mL) を加えた後、減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル(100 mL)－テトラヒドロフラン (100 mL)を加えた後、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後した。溶媒留去して得られた固体をヘキサンに懸濁させてろ取した。ろ物を通気乾燥し、淡黄色固体として表記化合物の粗体 (99.5 mg)を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.60 (2H, s), 7.08-7.11 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.37(2H, dd, J=2.4, 11.4 Hz), 7.50 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2 Hz), 8.09 (1H, m), 8.60 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.15 (1H, s), 10.27 (1H, s).

(製造例１１６－１)　２－(トリメチルシリル) エチル (４－｛３－フルオロ－４－［２－(４－フルオロフェニルカルバモイル)アセチルアミノ］フェノキシ｝ピリジン－２－イル)カルバメート

(製造例１１６－２)　Ｎ－［４－(２－アミノピリジン－４－イルオキシ)－２－フルオロフェニル］－Ｎ’－(４－フルオロフェニル) マロナミド

４－｛３－フルオロ－４－［２－(４－フルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ］フェノキシ｝ピリジン－２－カルボン酸 (93.2 mg, 0.218 mmol) のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.0759 mL, 0.545 mmol)、２－(トリメチルシリル) エタノール (0.0344 mL, 0.240 mmol) を加えた。室温でジフェニルホスホリルアジド (0.0517 mL, 0.240 mmol) を加えた後、窒素雰囲気下、室温で３０分間、１１０℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却

後、酢酸エチル（100 mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mL）で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製することにより、２－（トリメチルシリル）エチル　（４－｛３－フルオロ－４－［２－(４－フルオロフェニルカルバモイル)アセチルアミノ］フェノキシ｝ピリジン－２－イル)カルバメート（製造例１１６－１）（24.0 mg, 20.3 %)とN－［４－(２－アミノピリジン－４－イルオキシ)－２－フルオロフェニル］－N’－（４－フルオロフェニル）マロナミド（製造例１１６－２）（31.2 mg, 35.9 %）をそれぞれ得た。

（製造例１１６－１）^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.02 (9H, s), 0.99-1.03 (2H, m), 3.59 (2H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=1.6, 6.0 Hz), 6.86-6.90 (2H, m), 6.98 (2H, dd, J=4.4, 4.8 Hz), 7.51 (2H, dd, J=4.8, 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.14 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.20 (1H, m), 9.07 (1H, brs), 9.25 (1H, brs), 9.43 (1H, brs).

（製造例１１６－２）^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.61 (2H, s), 4,65 (2H, brs), 5.95 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.26 (1H, dd, J=2.2, 6.0 Hz), 6.29-6.88 (2H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.49 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 9.34 (1H, s)、9. 49 (1H, s).

（製造例１１６－２）の別途合成法を以下に記載する。

４－(４－アミノ－３－フルオロフェノキシ)ピリジン－２－イルアミン（100 mg)のN，N－ジメチルホルムアミド（2.0 mL）溶液にN－(４－フルオロフェニル)マロニック　アシド(189mg)、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（424 mg）を加え、室温で攪拌した。反応液を酢酸エチル（100 ml)と飽和食塩水（80 ml)に分配した。水層を酢酸エチル（50 ml)で抽出後、あわせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール＝１０：１)で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色結晶として表題化合物（182 mg, 66.1 %）を得た。

（製造例１１７）　メチル　４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－フルオロフェニル）ピリジン－２－カルボキシレート

メチル　４－（３－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシレート（851 mg)のテトラヒドロフラン（200 mL）溶液に水酸化パラジウム（309 mg、パラジウムとして２０％含有)を加え、水素雰囲気下室温で２．５時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を液量約２０ｍｌまで減圧下に濃縮した。ここに水（15 mL)、アセトン（30 mL)、炭酸ナトリウム（771 mg）を加え、氷冷浴中で攪拌した。ここに塩化ベンジルオキシカルボニル（0.449 ml）を滴下し、室温で４時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣に酢酸エチル(200 mL)と飽和食塩水（100 mL）を加えて分配した。水層を酢酸エチル（50 mL×2）で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水（50 mL）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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル)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(738 mg, 64 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：3.98 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.87-6.93 (2H, m), 6.99 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J=2.4, 5.4 Hz), 7.36-7.44 (5H, m), 6.40 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.20 (1H, m), 8.59 (1H, d, J=5.4 Hz).

ESI-MS (m/z)：397 $[M+H]^+$, 419 $[M+Na]^+$.

（製造例１１８）　４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－フルオロフェニル）ピリジン－２－カルボン酸

メチル　４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－フルオロフェニル）ピリジン－２－カルボキシレート（1.02 g）をエタノール(25 mL)－メタノール（50 mL)－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（7.5 mL)混合溶媒に溶解させ、水（7.5 mL）を

加えた。室温で攪拌下、ここに水酸化リチウム一水和物(185 mg) を加え、室温で１．５時間攪拌した。反応液に１Ｎ塩酸 (30 mL) を加えた後、減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル(100 mL)－テトラヒドロフラン (100 mL) 混合溶媒を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (50 mL×3) 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固体をジエチルエーテル (20 mL)－ヘキサン (20 mL) 混合溶媒に懸濁させた。固体をろ取し、ろ物を通気乾燥することにより、淡褐色固体として表記化合物 (846 mg, 86.1 %) を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 5.18 (2H, s), 7.08 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.24-7.46 (8H, m), 7.75 (1H, m), 8.59 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.59 (1H, s).

（製造例１１９－１）　ベンジル　［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］カルバメート

（製造例１１９－２）　２－（トリメチルシリル）エチル　［４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］カルバメート

４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－フルオロフェニル）ピリジン－２－カルボン酸(2.85 g) のＮ－メチルピロリドン (30 ml)溶液にトリエチルアミン (2.59 ml), ２－（トリメチルシリル）エタノール (1.28 ml)を加え、さらにジフェニルホスホリルアジド (2.59 ml)を加えた。窒素雰囲気下、室温で１時間、９０℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチル(100 ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 ml)で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：１～１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製した。二つの目的物画分をそれぞれ濃縮した。黄色固体として２－（トリメチルシリル）エチル　［４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］カルバメート（製造例１１９－２；747 mg, 20.2 %)、褐色固体としてベンジ

ル ［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］カルバメート（製造例１１９－１；618 mg, 23.5 %）を得た。

（製造例１１９－２）；

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：0.06 (9H, m), 1.03 (2H, m), 4.24 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.59-6.64 (1H, m), 6.66-6.93 (3H, m), 7.34-7.42 (5H, m), 7.61 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.15 (1H, m).

ESI-MS : 520 $[M+Na]^+$.

（製造例１１９－１）；

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：4.49 (2H, m), 5.23 (2H, s), 5.95 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.26 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.84-6.90 (2H, m), 7.00 (1H, m), 7.34-7.42 (5H, m), 7.94 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.10 (1H, m).

ESI-MS : 354 $[M+H]^+$.

（製造例１２０） ベンジル ｛４－［２－（３，３－ジメチルウレイド）ピリジン－４－イルオキシ］－２－フルオロフェニル｝カルバメート

ベンジル ［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］カルバメート(163 mg, 0.461 mmol）のテトラヒドロフラン（4.50 mL）溶液にトリエチルアミン（0.128 mL, 0.918 mmol）を加え、クロロギ酸フェニル（0.0872 mL, 0.695 mmol）を滴下し、室温で１０分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2.0 mL)、ジメチルアミン塩酸塩（188 mg, 2.31 mmol)、トリエチルアミン（0.386 mL）を加え、室温で８時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 ml)と水（30 ml)を加えて分配した。有機層を飽和食塩水（30 mL × 3）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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製し、淡黄色粉末として目的物（165 mg, 47.5 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：3.02 (6H, s), 5.22 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.0,

6.0 Hz), 6.87-6.90 (3H, m), 7.20 (1H, m), 7.25-7.42 (5H, m), 7.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.03 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.12 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 425 $[M+H]^+$, 447 $[M+Na]^+$.

（製造例１２１）　１－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］－３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレア

２－（トリメチルシリル）エチル　［４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］カルバメート（222 mg）のテトラヒドロフラン（7.0 mL）溶液に１０％パラジウム炭素（71.2 mg）を入れ、水素雰囲気下、室温で25時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ物をメタノール（5.0 mL）で洗浄した。別容器に、４－フルオロフェニル酢酸（103 mg）、塩化チオニル（0.448 mL）を加え、９０℃で３０分間攪拌し、これを減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル（5.0 mL）に溶解させ、チオシアン酸カリウム（130 mg, 1.34 mmol）を加え、５０℃で１時間攪拌した。この反応液を、室温で、先のろ液に加え、室温で１時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル（50 ml）と飽和食塩水（30 ml）を加えて分配した。有機層を飽和食塩水（30 mL × 3）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テトラヒドロフラン（5.0 mL）に溶解させた後、１Ｍテトラブチルアンモニウム　フロリド－テトラヒドロフラン溶液（0.891 mL）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液を濃縮し、１Ｍテトラブチルアンモニウムフロリド－テトラヒドロフラン溶液（0.1 mL）を追加し、室温で３０分間攪拌した。さらに１Ｍテトラブチルアンモニウム　フロリド－テトラヒドロフラン溶液（0.5 mL）を追加し、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 ml）と飽和食塩水（30 ml）を加えて分配した。有機層を飽和食塩水（30 mL × 3）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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製し、淡黄色油状物として目的物（75.4 mg, 43.5 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm) : 3.73 (2H, s), 4.52 (2H, m), 6.02 (1H, dd, J=0.4, 2.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J=2.0, 5.8 Hz), 6.88-6.92 (2H, m), 7.08-7.13 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.98 (1H, dd, J=0.4, 5.8 Hz), 8.26 (1H, m), 8.98 (1H, brs), 12.30 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 415 $[M+H]^+$.

（製造例１２１）の別途合成法を以下に記載する。

４－フルオロフェニル酢酸（482 mg）を塩化チオニル（1.09 mL）に溶解し、60℃で１時間攪拌した。室温まで冷却後、塩化チオニル（1.09 mL）を減圧下濃縮し、残渣をトルエンで共沸した。残渣をアセトニトリル（34.2 mL）に溶解し、チオシアン酸カリウム（607 mg）を加え、５０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシピリジン－２－イルアミン（500 mg）を加え、室温で１８時間攪拌した。反応液を水(50ml)と酢酸エチル(100ml)で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH, 溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１)で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物の粗体（945 mg, 粗収率 42.9 %)を得た。この粗体（220 mg）にエタノール（0.5 ml)－ジエチルエーテル（2.5 ml)を加え、結晶を析出させた。これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、淡褐色結晶として表記化合物（42 mg）を得た。

（製造例１２２）　１－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］－３－フェニルアセチルチオウレア

２－（トリメチルシリル）エチル　［４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］カルバメート(200 mg）のテトラヒドロフラン（20 mL）溶液に１０％パラジウム炭素（85.6 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で２５時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した

。ろ液を20 mLになるまで濃縮した。別容器に、２－フェニルアセチル　クロリド(0.0862 mL)のアセトニトリル（10 mL)溶液、チオシアン酸カリウム（117 mg）を加え、窒素雰囲気下、６０℃で２時間攪拌した後、室温まで冷却した。ここに、先の濃縮したろ液を加え、室温で２時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 ml)と飽和食塩水(30 ml)を加えて分配した。有機層を飽和食塩水（30 mL × 3）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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：１～１：２～酢酸エチル）で精製し、淡黄色油状物(250 mg)を得た。この淡黄色油状物をテトラヒドロフラン(0.80 mL)に溶解し、１Mテトラブチルアンモニウム　フロリドーテトラヒドロフラン溶液(0.804 mL)を加え、室温で３０分間攪拌した。１Mテトラブチルアンモニウム　フロリドーテトラヒドロフラン溶液(0.804 mL)を追加して、室温でさらに３０分間攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 ml)と飽和食塩水(30 ml)を加えて分配した。有機層を飽和食塩水（30 mL × 3）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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：１～１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製し、無色粉末として表記化合物（58.9 mg, 37 %)を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：3.75 (2H, s), 4.83 (2H, brs), 6.00 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.32 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 7.26-7.45 (5H, m), 7.93 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.25-8.29 (1H, m), 8.87 (1H, brs), 12.34 (1H, s).

ESI-MS (m/z)：397 $[M+H]^+$.

（製造例１２２）の別途合成法を以下に記載する。

２－フェニルアセチル　クロリド（0.378 mL, 3.00 mmol）のアセトニトリル（30 mL）溶液にチオシアン酸カリウム（583 mg, 6.00 mmol）を加え、窒素雰囲気下、５０℃で１．５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（438 mg, 2.00 mmol）を加え、室温で１３時間攪拌した。反応液を水(50 mL)と酢酸エチル(100 mL)で分配した。

有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１)で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物 (271 mg, 34.2 %)を得た。

（製造例１２３）　ベンジル　（２－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）カルバメート

ベンジル　［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］カルバメート(200 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.197 mL) を加え、クロロギ酸フェニル (0.107 mL) を滴下し、室温で１０分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド (2.0 mL)、１－メチル－４－（メチルアミノ）ピペリジン(0.329 mL) を加え、室温で１８時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml)と水 (30 ml)を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) 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シリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, ヘプタン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製し、淡黄色粉末として表記化合物 (117 mg, 40.7 %) を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.63-1.67 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88-2.92 (5H, m), 4.17 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.85-6.92 (3H, m), 7.22 (1H, m), 7.34-7.44 (5H, m), 7.68 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.12 (1H, m).

ESI-MS (m/z) : 508 $[M+H]^+$, 530 $[M+Na]^+$.

（製造例１２４）　３－［４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

ベンジル　（２－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)カルバメート（110 mg）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液に１０％パラジウム炭素（46.2 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で１８時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、40 mL になるまで濃縮し、淡黄色の溶液として目的物のテトラヒドロフラン溶液(40 mL) を得た。反応は定量的に進行したものとして、次反応に用いた。

ESI-MS (m/z): 374 $[M+H]^+$, 396 $[M+Na]^+$.

（製造例１２５）　２－アミノ－４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン

２－アミノ－４－クロロピリジン（2.00g）をＮ－メチルピロリドン（31.8ml）に溶解させ、窒素雰囲気下、４－ニトロフェノール（6.51g)、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（15.9ml）を加えて150℃にて３日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（32ml）で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:2～1:5）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物（764mg, 21.2%）を褐色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 4.54 (2H, brs), 6.11 (1H, s), 6.35 (1H, m), 7.17 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.27 (2H, m).

（製造例１２６）　ピロリジン－１－カルボキシリック アシド ［４－(４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］アミド

２－アミノ－４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン（490mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（10ml）に溶解させ、トリエチルアミン（0.886ml)、クロロギ酸フェニル（0.798ml）を滴下した後、20 分攪拌した。反応液にピロリジン（1.42ml）を加え、40 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃

縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～1:3）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物（639mg, 91.8%）を褐色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.98 (4H, m), 3.46 (4H, m), 6.65 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.08 (1H, brs), 7.19 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=2.4Hz), 8.16 (1H, d, J=5.6Hz), 8.28 (2H, m).

（製造例１２７）　ピロリジン－１－カルボキシリック アシド ［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

ピロリジン－１－カルボキシリック アシド［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（636mg）をテトラヒドロフラン（18ml）－メタノール（18ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素（412mg）を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、ジエチルエーテル（10ml）-ヘキサン（10ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、吸引乾燥することにより表記化合物（524.9mg、90.7%）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.95 (4H, m), 3.44 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.69 (2H, m), 6.90 (2H, m), 6.95 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.99 (1H, m).

（製造例１２８）　３－［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１，１－ジメチルウレア

２－アミノ－４－（ニトロフェノキシ）ピリジン（761mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（14ml）に溶解させ、氷水浴冷却下、トリエチルアミン（1.16ml）、クロロギ酸フェニル（1.05ml）を滴下した後30分攪拌した。反応液に２Ｎジメチルアミン（メタノール溶液）（6.95ml）を加え、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:5）により精製した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物（609mg, 72.5%）を褐色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：3.03 (6H, s), 6.65 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.19 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=2.4Hz), 8.16 (1H, d, J=5.6Hz), 8.28 (2H, m).

（製造例１２９）　３－［４－(４－アミノフェノキシ)ピリジン－２－イル］－１，１－ジメチルウレア

３－［４－(４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］－１，１－ジメチルウレア（607mg）をテトラヒドロフラン（20ml）－メタノール（20ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素（236mg）を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物（529.5mg、96.7%）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：3.01 (6H, m), 3.64 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 6.70 (2H, m), 6.90 (2H, m), 7.11 (1H, brs), 7.61 (1H, d, J=2.0Hz), 7.99 (1H, d, J=6.0Hz).

（製造例１３０）　［４－(４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］カルバミック アシド フェニルエステル

２－アミノ－４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン（600mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（12ml）に溶解させ、トリエチルアミン（1.09ml)、クロロギ酸フェニル（0.979ml）を滴下した後、20分攪拌した。反応液にモルホリン（1.81ml）を加え、25 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え懸濁させた。固体をろ取し、通気乾

燥することにより表記化合物（854mg, 93.8%）を褐色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 6.73 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.14-7.24 (4H, m), 7.32-7.46 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=2.0Hz), 8.27 (2H, m), 8.32 (1H, d, J=5.6Hz), 9.07 (1H, brs).

（製造例１３１）　モルホリン－４－カルボキシリック アシド ［４－(４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］アミド

［４－(４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］カルバミック アシド フェニルエステル（250mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（7ml）に溶解させ、モルホリン（0.187ml）を加えた後、一晩攪拌した。反応液にモルホリン（0.187ml）を追加し、2 時間 15 分間攪拌した。反応液を 50℃まで昇温し、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:5）により精製した。目的物画分を減圧濃縮、減圧乾燥することにより表記化合物（152mg, 61.9%）を褐色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.49 (4H, m), 3.73 (4H, m), 6.66 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.19 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.29 (1H, brs), 7.75 (1H, m), 8.17 (1H, d, J=5.6Hz), 8.28 (1H, m), 8.30 (1H, m).

（製造例１３２）　モルホリン－４－カルボキシリック アシド ［４－(４－アミノフェノキシ)ピリジン－２－イル］アミド

モルホリン－４－カルボキシリック アシド ［４－(４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］アミド（227mg）にエタノール（10ml）－水（2ml）を加えて溶解させた後、電解鉄粉（150mg）、塩化アンモニウム（300mg）を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル－テトラヒドロフラン（1:1）を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、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、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：5～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（6ml）－ヘキサン（12ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（81.3mg, 59.3%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.48 (4H, m), 3.65 (2H, brs), 3.71 (4H, m), 6.44-6.56 (1H, m), 6.71 (2H, d, J=8.8Hz), 6.90 (2H, d, J=8.8Hz), 7.21 (1H, brs), 7.57 (1H, brs), 7.99 (1H, m).

（製造例１３３）　４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック アシド　［４－(４－アミノフェノキシ)ピリジン－２－イル］アミド

［４－(４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］カルバミック アシド フェニルエステル（100mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（2ml）に溶解させ、４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン（148mg）を加えた後、50分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:2～1:8）により精製した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック アシド　［４－(４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］アミドを粗生成物として得た。

４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック アシド　［４－(４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］アミド（117mg）をテトラヒドロフラン（3ml）－メタノール（3ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素（61mg）を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（2ml）-ヘキサン（2ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通

気乾燥することにより表記化合物（59.5mg、54.7%）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.27 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.85 (2H, m), 3.96 (2H, m), 5.04-5.15 (2H, m), 6.46 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.60 (2H, d, J=8.8Hz), 6.80 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29 (1H, d, J=2.0Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 9.06 (1H, brs).

（製造例１３４）　４－（ピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック アシド　［４－(４－アミノフェノキシ)ピリジン－２－イル］アミド

［４－(４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］カルバミック アシド フェニルエステル（100mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（2ml）に溶解させ、４－（ピペリジン－１－イル）ピペリジン（144mg）を加えた後、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:2～1:8）により精製し、溶媒を減圧濃縮、減圧乾燥することにより４－（ピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック アシド　［４－(４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］アミドを粗生成物として得た。

４－（ピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック アシド［４－(４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］アミド（121mg）をテトラヒドロフラン（3ml）－メタノール（3ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素（61mg）を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（2ml）－ヘキサン（2ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（84.8mg、75.2%）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.38-1.78 (8H, m), 1.86 (2H, m), 2.38-2.54 (5H, m), 2.85 (2H, m), 3.65 (2H, brs), 4.12 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz),

6.66-6.76 (2H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=5.6Hz).

(製造例１３５)　３－［４－(４－アミノフェノキシ)ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－(１－メチルピペリジン－４－イル)ウレア

［４－(４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］カルバミック アシド フェニルエステル (150mg) を窒素雰囲気下、N, N－ジメチルホルムアミド (4ml) に溶解させ、N－メチル－N－(１－メチルピペリジン－４－イル)アミン (0.186ml) を加え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(40ml)－飽和塩化アンモニウム水溶液(10ml)で分配し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝1:1～酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより３－［４－(４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－(１－メチルピペリジン－４－イル)ウレア (117.7mg, 71.5%) を粗精製物として得た。

３－［４－(４－ニトロフェノキシ)ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－(１－メチルピペリジン－４－イル)ウレアをテトラヒドロフラン(4ml)-メタノール(4ml)に溶解後、窒素雰囲気攪拌下、10%パラジウム炭素 (65mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧下濃縮することにより表記化合物 (113.5mg, 定量的) を無色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm):1.25-1.32 (1H, m), 1.77 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.84-2.96 (6H, m), 3.65 (2H, brs), 4.20 (1H, m), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.70 (2H, m), 6.90 (2H, m), 7.14 (1H, brs), 7.62 (1H, m), 8.00 (1H, d, J=6.0Hz).

ESI-MS (m/z) : 356 $[M+H]^+$.

（製造例１３６）　４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－[（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）カルボニルアミノ]ピリジン

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－２－[（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）カルボニルアミノ]ピリジン（169mg）にメタノール（5ml）－テトラヒドロフラン（5ml）を加えて溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素（200mg）を加え、系内を水素置換して２時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより、表記化合物（168mg，定量的）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.40-1.70 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.74 (2H, brs), 3.80-4.00 (3H, m), 6.40-6.55 (3H, m), 6.90-7.30 (2H, m), 7.58 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=6.0Hz).

（製造例１３７）　モルホリン－４－カルボン酸　[４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル] アミド

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（1.00 g）のテトラヒドロフラン（50 ml）溶液に、氷冷攪拌下トリエチルアミン（1.12 ml）、クロロギ酸フェニル（0.906 ml）を加え、これを氷冷下１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（16 ml）、モルホリン（1.4 ml）を加え、室温で４．５時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（150 ml）、水（100 ml）を加えてこれを分配した。有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水、１Ｎ塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた固体をジエチルエーテル（50 ml）に懸濁させた。この固体をろ取し、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表記化合物（941 mg，64.8 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.42 (4H, m), 3.56 (4H, m), 6.77 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.19 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.43 (1H, dd, J=2.4, 10.4 Hz), 9.44 (1H, s).

（製造例１３８）　モルホリン－４－カルボン酸　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

モルホリン－４－カルボン酸　［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（941mg）のエタノール（50 ml）懸濁液に、水（10 ml）、電解鉄粉（581 mg）、塩化アンモニウム（1.11 g）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（0.75 ml）を加え、９０℃で３０分間加熱攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をろ別した。ろ物を水、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドで順次洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル（100 ml）、水(100 ml）を加えてこれを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を水、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。これを減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH, 溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物（759 mg, 87.8 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 5.44 (2H, m), 6.40 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 13.0 Hz), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.95 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.20 (1H, s).

（製造例１３９）　３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－（３－ジエチルアミノプロピル）－１－メチルウレア

６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イルアミン（50mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（2ml）に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン（0.0697ml)、クロロギ酸フェニル（0.0627ml）を加え、室温にて30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2ml)、Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－メチルプロパン－１，３－ジアミン（115mg）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水

で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン:酢酸エチル＝2:1～1:1～酢酸エチル:エタノール＝19:1）で精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物（55.7mg, 66.2%）を黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm):1.08 (6H, m), 1.82 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=6.0Hz), 2.68 (4H, q, J=7.2Hz), 2.94 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=6.0Hz), 7.39 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.10 (2H, m), 8.29 (1H, s), 11.70 (1H, brs).

（製造例１４０）　３－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－（３－ジエチルアミノプロピル）－１－メチルウレア

３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－（３－ジエチルアミノプロピル）－１－メチルウレア（54.0mg）をテトラヒドロフラン（2ml）－メタノール（2ml）に溶解させた。反応液に 10%パラジウム炭素（27.2mg）を加え、反応系内を水素置換した後、一晩攪拌した。反応系内を窒素置換後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、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 Silysia NH, 溶出液；ヘキサン:酢酸エチル＝1:1～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表記化合物（34.3mg, 68.6%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm):1.07 (6H, t, J=7.2Hz), 1.79 (2H, m), 2.49 (2H, t, J=6Hz), 2.67 (4H, q, J=7.2Hz), 2.91 (3H, m), 3.39 (2H, m), 3.70 (2H, brs); 6.45 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 6.97 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 8.33 (1H, m).

ESI-MS (m/z) :391 $[M+H]^+$

（製造例１４１）　ベンジル　（２－フルオロ－４－｛２－［（４－ピロリジン－１－イルピペリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）カルバメート

ベンジル ［4－（2－アミノピリジン－4－イルオキシ）－2－フルオロフェニル］カルバメート(230 mg) のテトラヒドロフラン (6.50 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.181 ml) を加え、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.123 mL) を滴下し、１０分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。N，N－ジメチルホルムアミド (2.0 ml)、4－（1－ピロリジニル）ピペリジン (301 mg) を加え、室温で１１時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) と水 (30 ml) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) 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シリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製し、淡黄色粉末として表記化合物 (165 mg, 47.5 %) を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.27 (2H, m), 1.47-1.56 (2H, m), 1.93 (4H, m), 2.20 (1H, m), 2.57 (4H, m), 3.00 (2H, m), 4.02 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.85-6.91 (3H, m), 7.34-7.44 (5H, m), 7.62 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.12 (1H, brs).

ESI-MS (m/z)：534 $[M+H]^+$.

（製造例１４２） ４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸 ［４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

ベンジル （２－フルオロ－４－｛２－［(４－ピロリジン－１－イルピペリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）カルバメート (91 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に１０％パラジウム炭素 (36.4 mg) を加え、水素雰囲気下室温で３．５時間攪拌した。ここにエタノール(5.0 ml) を加え、水素雰囲気下室温でさらに１．５時間時間攪拌した。触媒をろ別し、少量のテトラヒドロフランで洗浄し、表記化合物のテトラヒドロフラン溶液を得た。これを乾固直前まで濃縮した。精製せずに次の反応に用いた。

ESI-MS (m/z)：400 $[M+H]^+$.

（実施例１） ピロリジン－１－カルボキシリック アシド ｛６－［２－フルオ

ロー４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝アミド

窒素雰囲気下、２－フェニルアセチル　クロリド（0.079 ml）をアセトニトリル（3 ml）に溶解させ、６０℃にてチオシアン酸カリウム（116.6 mg）を加え、同温で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリミジン（76.0 mg）－アセトニトリル（3 ml）溶液を加え、１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：４）により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（3 ml）－ヘキサン（3 ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物（53.8 mg, 45.3%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.00 (4H, m), 3.49 (4H, m), 3.74 (2H, s), 7.42-7.50 (8H, m), 7.71 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.83 (1H, m), 8.51 (1H, m), 12.43 (1H, s).

（実施例２）　モルホリン－４－カルボキシリック アシド　｛６－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝アミド

窒素雰囲気下、２－フェニルアセチル　クロリド（0.064　ml）をアセトニトリル（3　ml）に溶解させ、６０℃にてチオシアン酸カリウム（94.8 mg）を加え、同温で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、モルホリン－４－カルボキシリック アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（65.0 mg）のアセトニトリル（3 ml）溶液を加え、１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し

た。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：４）により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（3 ml）－ヘキサン（3 ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（54.4 mg, 54.6 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：3.53 (4H, m), 3.75 (6H, m), 7.42-7.50 (8H, m), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.34 (1H, m), 8.51 (1H, m), 12.44 (1H, s).

（実施例３）　ピロリジン－１－カルボキシリック アシド［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

窒素雰囲気下、２－(４－フルオロフェニル)アセチル クロリド（135 mg）をアセトニトリル（5 ml）に溶解させ、６０℃にてチオシアン酸カリウム（152 mg）を加え、同温で１．５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリミジン（99.6 mg）のアセトニトリル（3 ml）溶液を加え、１５分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：３）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル（5 ml）－ヘキサン（5 ml）を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（111.8 mg, 69.5 %）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.83 (4H, m), 3.41 (4H, m), 3.83 (2H, m), 7.18 (2H, dd, J=8.8, 8.8Hz), 7.46-7.50 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=12.4Hz), 8.40 (1H, s), 9.43 (1H, brs), 11.79 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

（実施例４）　モルホリン－４－カルボキシリック アシド ［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

窒素雰囲気下、２－(４－フルオロフェニル)アセチル クロリド（103mg）をアセトニトリル（3ml）に溶解させ、６０℃にてチオシアン酸カリウム（116 mg）を加え、同温で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－［(モルホリン－４－イル）カルボニルアミノ］ピリミジン（79.5 mg）－アセトニトリル（3 ml）溶液を加え、１０分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：３）により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（5 ml）－ヘキサン（5 ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（71.9 mg, 56.9 %）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：3.53 (4H, m), 3.71 (2H, m), 3.75 (4H, m), 7.12 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.25-7.34 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=7.6Hz), 7.43 (1H, brs), 7.65 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.34 (1H, s), 8.57 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).（実施例５）　ピペリジン－１－カルボキシリック アシド ｛６－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝アミド

窒素雰囲気下、２－フェニルアセチル　クロリド（0.068ml）をアセトニトリル（5ml）に溶解させ、６０℃にてチオシアン酸カリウム（100mg）を加え、同温で１．５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、ピペリジン－１－カルボキシリック アシド ［６－(４－アミノ－２－フルオロフェノキシ)ピリミジン－４－イル］アミド（114mg）－アセトニトリル（3ml）溶液を加え、３０分間攪拌した。反応液を酢

酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（5ml）－ヘキサン（5ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（88.8mg, 50.8%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.54-1.74 (6H, m), 3.48 (4H, m), 3.74 (2H, s), 7.18-7.50 (8H, m), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.2Hz), 8.33 (1H, s), 8.50 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

（実施例６）　ピペリジン－１－カルボキシリック アシド ［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

窒素雰囲気下、２－(４－フルオロフェニル)アセチル クロリド（92mg）をアセトニトリル（5ml）に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム（104mg）を加え、同温にて1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、ピペリジン－１－カルボキシリック アシド ［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（118mg）－アセトニトリル（3ml）溶液を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1）により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（5ml）-ヘキサン（5ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（98.4mg, 52.5%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.52-1.74 (6H, m), 3.48 (4H, m), 3.71 (2H, s),

7.05-7.15 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.33 (1H, s), 8.55 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

（実施例７）　３－［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１，１－ジメチルウレア

窒素雰囲気下、２－(４－フルオロフェニル)アセチル クロリド（148mg）をアセトニトリル（5ml）に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム（167mg）を加え、同温で５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、１－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－６－イル］－３－ジメチルウレア（100mg）－アセトニトリル（3ml）溶液を加え、40分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:2）により精製した。目的物画分を濃縮し、ジエチルエーテル（1.5ml）-ヘキサン（1.5ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（125.7mg, 75.3%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.95 (6H, s), 3.83 (2H, s), 7.19 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 7.88 (1H, m), 8.40 (1H, m), 9.60 (1H, s), 11.79 (1H, brs), 12.41 (1H, brs).

（実施例８）　４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリックアシド｛６－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝アミド

窒素雰囲気下、２－フェニルアセチル　クロリド（0.053ml）をアセトニトリル（4ml）に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム（77.7mg）を加え、同温で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、得られた残渣に４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック アシド ［６－(４－アミノ－２－フルオロフェノキシ)ピリミジン－４－イル］アミド（49.0mg）－アセトニトリル（5ml）溶液を窒素雰囲気下で加え、室温で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝19：1）により精製した。得られた粗精製物を再度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：メタノール＝19：1）により精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（0.5ml）－ヘキサン（1.0ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（8.1mg, 11.5%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.48-1.70 (2H, m), 1.81 (4H, m), 1.97 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.59 (4H, m), 3.04 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.03 (2H, m), 7.18-7.50 (8H, m), 7.63 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.33 (1H, s), 8.49 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

（実施例９） ピロリジン－１－カルボキシリック アシド ［４－（４－｛３－［２－(４－フルオロフェニル)アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

窒素雰囲気下、２－(４－フルオロフェニル)アセチル クロリド（72.5mg）をアセトニトリル（2ml）に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム（81.6mg）を加え、同温で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、４－（４－アミノフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（50mg）－アセトニトリル（3ml）溶液を加え、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、

飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～１：３）により精製した。目的物画分を濃縮し、ジエチルエーテル（0.5ml）－ヘキサン（1.5ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（15.8mg, 19.1%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.96 (4H, m), 3.45 (4H, m), 3.70 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.01 (1H, brs), 7.11 (4H, m), 7.29 (2H, m), 7.68 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=2.4Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.57 (1H, m), 12.26 (1H, brs).

（実施例１０）　４－｛２－クロロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

窒素雰囲気下、２－フェニルアセチル　クロリド（0.73ml）をアセトニトリル（5ml）に溶解させ、６０℃にてチオシアン酸カリウム（107mg）を加え、同温で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、４－（４－アミノ－２－クロロフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（122mg）－アセトニトリル（5ml）溶液を加え、１．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：４～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に少量のジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液を少量のヘキサンで希釈した。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（66.7mg, 36%）を淡黄色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.75-1.85 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.20-7.30 (6H, m), 7.45 (1H, d, J=2.4Hz),

7.63 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.10 (1H, d, J=2.4Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.68 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.44 (1H, s).

（実施例１１）　４－｛２－クロロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－［(モルホリン－４－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

窒素雰囲気下、２－フェニルアセチル　クロリド (0.93ml) をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム（137mg）を加え、同温で３時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、４－（４－アミノ－２－クロロフェノキシ）－２－［(モルホリン－４－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（164mg）－アセトニトリル（5ml）溶液を加え、１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：４～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にヘキサン／酢酸エチル（１／５）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（115mg, 47%）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.30-3.40 (4H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.64 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.09 (1H, d, J=2.8Hz), 8.14 (1H, d, J=6.0Hz), 9.30 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.43 (1H, s).

（実施例１２）　４－｛２－クロロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－６－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリミジン

窒素雰囲気下、２－フェニルアセチル　クロリド (0.86ml) をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、６０℃にてチオシアン酸カリウム（127mg）を加え、同温で３時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、４－（４－アミノ－２－クロロフェノキシ）

－６－［(ピロリジン－１－イル) カルボニルアミノ］ピリミジン (145mg) －アセトニトリル (5ml) 溶液を加え、１．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：２) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル／ヘキサン (１／２) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (122mg, 55%) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.80-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.48 (1H, d, J=0.8Hz), 7.59 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.00 (1H, d, J=2.4Hz), 8.39 (1H, d, J=0.8Hz), 9.41 (1H, s), 11.80 (1H, s), 12.39 (1H, s).

(実施例１３)　４－(２－フルオロ－４－{３－［２－(４－フルオロフェニル) アセチル］チオウレイド} フェノキシ) －２－［(ピロリジン－１－イル) カルボニルアミノ］ピリジン

窒素雰囲気下、２－(４－フルオロフェニル) アセティック　アシド (694mg) に塩化チオニル (2.0ml) を加えて50℃にて１時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を窒素雰囲気下、アセトニトリル (100ml) に溶解させた後、50℃にてチオシアン酸カリウム (875mg) を加え、同温で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、４－(４－アミノ－２－フルオロフェノキシ) －２－［(ピロリジン－１－イル) カルボニルアミノ］ピリジン (949mg) を加え、１時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：２～１：３) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル (20ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、

通気乾燥することにより表題化合物（834.5mg，54%）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.18 (2H, m), 7.30-7.60 (5H, m), 7.98 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.73 (1H, s), 11.80 (1H, s), 12.47 (1H, s).

（実施例１４）　４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

窒素雰囲気下、２－フェニルアセチル　クロリド（100mg）をアセトニトリル（2ml）に溶解させ、５０℃にてチオシアン酸カリウム（126mg）を加え、同温で1.5時間攪拌した。４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（41mg）－アセトニトリル（4ml）溶液を加え、さらに2.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：４）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に少量のジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液を少量のヘキサンで希釈した。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（21.4mg，34%）を淡黄色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.60 (1H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.50 (1H, s).

（実施例１５）　４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－［(４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

窒素雰囲気下、２－フェニルアセチル　クロリド（0.180ml）をアセトニトリル（20ml）に溶解させ、５０℃にてチオシアン酸カリウム（197mg）を加え、同温で２

時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣に酢酸エチル（20ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20ml）を加えて30分間攪拌した。有機層を分取し、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２－フェニルアセチルイソチオシアネートをトルエン（5ml）－エタノール（5ml）溶液とした。この溶液に４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（168mg）を加え、一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：メタノール＝９５：５）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル（20ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（106mg, 42%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 3.83 (2H, s), 4.68 (1H, d, J=4.4Hz), 6.58 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.50 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 9.22 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.49 (1H, s).

（実施例１６）　２－［(ジメチルアミノ）カルボニルアミノ］－４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－シクロヘキシルアセチルチオ）ウレイド］フェノキシ｝ピリジン

窒素雰囲気下、２－シクロヘキシルアセチル　クロリド（80mg）をアセトニトリル（5ml）に溶解させ、５０℃にてチオシアン酸カリウム（97mg）を加え、同温で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(ジメチルアミノ）カルボニルアミノ］ピリジン（58mg）を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：３）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル（10ml）を加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液をヘキサン（20ml）で希釈した後、結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（45.6mg, 48%）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.80-1.80 (11H, m), 2.36 (2H, d, J=6.8Hz), 2.89 (6H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.36-7.43 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 8.03 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.94 (1H, s), 11.54 (1H, s), 12.68 (1H, s).

（実施例１７）　２－［(ジメチルアミノ）カルボニルアミノ］－４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－ノルボルナンアセチルチオ）ウレイド］フェノキシ｝ピリジン

窒素雰囲気下、２－ノルボルナンアセティック　アシド（66mg）を塩化チオニル（0.5ml）に溶解させ、50℃にて１時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して２－ノルボルナンアセチル　クロリド粗生成物を得た。窒素雰囲気下、２－ノルボルナンアセチル　クロリド粗生成物をアセトニトリル（5ml）に溶解させ、50℃にてチオシアン酸カリウム（84mg）を加え、同温で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(ジメチルアミノ）カルボニルアミノ］ピリジン（50mg）を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：４）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル（5ml）を加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液をヘキサン（10ml）で希釈した。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（39.7mg, 48%）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.60-2.30 (13H, m), 2.90 (6H, s), 6.61 (1H,

dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.36-7.43 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.8Hz), 8.03 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.94 (1H, s), 11.54 (1H, s), 12.65 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 486 $[M+1]^+$.

（実施例１８）　モルホリン－４－カルボン酸　{４－［３－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル} アミド

１－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］－３－（２－フェニルアセチル）チオウレア（270 mg）のテトラヒドロフラン（12 mL）溶液にトリエチルアミン（0.142 mL）を加えた後、氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル（0.160 mL）を加え、窒素雰囲気下３０分間攪拌した。この溶液のうち 4.0ml を減圧下に濃縮した。ここにＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1.5 mL）、モルホリン（0.989 mL, 1.14 mmol）を加え、室温で５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（40 mL）－水（40 mL）で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、淡褐色粉末として表題化合物（42 mg）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.41 (4H, m), 3.56 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.63 (1H, dd, J=2.2, 5.6 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.25-7.35 (6H, m), 7.46 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.33 (1H, s), 11.88 (1H, s), 12.24 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 510 $[M+1]^+$.

（実施例１９）　ピペリジン－１－カルボン酸　（４－{３－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ} ピリジン－２－イル）アミド

1－［4－（2－アミノピリジン－4－イルオキシ）－2－フルオロフェニル］－3－（2－フェニルアセチル）チオウレア（270 mg）のテトラヒドロフラン（12 mL）溶液にトリエチルアミン（0.142 mL）を加えた後、氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル（0.160 mL）を加え、窒素雰囲気下30分間攪拌した。この溶液を3等分し、溶媒を減圧下濃縮した。ここにN，N－ジメチルホルムアミド（1.5 mL）、ピペリジン（0.112 mL）を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（40 mL）－水（40 mL）で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～酢酸エチル）で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、淡褐色粉末として表題化合物（50 mg）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.45 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.39 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.03 (1H, m), 7.24-7.36 (6H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.01 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.19 (1H, s), 11.87 (1H, s), 12.23 (1H, s).

（実施例20）　ピロリジン－1－カルボン酸　{4－［3－フルオロ－4－（3－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－2－イル}アミド

2－フェニルアセチル　クロリド（0.054 mL, 0.43 mmol）のアセトニトリル（4.3 mL）溶液に室温でチオシアン酸カリウム（83 mg）を加えた後、窒素雰囲気下60℃で1．5時間攪拌した。反応液を氷浴にて冷却し、ピロリジン－1－カルボン酸［4－（4－アミノ－3－フルオロフェノキシ）ピリジン－2－イル］アミド（90 mg）のアセトニトリル（4.0 mL）溶液を加えた。反応液を室温まで昇温して3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～1：2～酢酸エチル）

で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物（18 mg, 13 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 3.36 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.04 (1H, m), 7.25-7.36 (6H, m), 7.57 (1H, s), 8.02 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.75 (1H, s), 11.88 (1H, s), 12.24 (1H, s).

（実施例２１）　モルホリン－４－カルボン酸　{４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル} アミド

モルホリン－４－カルボン酸　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（50 mg）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1.0 mL）溶液にフェニルアセチルイソチオシアネート（42 mg）を加え、室温で２２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色固体として表題化合物（22 mg, 0.043 mmol, 29 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.30 (1H, m), 7.36 (6H, m), 7.51 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.99 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.32 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.49 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 510 $[M+H]^+$.

（実施例２２）　１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－［４－（２－フルオロ－４－{３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド} フェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチルウレア

１－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－３－フルオロフェニル］－３－［(４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレア（100 mg）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液にトリエチルアミン（0.101 mL）を加えた後、氷冷攪拌下にクロロギ酸フェニル（0.0454 mL）を加え、窒素雰囲気下１０分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣にN，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2.0 mL)、N，Ｎ－ジエチル－N’－メチル－１，３－プロパンジアミン（151 mg）を加え、室温で２．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（150 mL）で希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、ヘキサン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル）で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣をさらにＬＣ－ＭＳにて精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、淡黄色油状物として表題化合物（2.7 mg，1.9 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.09 (6H, m), 1.60-1.90 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.75 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.65 (2H, s), 6.44 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.00-7.09 (3H, m), 7.20-7.26 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 7.99 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.96 (1H, brs), 12.36 (1H, s).

ESI-MS (m/z) (neg.) : 583 $[M-H]^-$.

（実施例２３）　モルホリン－４－カルボン酸　{４－［２－メチル－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル} アミド

２－フェニルアセチル　クロリド（0.0523 mL）のアセトニトリル（5.0 mL）溶液にチオシアン酸カリウム（35.6 mg）を加え、窒素雰囲気下５０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、モルホリン－４－カルボン酸　［４－（４－アミノ－２－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（80 mg)、N，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1 mL)を加え、窒素雰囲気下室温で ２１時間攪拌した。反応

液を酢酸エチル（100 mL）と水（40 mL）で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテル（4 mL）－エタノール（0.8 mL）に懸濁させた。固体をろ取し、ジエチルエーテルでろ物を洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物（38 mg, 31 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.10 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.28-7.36 (6H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.24 (1H, s), 11.72 (1H, s), 12.43 (1H, s).

ESI-MS (m/z) (neg.) : 504 $[M-H]^-$.

（実施例２４）　モルホリン－４－カルボン酸　（４－｛２－メチル－４－［３－（４－フルオロフェニル）アセチルチオウレイド］フェノキシ｝ピリジン－２－イル）アミド

２－（４－フルオロフェニル）アセチル　クロリド（63.2 mg）のアセトニトリル（30 mL）溶液にチオシアン酸カリウム（35.6 mg）を加え、窒素雰囲気下５０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、モルホリン－４－カルボン酸　［４－（４－アミノ－２－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（80 mg）を加え、窒素雰囲気下で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（100 mL）と水（60 mL）で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝２：５～酢酸エチル）で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた油状物にジエチルエーテルを加えた後、再度減圧下に濃縮することにより固体を得た。得られた固体をジエチルエーテル（4 mL）－エタノール（0.4mL）に懸濁させた後、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物（14 mg, 11 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.10 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.18 (2H, m), 7.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.38 (2H, dd, J=5.8, 8.8 Hz), 7.60-7.66 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.24 (1H, s), 11.72 (1H, s), 12.40 (1H, s).

ESI-MS (m/z) (neg.) : 522 $[M-H]^-$.

（実施例２５）　ピロリジン－１－カルボン酸　{４－［２－メチル－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル} アミド

２－フェニルアセチル　クロリド (0.0549 mL)のアセトニトリル (5.0 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (37.3 mg, 0.384 mmol) を加え、窒素雰囲気下５０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、ピロリジン－１－カルボン酸　［４－（４－アミノ－２－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド (80 mg)を加え、窒素雰囲気下で２１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL)と水 (40 mL)で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (4 mL) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物を通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (51 mg, 41 %) を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.11 (3H, s), 3.33 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.30 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.42 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.66 (1H, s), 11.72 (1H, s), 12.44 (1H, s).

ESI-MS (m/z) (neg.) : 488 $[M-H]^-$.

（実施例２６）　ピロリジン－１－カルボン酸　（４－{２－メチル－４－［３－（４－フルオロフェニル）アセチルチオウレイド］フェノキシ} ピリジン－２－イル）アミド

２－（４－フルオロフェニル）アセチル　クロリド (66.3 mg)のアセトニトリル

(30 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (37.3 mg) を加え、窒素雰囲気下５０℃で１時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、ピロリジン－１－カルボン酸［４－(４－アミノ－２－メチルフェノキシ) ピリジン－２－イル］アミド (80 mg) を加え、窒素雰囲気下で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL) と水(60 mL) で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：３～ 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えた後、再度減圧下に濃縮することにより固体を得た。得られた固体をジエチルエーテル (4 mL)－エタノール (0.4mL) に懸濁させた後、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色粉末として 表題化合物 (15 mg, 11.5 %) を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.10 (3H, s), 3.33 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.18 (2H, m), 7.38 (2H, dd, J=6.0, 8.4 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.65 (1H, s), 11.71 (1H, s), 12.41 (1H, s).

ESI-MS (m/z) (neg.) : 506 $[M-H]^-$.

（実施例２７）　１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－｛６－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝－１－メチルウレア

窒素雰囲気下、２－フェニルアセチル　クロリド (0.032ml) をアセトニトリル (3ml) に溶解させ、６０℃にてチオシアン酸カリウム (46.6mg) を加え、同温で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え３０分間攪拌した。有機層を分取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をトルエン(1ml)-エタノール(1ml)に溶解させた後、３－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－（３－ジエチ

ルアミノプロピル）－１－メチルウレアのトルエン(1.5ml)-エタノール（1.5ml）溶液を窒素雰囲気下で加え、室温で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した後、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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH, 溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：１）により精製した。粗精製物画分を濃縮した後、得られた残渣を再び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）により精製した。目的物画分を濃縮し、減圧乾燥することにより表題化合物（6.0mg, 12.5%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.07 (6H, t, J=6.8Hz), 1.80 (2H, m), 2.50 (2H, t, J=5.6Hz), 2.68 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.40 (2H, t, J=5.6Hz), 3.74 (2H, s), 7.15-7.52 (9H, m), 7.84 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.30 (1H, s), 8.43 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) ： 568 $[M+H]^+$.

（実施例２８）　３－｛４－［２－フルオロ－４－(３－フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ］ピリジン－２－イル｝－１－メチル－１－(１－メチルピペリジン－４－イル)ウレア

窒素雰囲気下、２－フェニルアセチル　クロリド（0.032ml）をアセトニトリル（3ml）に溶解させ、６０℃にてチオシアン酸カリウム（46.6mg）を加え、同温にて２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え３０分間攪拌した。有機層を分取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にトルエン(1ml)-エタノール(1ml)を加えて溶液とした。窒素雰囲気下、３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア(40.0mg)をエタノール(1ml)に溶解させ、D-10-カンファースルホン酸(24.9mg)を加えて５分間攪拌した。この反応液に、先に合成した２－フェニルアセチルイソチオシアネートのトル

エン－エタノール溶液（2ml）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH, 溶出液；酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル(0.5ml)－ヘキサン(1.0ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（10.3mg, 17.5%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.50-1.70 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.29 (3H, m), 2.84-3.00 (5H, m), 3.75 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.54 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.69 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.49 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) ： 551 $[M+H]^+$.

（実施例２９）　３－｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝－１－メチル－１－［３－(４－メチルピペラジン－１－イル)プロピル］ウレア

窒素雰囲気下、２－フェニルアセチル　クロリド（0.032ml）をアセトニトリル（3ml）に溶解させ、６０℃にてチオシアン酸カリウム（46.6mg）を加え、同温で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え３０分間攪拌した。有機層を分取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にアセトニトリル(2ml)を加えて溶液とした。窒素雰囲気下、３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］ウレア(50.0mg)をエタノール(1ml)に溶解し、D-10-カンファースルホン酸(27.9mg)を加え５分間攪拌した。この反応液に、先に合成した２－フェニルアセチルイソチオシアネートのアセトニトリル溶液（2ml）を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応液を酢

酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH, 溶出液；ヘプタン:酢酸エチル＝１：５～１：８）により精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(1.5ml)－ヘキサン(1.5ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（35.0mg, 49.1%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.61 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.40 (2H, t, J=6.0Hz), 2.69 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.39 (2H, t, J=6.0Hz), 3.74 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.31 (3H, m), 7.34-7.48 (3H, m), 7.60 (1H, d, J=2.4Hz), 7.88 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.55 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) ：594 $[M+H]^+$.

（実施例３０）　１－（１－メチルピペリジン－４－イル）－３－｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝ウレア

１－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－３－フルオロフェニル］－３－フェニルアセチルチオウレア(50mg)をテトラヒドロフラン(1.3ml)に攪拌下に溶解させた後、窒素雰囲気、氷水浴冷却下にＮ－メチルモルホリン(0.040ml)、クロロギ酸フェニル(0.040ml)を順次加え、室温に昇温して１０分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(15ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)、水(10ml)、飽和食塩水(10ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝カルバミック アシド フェニルエステルを粗生成物として得た。この粗生成物をＮ、Ｎ－ジメチルホルムアミド(1.3ml)に溶解させ、室温にて、Ｎ－メチルモルホリン

(0.100ml)、４－アミノ－１－メチルピペリジン(101mg)を加え、１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(15ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)、水(10ml)、飽和食塩水(10ml)で順次洗浄し、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル:エタノール=9:1)により精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(1ml)－ヘキサン(2ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(67.6mg, 56.2%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.50-1.72 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.73 (2H, m), 3.72-3.85 (3H, m), 6.13 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.16 (1H, m), 7.27-7.46 (7H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0Hz), 9.44 (2H, m), 12.58 (1H, brs).

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

（実施例３１）　１－メチル－１－(１－メチルピペリジン－４－イル)－３－｛４－［４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝ウレア

３－［４－(４－アミノフェノキシ)ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－(１－メチルピペリジン－４－イル)ウレア(60mg)をエタノール(1ml)に攪拌下に溶解させた後、窒素雰囲気下、D-10-カンファースルホン酸(39.3mg)を加え５分間攪拌した。フェニルアセチルイソチオシアネート(トルエン溶液、1.82 M, 0.074ml)を加え、さらに１．５時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 ml)を加えて分配した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH,溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：５～酢酸エチル) により精製し、粗精製画分を濃縮した。得られた残渣をLC-MSにて精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣に

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH, 溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル:エタノール＝９：１）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル(0.3ml)-ヘキサン(0.1ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物（2.0mg, 2.2%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm):1.45-1.63 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.88-2.96 (5H, m), 3.75 (2H, s), 4.18 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.11 (2H, m), 7.18 (1H, brs), 7.32 (2H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.66-7.72 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.44 (1H, brs), 12.30 (1H, brs).
ESI-MS (m/z) ： 533 $[M+H]^+$.

（実施例３２）　４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸　{４－［３－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル}アミド

４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸　［４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ)ピリジン－２－イル]アミドをエタノール（3.0 mL）に溶解させ、ここに、（Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（75.5 mg）を加えて室温で１５分間攪拌した。ここにフェニルアセチルイソチオシアネート（45.5 mg）－トルエン（3.0 mL）溶液を加え、室温で２．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（50 ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 ml)で分配した。有機層を飽和食塩水（30 mL × 3）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シリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, ヘプタン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル～酢酸エチル)で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル(3 mL)、ヘキサン（3 mL）を順次加えて懸濁させた。固体をろ取、ろ物をジエチルエーテル(1 mL)で洗浄し、通気乾燥すること

により、無色粉末として表題化合物（17.8 mg, 18 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.28 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.79 (2H, m), 2.13 (1H, m), 2.47 (4H, m), 2.87 (2H, m), 3.83 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.03 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.24-7.38 (6H, m), 7.45 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.01 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.25 (1H, s), 11.88 (1H, brs), 12.23 (1H, brs).

ESI-MS (m/z)：577 $[M+H]^+$.

（実施例３３）　１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－｛４－［３－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝－１－メチルウレア

窒素雰囲気下、１－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］－３－フェニルアセチルチオウレア（69.4 mg）のテトラヒドロフラン（2.0 mL）溶液にトリエチルアミン（0.0488 mL）、クロロギ酸フェニル（0.0329 mL）を順次加え、室温で１０分間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。ここにＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1.0 mL）、Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－メチルプロパン－１，３－ジアミン（101 mg）を加え、室温で１０．５時間攪拌した。反応液を水（30 mL）と酢酸エチル（50 mL）で分配した。有機層を飽和食塩水（30 mL）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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH, ヘプタン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル(1 mL)、ヘキサン(1 mL)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物（15.8 mg, 15.9 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.06 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.77 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.65 (4H, q, J=7.2 Hz), 2.90 (3H, s), 3.39 (2H, m), 3.75 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.89 (2H, m), 7.31-7.45 (5H, m), 7.61 (1H, d, J=2.4

Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.27 (1H, m), 8.52 (1H, brs), 12.29 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 567 $[M+H]^+$.

（実施例３４）　３－｛４－［３－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

製造例１２４で合成した　３－［４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレアのテトラヒドロフラン溶液(20 mL)を乾固直前まで濃縮した後、エタノール (3.0 mL)を加えた。この溶液に、（Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸 (48.1 mg) を加え、室温で１５分間攪拌した。フェニルアセチルイソチオシアネート (29 mg)－トルエン (3.0 mL) 溶液を加え、さらに室温で２．５時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水(30 ml)を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) 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シリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, ヘプタン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１)で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(1 mL)、ヘキサン (5 mL) を加えて懸濁させた。１０分間静置した後、上清を除去し、残った溶媒を減圧留去した。得られた固体を減圧乾燥し、無色粉末として表題化合物 (20.5 mg, 34.2 %) を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.64-1.82 (4H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.88-2.93 (5H, m), 3.76 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.90-6.93 (2H, m), 7.17 (1H, brs), 7.31-7.33 (2H, m), 7.37-7.46 (3H, m), 7.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.31 (1H, m), 8.47 (1H, brs), 12.33 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 551 $[M+H]^+$, 573 $[M+Na]^+$.

（実施例３５）　３－［４－（３－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］－１，１－

ジメチルウレア

窒素雰囲気下、１－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］－３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレア（26 mg）のテトラヒドロフラン（2.0 mL）溶液にトリエチルアミン（0.0175 mL）、クロロギ酸フェニル（0.0118 mL）を順次加え、室温で１０分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1.0 mL）に溶解させ、トリエチルアミン（0.0873 mL），ジメチルアミン塩酸塩（25.6 mg）を加え、室温で２４時間攪拌した。反応液に水（30 mL）、酢酸エチル（50 mL）を加え、室温で４時間攪拌した後、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水（30 mL）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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH，ヘプタン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製し、粗精製画分を濃縮した。得られた残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた淡黄色固体（83.7 mg）を酢酸エチル（1 mL）－ヘキサン（3 mL）に懸濁させ、固体をろ取し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物（4.8 mg，15.8 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm) : 3.03 (6H, s), 3.72 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.92 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.08 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.54 (1H, brs), 11.29 (1H, s).

ESI-MS (m/z) (neg.) : 484 $[M-H]^-$.

（実施例３６）　４－｛４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－｛［４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

窒素雰囲気下、アセトニトリル（2.0ml）に２－フェニルアセチル　クロリド（

0.040ml）を溶解させた後、50℃にてチオシアン酸カリウム（60mg）を加え、同温で３時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去した後、残渣にトルエン（2.0ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（2.0ml）を加えて15分間攪拌した。トルエン層（0.7ml）を４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛［４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（27mg）と（Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（32mg）のエタノール（1.0ml）溶液に室温にて加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物（17.2mg, 44%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.45-1.60 (2H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.23 (1H, m), 2.50-2.65 (4H, m), 2.97 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.03 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.50 (6H, m), 7.64 (1H, d, J=2.4Hz), 7.68 (2H, d, J=8.8Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 8.50-8.70 (1H, br), 12.31 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 559 $[M+1]^+$

（実施例３７）　４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－［（４－オキソピペリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

２－アミノ－４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝ピリジン（100mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（2.5ml）に溶解させた。氷水浴冷却下にＮ－メチルモルホリン（0.080ml）、クロロギ酸フェニル（0.080ml）を滴下した後、室温に昇温して20分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をN，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2.5ml）に溶解させ、Ｎ－メチルモルホリン（0.2ml）、４－オキソピペリジン塩酸塩一水和物（272mg）を室温にて加えて 23 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物（83.1mg，63%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：2.40-2.60 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.76-3.83 (4H, m), 6.57 (1H, m), 7.20-7.45 (8H, m), 7.64 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6Hz), 8.48 (1H, s), 12.46 (1H, s).

（実施例３８）　２－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝ピリジン

４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－［(４－オキソピペリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（38mg）のジクロロメタン（2.0ml）溶液に、室温にてジメチルアミン塩酸塩（15mg）、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（40mg）を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝９５：５）により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物（22.8mg，57%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.40-1.55 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.28 (6H,

s), 2.34 (1H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.45 (8H, m), 7.63 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.51 (1H, br), 12.44 (1H, s).
ESI-MS (m/z): 551 $[M+1]^+$

（実施例３９）　２－｛[４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－イル]カルボニルアミノ｝－４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝ピリジン

４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－［(４－オキソピペリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（38mg）のジクロロメタン（2.0ml）溶液に、室温にてアゼチジン塩酸塩（17mg）、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（40mg）を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝95：５）により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物（31.9mg, 78%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.50-1.80 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.19 (1H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.80-3.95 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.45 (8H, m), 7.62 (1H, d, J=2.4Hz), 7.88 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 8.51 (1H, br), 12.44 (1H, s).
ESI-MS (m/z): 563 $[M+1]^+$

（実施例４０）　４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－｛[４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル]カルボニルアミノ｝ピリジン

２－アミノ－４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレ

イド]フェノキシ}ピリジン(66.6mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(2.0ml)に溶解させた。氷水浴冷却下にN－メチルモルホリン(0.0462ml)、クロロギ酸フェニル(0.0527ml)を順次滴下した後、室温に昇温して15分間攪拌した。溶媒留去して得られた残渣をN，N－ジメチルホルムアミド(2.0ml)に溶解させた後、4－(ピロリジン－1－イル)ピペリジン(136mg)を室温にて加えて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝95：5)により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(46.3mg, 48%)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.50-1.60 (2H, m), 1.75-1.85 (4H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.97 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.95-4.05 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.15-7.47 (8H, m), 7.63 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.47 (1H, brs), 12.43 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 577 $[M+1]^+$.

(実施例41)　3－{6－[2－フルオロ－4－(3－フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン－4－イル}－1－メチル－1－(1－メチルピペリジン－4－イル)ウレア

3－[6－(4－アミノ－2－フルオロフェノキシ)ピリミジン－4－イル]－1－メチル－1－(1－メチルピペリジン－4－イル)ウレア(50mg)をエタノール(1ml)に溶解させた後、D-10-カンファースルホン酸(62.3mg)を加え5分間攪拌した。ここにフェニルアセチルイソチオシアネート(トルエン溶液、0.355M, 0.565ml)を加え1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(30ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)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(20ml)、水

(20ml)、飽和食塩水(20ml)で順次洗浄し、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液；酢酸エチル) により精製した後、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(0.5ml)－ヘキサン(2.0ml)を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (12.4mg, 16.8%) を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.30-1.72 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.60-3.10 (5H, m), 3.74 (2H, s), 4.19 (1H, m), 7.00-7.60 (8H, m), 7.68 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2,11Hz), 8.34 (1H, s), 8.45 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

ESI-MS (m/z)：552 $[M+H]^+$.

（実施例４２）　１，１－ジメチル－３－｛４－［４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝ウレア

窒素雰囲気下、２－フェニルアセトアミド (149mg) を１，２－ジクロロエタン (10ml) に溶解させた後、オキザリル　クロリド (0.175ml) を加えて 110℃にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド (3.4ml) に溶解させた後、３－［４－(４－アミノフェノキシ)ピリジン－２－イル］－１，１－ジメチルウレア (100mg) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:3) により精製した。粗精製画分を減圧下に濃縮した後、残渣を酢酸エチルと１Ｎ塩酸で分配した。水層に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、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。溶媒留去して、粗生成物を再度、酢酸エチルと１Ｎ塩酸で分配した。水層に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を

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。溶媒留去して、粗生成物をさらに、酢酸エチルと１Ｎ塩酸で分配した。水層に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、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。溶媒留去して、粗生成物をもう一度、酢酸エチルと１Ｎ塩酸で分配した。水層に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、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。溶媒留去して得られた残渣に少量の酢酸エチルと少量のヘキサンを加え、結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（8.1mg, 5.1%）を淡黄色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：2.88 (6H, s), 3.73 (2H, brs), 6.56 (1H, m), 7.11 (2H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.45 (6H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=5.6Hz), 8.86 (1H, brs), 10.52 (1H, brs), 10.98 (1H, brs).

（実施例４３）　４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）ウレイド］フェノキシ｝－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

窒素雰囲気下、２－フェニルアセトアミド（128mg）を１，２－ジクロロエタン（10ml）に溶解させた後、オキザリル　クロリド（0.103ml）を加えて 120℃にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（3.2ml）に溶解させ、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（100mg）を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：３）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に酢酸エチル（2ml）－ヘキサン（10ml）を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（113mg, 75%）を白色結

晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.60 (1H, m), 7.20-7.50 (8H, m), 7.77 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.04 (1H, s).

（実施例４４）　２－［(ジメチルアミノ）カルボニルアミノ］－４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）ウレイド］フェノキシ｝ピリジン

窒素雰囲気下、２－フェニルアセトアミド（126mg）を１，２－ジクロロエタン（10ml）に溶解させた後、オキザリル　クロリド（0.101ml）を加えて 110℃にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N，N－ジメチルホルムアミド（3ml）に溶解させ、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(ジメチルアミノ）カルボニルアミノ］ピリジン（90mg）を加え、20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：３）により精製し、目的物画分を濃縮した。残渣に酢酸エチル（1.5ml）を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（36.3mg, 26%）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.01 (6H, s), 3.75 (2H, s), 6.53 (1H, m), 7.00-7.80 (10H, m), 8.04 (1H, m), 8.20 (1H, s), 10.61 (1H, s).

（実施例４５）　４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）ウレイド］フェノキシ｝－２－｛［４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

窒素雰囲気下、２－フェニルアセトアミド（203mg）を１，２－ジクロロエタン（20ml）に溶解させた後、オキザリル　クロリド（0.174ml）を加えて 120℃にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N，N－ジメチルホルムアミド（5ml）に溶解させ、４－（４－アミノ－２－フルオロフェ

ノキシ）－２－｛［４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（295mg）を加え、１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝98：２）により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、得られた褐色粉末状の残渣を酢酸エチル（10ml）に溶解し、１Ｎ塩酸（5ml）で抽出した。水層に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を滴下して中和した後、一晩攪拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄した後、60℃にて温風乾燥することにより、表題化合物（116mg, 28%）を淡桃色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.40-1.60 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.90-4.05 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.45 (8H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 10.57 (1H, s).

（実施例４６）　ピロリジン－１－カルボン酸　｛６－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝アミド

窒素雰囲気下、２－フェニルアセタミド(905 mg, 6.7 mmol）のジクロロエタン懸濁液（90 mL）にオキザリル　クロリド(1.75 mL, 20.1mmol）を加え、110℃で 12 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下に濃縮した。得られた残渣にヘキサン(13.4 ml)を加え、フェニルアセチルイソシアネートのヘキサン溶液を調整した。窒素雰囲気下、ピロリジン－１－カルボン酸　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（40 mg)のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1.0ml)溶液に上記フェニルアセチルイソシアネートのヘキサン溶液（上清 0.948 ml)を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（50ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体に酢酸エチル(1.0 ml)を加えて懸濁

させた。固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物（47.1 mg, 78.1 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm):1.83 (4H, m), 3.40 (4H, m), 3.73 (2H, s), 7.25-7.36 (7H, m), 7.44 (1H, s), 7.69 (1H, m), 8.37 (1H, dd, J=1.2 Hz), 9.38 (1H, s), 10.56 (1H, s), 11.01 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 479 $[M+H]^+$, 501 $[M+Na]^+$.

（実施例４７）　ピロリジン－１－カルボン酸　{４－［３－クロロ－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル} アミド

ピロリジン－１－カルボン酸　［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（20 mg）をN，N－ジメチルホルムアミド（1.0 mL）に溶解させ、フェニルアセチルイソシアネート　ヘキサン溶液(0.019 mL、製造例１）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。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。溶媒留去して得られた固体を酢酸エチル：メタノール＝１：１に懸濁させた後、固体をろ取し、ろ物をメタノールで洗浄後、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物（10 mg, 34 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.78 (4H, m), 3.36 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 7.26-7.35 (5H, m), 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.30 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.69 (1H, s), 11.04 (1H, s), 11.18 (1H, s).

（実施例４８）　モルホリン－４－カルボン酸　{４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル} アミド

モルホリン－４－カルボン酸　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（54 mg）のN，N－ジメチルホルムアミド（1.0 mL）溶液にフェニルアセチルイソシアネート　ヘキサン溶液（0.972 mL, 製造例１）を加え、室温で２５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（50 mL）と水（30 mL）で分配し

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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体を酢酸エチルに懸濁させた後、固体をろ取した。ろ物を酢酸エチルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物（9.5 mg, 12 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.27-7.40 (8H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8,13 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.28 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.05 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 516 $[M+Na]^+$.

（実施例４９）　１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝－１－メチルウレア

１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチルウレア（100 mg）のテトラヒドロフラン（2.0 mL）溶液にフェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液（3.4 mL, 製造例１）を加え、窒素雰囲気下，室温で３０分間攪拌した。フェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液（1.0 mL, 製造例１）を追加し、室温でさらに３０分間攪拌した。反応液を酢酸エチル－テトラヒドロフラン混合溶媒（１：１，200 mL）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15ml)で分配した。有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、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。粗精製画分を濃縮して得られた残渣を酢酸エチル（100 ml）に溶解させ、１Ｎ 水酸化ナトリウム水で洗浄し、有機層を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にジエチルエーテル（3ml）、ヘキサン（3ml）を加え、析出した固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより

、無色粉末として表題化合物(8.3 mg, 5.9 %) を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.97 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.67 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.52 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.28 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.27-7.40 (8H, m), 7.76 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.60 (1H, s), 11.04 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 551 $[M+H]^+$.

（実施例５０）　４－メチルピペラジン－１－カルボン酸　{４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル} アミド

４－メチルピペラジン－１－カルボン酸　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド (80 mg) のテトラヒドロフラン (2.3 mL) 溶液に、フェニルアセチルイソシアネート　ヘキサン溶液 (1.4 mL、製造例１) を加え、窒素雰囲気下、室温で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた粗体にジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (55.2 mg, 47 %) を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.16 (3H, s), 2.25 (4H, m), 3.40 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.27-7.40 (8H, m), 7.76 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.23 (1H, s), 10.60 (1H, s), 11.04 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 507 $[M+H]^+$

（実施例５１）　３－［６－（２－フルオロ－４－{３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド} フェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１，１－ジ

メチルウレア

窒素雰囲気下、２－(４－フルオロフェニル)アセトアミド（125mg）を１，２－ジクロロエタン（9ml）に溶解させた後、オキザリル　クロリド（0.10ml）を加えて１１０℃にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1ml）に溶解させ、３－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１，１－ジメチルウレア（90mg）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2ml）溶液を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、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＝１：３）により精製した。目的物画分を濃縮後、得られた残渣にジエチルエーテル(2ml)－ヘキサン(1ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物（72.4mg, 49.8%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.06 (6H, m), 3.72 (2H, s), 7.10 (2H, m), 7.16 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 8.34 (2H, brs), 10.58 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) (neg.): 469 $[M-H]^-$.

（実施例５２）　３－｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

窒素雰囲気下、３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア（50.0mg）をテトラヒドロフラン（2ml）に溶解させた後、フェニルアセチルイソシアネート　トルエン溶液(0.80ml、０．５Ｍトルエン溶液、製造例１)を加え、１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー（FUJI Silysia NH，溶出液；酢酸エチル:エタノール＝９：１）により精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(1ml)ーヘキサン(0.5ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（63.1mg, 88.1%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.40-1.62 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.84-2.94 (5H, m), 3.76 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.52 (1H, m), 7.08-7.19 (3H, m), 7.30 (2H, m), 7.34-7.46 (3H, m), 7.58-7.74 (3H, m), 8.04 (1H, d, J=6.0Hz), 10.57 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) ：535 $[M+H]^+$.

（実施例５３）　４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸　{４－［３－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル} アミド

ベンジル　２－［フルオロ－４－（２－{［４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル］アミノ} ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］カルバメート（165 mg）のテトラヒドロフラン（5.0 mL）溶液に１０％パラジウム炭素(32.9 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で２５時間攪拌した。水素を窒素に置換した後、テトラヒドロフラン（5.0 mL)、１０％パラジウム炭素（32.9 mg）を追加し、水素雰囲気下、室温でさらに２時間時間攪拌した。触媒をろ別し、少量（4mL）のテトラヒドロフランで触媒を洗浄した。　得られたろ液にフェニルアセチルイソシアネート（1.84 mL，ヘキサン溶液、製造例１）を加え、窒素雰囲気下、室温で１時間攪拌した。フェニルアセチルイソシアネート（1.84 mL，ヘキサン溶液、製造例１）を追加し、さらに１時間攪拌した。反応液に　酢酸エチル（50 ml)と飽和食塩水(30 ml)を加えて分配した。有機層を飽和食塩水（30 mL × 3）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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製し、目的物画分

を濃縮した。得られた淡赤色固体（94 mg）をジエチルエーテル(3 mL）に懸濁させた後、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄後、通気乾燥することにより、淡赤色粉末として表題化合物（75.4 mg, 43.5 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.28 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.58 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.02 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.26-7.39 (7H, m), 8.12 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.17 (1H, m), 9.21 (1H, s), 10.76 (1H, s), 11.17 (1H, s).

ESI-MS (m/z)：561 $[M+H]^+$.

（実施例５４）　３－｛４－［３－フルオロ－４－（3.－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝－１，１－ジメチルウレア

ベンジル　｛４－［２－（３，３－ジメチルウレイド）ピリジン－４－イルオキシ］－２－フルオロフェニル｝カルバメート（86.9 mg）のテトラヒドロフラン（5.0 mL）溶液に１０％パラジウム炭素（21.8 mg）を加え、水素雰囲気下室温で２５時間攪拌した。触媒をろ別し、触媒を少量のテトラヒドロフランで洗浄した。得られたろ液にフェニルアセチルイソシアネート（1.23 mL, ヘキサン溶液、製造例１）を加え、窒素雰囲気下、室温で１時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 ml）と水(30 ml)を加えて分配した。有機層を飽和食塩水（30 mL × 3）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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた単黄色固体（83.7 mg）に酢酸エチル（1 mL）－ジエチルエーテル（3 mL）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、無色粉末として目的物(48.0 mg, 51.9 %)を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：2.90 (6H, s), 3.75 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.22-7.46 (7H, m), 8.12 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.92 (1H, s), 10.76 (1H, s), 11.17 (1H, s).

ESI-MS (m/z)：474 $[M+Na]^+$.

（実施例５５）　Ｎ－（３－フルオロ－４－｛２－［(モルホリン－４－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）マロナミド

窒素雰囲気下、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(モルホリン－４７－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（106mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2ml）に溶解させ、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（189mg)、トリエチルアミン（0.134ml)、(１Ｈ—１，２，３－ベンゾトリアゾール—１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(424mg)を 50℃にて加え、同温で 1 時間 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：エタノール＝19：1）により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（5ml）－ヘキサン（5ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（116mg，70.6%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：3.37-3.41 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.52-3.60 (4H, m), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.17 (2H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8Hz), 7.83 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0Hz), 9.29 (1H, s), 10.27 (1H, brs), 10.52 (1H, brs).

（実施例５６）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－（３－フルオロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロナミド

窒素雰囲気下、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（47.8mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2ml）に溶解させ、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（

89.3mg)、トリエチルアミン (0.063ml)、(1H—1, 2, 3—ベンゾトリアゾール—1—イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(200mg)を 50℃にて加え、同温で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル〜酢酸エチル:エタノール=95:5) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル—ヘキサン (1:1) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (28.7mg, 38.4%) を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.92 (4H, m), 3.39 (4H, m), 3.47 (2H, m), 6.74 (1H, d, J=2, 6.0 Hz), 6.90 (2H, m), 7.07 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.51 (2H, m), 7.56 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=10.8Hz), 8.09 (1H, d, J=6.0Hz), 9.62 (1H, s), 10.08 (1H, brs).

(実施例57) N—(3—フルオロ—4—{2—[(ピロリジン—1—カルボニル) アミノ] ピリジン—4—イルオキシ} フェニル) —N'—(2, 4—ジフルオロフェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、4—(4—アミノ—2—フルオロフェノキシ) —2—[(ピロリジン—1—イル) カルボニルアミノ] ピリジン (50mg) をN, N—ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N—(2, 4—ジフルオロフェニル) マロニック アシド (51.0mg)、トリエチルアミン (0.033ml)、(1H—1, 2, 3—ベンゾトリアゾール—1—イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(105mg)を 50℃にて加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー(

FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:3）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル－ヘキサン（3:1）を加えて懸濁させた後、固体をろ取した。得られた固体をさらに酢酸エチル（1ml）に懸濁させた後、ろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（12.5mg, 15.4%）を淡褐色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.31 (4H, m), 3.59 (2H, m), 6.61 (1H, d, J=5.6Hz), 7.09 (1H, m), 7.20-7.45 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=12.8Hz), 7.94 (1H, dd, J=8.0, 15.2Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 10.06 (1H, m), 10.53 (1H, m).

（実施例５８）　Ｎ－（２－フルオロフェニル）－Ｎ’－（３－フルオロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロナミド

窒素雰囲気下、Ｎ－（３－フルオロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロニック アシド（20.0mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1ml）に溶解させ、室温にて２－フルオロフェニルアミン（0.010ml)、トリエチルアミン（0.014ml)、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(44mg)を加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：５～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル（1ml）－ヘキサン（1ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（15.3mg, 62.1%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.26-3.44 (4H, m), 3.61 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.10-7.23 (2H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.35

(1H, d, J=8.8Hz), 7.39 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J=2.0Hz), 7.82 (1H, dd, J=2.4, 12.8Hz), 7.99 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 10.05 (1H, brs), 10.51 (1H, brs).

(実施例５９)　Ｎ－(２，６－ジフルオロフェニル)－Ｎ'－(３－フルオロ－４－{２－[(ピロリジン－１－カルボニル)アミノ]ピリジン－４－イルオキシ}フェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、Ｎ－(３－フルオロ－４－{２－[(ピロリジン－１－カルボニル)アミノ]ピリジン－４－イルオキシ}フェニル)マロニック アシド(20.0mg)をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解させ、室温にて２，６－ジフルオロアニリン(0.010ml)、トリエチルアミン(0.014ml)、(１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(44mg)を加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:5～酢酸エチル)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル(1ml)－ヘキサン(1ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(11.4mg, 44.7%)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.26-3.42 (4H, m), 3.56 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.18 (2H, m), 7.25-7.44 (3H, m), 7.47 (1H, d, J=2.4Hz), 7.83 (1H, dd, J=2.4, 13.2 Hz), 8.10 (1H, d, J=6.0Hz), 8.70 (1H, m), 9.96 (1H, brs), 10.52 (1H, brs).

(実施例６０)　Ｎ－(２－メトキシフェニル)－Ｎ'－(３－フルオロ－４－{２－[(ピロリジン－１－カルボニル)アミノ]ピリジン－４－イルオキシ}フェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、Ｎ－(３－フルオロ－４－{２－[(ピロリジン－１－カルボニル

）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロニック アシド（20.0mg）をN，N－ジメチルホルムアミド（1ml）に溶解させ、室温にて２－メトキシフェニルアミン（0.011ml）、トリエチルアミン（0.014ml）、（１H－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(44mg)を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:5～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル（1ml）－ヘキサン（1ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（15.0mg，59.1%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.95 (4H, m), 3.44 (4H, m), 3.55 (2H, brs), 3.90 (3H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.90 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 6.99 (1H, m), 7.01 (1H, brs), 7.05-7.18 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=2.4Hz), 7.75 (1H, dd, J=2.8, 12Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0Hz), 8.31 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.54 (1H, brs), 9.64 (1H, brs).

（実施例６１） Ｎ－シクロヘプチル－Ｎ’－（３－フルオロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロナミド

窒素雰囲気下、Ｎ－（３－フルオロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロニック アシド（20.8mg）をN，N－ジメチルホルムアミド（1ml）に溶解させ、室温にてシクロヘプチルアミン（0.010ml）、トリエチルアミン（0.014ml）、（１H－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(46mg)を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩

化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:5～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル（1ml）－ヘキサン（1ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（19.7mg, 76.6%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.40-1.74 (10H, m), 1.95 (6H, m), 3.28 (2H, s), 3.44 (4H, m), 3.99 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.03 (1H, brs), 7.12 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=2.4Hz), 7.73 (1H, dd, J=2.4, 12Hz), 8.03 (1H, d, J=6.0Hz), 9.85 (1H, brs).

（実施例６２）　Ｎ－（２－クロロ－４－｛２－［(モルホリン－４－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）マロナミド

窒素雰囲気下、モルホリン－４－カルボキシリック アシド［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（93.2mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2ml）に溶解させ、50℃にてＮ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（105mg)、トリエチルアミン（0.074ml)、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(236mg)を加え、同温で１時間攪拌した。反応液にＮ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（52.6mg)、トリエチルアミン（0.027ml)、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(118mg)を追加し、さらに２時間45分攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、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

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：3）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にヘキサン（20ml）－酢酸エチル（2ml）を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（77.1mg, 54.7%）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.36-3.44 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.61 (2H, m), 6.63 (1H, m), 7.17 (3H, m), 7.41 (2H, m), 7.62 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.14 (1H, m), 9.31 (1H, brs), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

（実施例６３）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－［２－クロロ－４－（２－｛［４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル］アミノ｝ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］マロナミド

窒素雰囲気下、４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリックアシド［４－(４－アミノ－３－クロロフェノキシ)ピリジン－２－イル］アミド（129mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2ml）に溶解させ、50℃にてＮ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（183mg)、トリエチルアミン（0.130ml）、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(411mg)を加え、5 時間 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、2 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、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：エタノール＝49:1）により精製した。粗精製画分を濃縮して得られた残渣をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：エタノール＝19：1）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（64.7mg, 35.1%）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.09 (2H, t, J=7Hz), 1.20-1.35 (2H, m), 1.65

(4H, m), 1.78 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.61 (2H, brs), 3.97 (2H, m), 6.32 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.10-7.25 (3H, m), 7.41 (2H, m), 7.63 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 9.21 (1H, s), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

（実施例６４）　Ｎ－（２－クロロ－４－｛２－［(アゼチジン－１－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）マロナミド

窒素雰囲気下、アゼチジン－１－カルボキシリック アシド ［４－(４－アミノ－３－クロロフェノキシ)ピリジン－２－イル］アミド（100mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2ml）に溶解させ、５０℃にてＮ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（186mg)、トリエチルアミン（0.131ml)、(１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(417mg)を加え、同温で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、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にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（128mg, 81.7%）を淡褐色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.08-2.20 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.94 (4H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4 , 6.0Hz), 7.14-7.25 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1H, d, J=2.4Hz), 7.63 (2H, m), 8.00 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0Hz), 9.10 (1H, brs), 10.05 (1H, brs), 10.30 (1H, brs).

（実施例６５）　Ｎ－（２－クロロ－４－｛２－［(ピペリジン－１－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）マロナミド

窒素雰囲気下、ピペリジン－１－カルボキシリック アシド ［４－(４－アミノ－

３－クロロフェノキシ)ピリジン－２－イル］アミド（100mg）をN，N－ジメチルホルムアミド（2ml）に溶解させ、５０℃にてN－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（171mg)、トリエチルアミン（0.121ml)、(１H－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(383mg)を加え、同温で1時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと１N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、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：エタノール＝４９：１）により精製した。粗精製画分を濃縮して得られた残渣をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：エタノール＝49：1）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル（5ml）－ヘキサン（5ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物[1]（123mg，81.3%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：0.86 (2H, m), 1.24 (2H, m), 1.45 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.61 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.14-7.25 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2Hz), 7.99 (1H, d, J=9.2Hz), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 9.16 (1H, s), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

（実施例６６）　N－（２－クロロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－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）マロナミド

窒素雰囲気下、ピロリジン－１－カルボキシリック アシド ［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（79.6mg）をN，N－ジメチルホルムアミド（1.5ml）に溶解させ、50℃にてN－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（142mg)、トリエチルアミン（0.100ml)、(１H—１，２，３－ベンゾトリアゾール—１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム

ヘキサフルオロホスフェート(318mg)を加え、同温で2時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、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）により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（5ml）－ヘキサン（5ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（94.5mg, 76.9%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 3.27-3.42 (4H, m), 3.61 (2H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.15-7.25 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1H, d, J=2.4Hz), 7.63 (2H, dd, J=4.8, 8.8Hz), 8.00 (1H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.72 (1H, s), 10.05 (1H, s), 10.31 (1H, brs).

（実施例６７）　Ｎ－（３－クロロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－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)マロナミド

窒素雰囲気下、４－（４－アミノ－２－クロロフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（99mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2ml）に溶解させ、50℃にてＮ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（176mg)、トリエチルアミン（0.124ml)、(１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(394mg)を加え、同温にて30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：エタノール＝95:5）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。

固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（102.9mg, 67.7%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.65 (4H, m), 3.32-3.44 (4H, m), 3.46 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.92 (2H, m), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40-7.57 (4H, m), 7.74 (1H, d, J=2.4Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 9.41 (1H, brs), 9.92 (1H, brs).

（実施例６８）　Ｎ－（３－クロロ－４－｛２－［(モルホリン－４－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）マロナミド

窒素雰囲気下、４－（４－アミノ－２－クロロフェノキシ）－２－［(モルホリン－４－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（119mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2ml）に溶解させ、50℃にてＮ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（202mg)、トリエチルアミン（0.143ml)、(１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(452mg)を加え、同温で30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：エタノール＝19:1）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン（1:1）を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（106.1mg, 58.9%）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.39 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.55 (4H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.17 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.63 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=2.4Hz), 8.12 (1H, d, J=6.0Hz), 9.27 (1H, s), 10.27 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

（実施例６９）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－（４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロナミド

窒素雰囲気下、４－（４－アミノフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（30mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1ml）に溶解させ、５０℃にてＮ－（４－フルオロフェニル）マロニック アシド（59.5mg）、トリエチルアミン（0.042ml)、（１Ｈ—１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(134mg)を加え、同温で30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：５～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル（2ml）－ヘキサン（2ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(40.4mg, 83.4%）を淡褐色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.80 (4H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.48 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.15 (4H, m), 7.46 (1H, d, J=2.0Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8Hz), 7.69 (2H, d, J=9.2Hz), 8.09 (1H, s), 8.65 (1H, s), 10.25 (1H, m), 10.31 (1H, s).

（実施例７０）　Ｎ－｛４－［２－（３，３－ジメチルウレイド）ピリジン－４－イルオキシ］フェニル｝－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

窒素雰囲気下、１－［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］－３，３－ジメチルウレア（30mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1ml）に溶解させ、50℃にてＮ－(４－フルオロフェニル)マロニック アシド（65.1mg)、トリエチルアミン（0.046ml)、（１Ｈ—１，２，３－ベンゾトリアゾール—１－イルオキシ)

［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(146mg)を加え、同温にて1時間30分攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:5～1:8）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル（2ml）－ヘキサン（2ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（43.4mg, 87.4%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.89 (6H, s), 3.48 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.8, 6.0Hz), 7.15 (4H, m), 7.37 (1H, d, J=2.0Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2Hz), 7.69 (2H, d, J=9.2Hz), 8.09 (1H, d, J=6.0Hz), 8.85 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.31 (1H, s).

（実施例７１）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－（４－｛２－［(モルホリン－４－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロナミド

窒素雰囲気下、４－（４－アミノフェノキシ）－２－［(モルホリン－４－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（30mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1ml）に溶解させ、室温にてＮ－(４－フルオロフェニル)マロニック アシド（30.0mg)、トリエチルアミン（0.027ml)、(１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(85mg)を加え一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:3～酢酸エチル）により精製後、

目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル（1ml）－ヘキサン（1ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(45.9mg, 97.5%）を淡褐色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.55 (4H, m), 6.58 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.08-7.24 (4H, m), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58-7.66 (2H, m), 7.70 (2H, d, J=2.4Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0Hz), 9.23 (1H, brs), 10.25 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

（実施例７２）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－［３－フルオロ－４－（２－｛［４－（ピロリジン－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］マロナミド

窒素雰囲気下、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－｛［４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン(78.6mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2ml）に溶解させ、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（77.6mg)、トリエチルアミン（0.055ml)、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(174mg)を室温にて加え、２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９５：５～９：１）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチル／ヘキサン（１／５）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（33.3mg, 29%）を淡桃色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.90-4.05 (2H, m), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16 (2H, m), 7.30-7.40

(3H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.82 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 9.19 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.51 (1H, s).

（実施例７３）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）カルボニルアミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝－３－フルオロフェニル）マロナミド

窒素雰囲気下、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(ジメチルアミノ）カルボニルアミノ］ピリジン（22mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1ml）に溶解させ、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（45mg)、トリエチルアミン（0.032ml)、（１Ｈ—１，２，３－ベンゾトリアゾール—１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(100mg)を室温にて加え、50℃で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９：１）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル／ヘキサン（１／２）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（29mg, 82%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.00 (6H, s), 3.47 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.96-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=2.4Hz), 7.67 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz), 9.03 (1H, s), 9.53 (1H, s).

（実施例７４）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－［４－（２－アセチルアミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］マロナミド

Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］マロナミド（20.6mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（0.5ml）に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン（0.043ml)、塩化

アセチル（0.011ml）を室温にて滴下して一晩攪拌した。反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（1.5ml）を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表題化合物（9.3mg, 41%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：2.17 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=5.6Hz), 8.24 (1H, m), 8.35 (1H, m), 9.04 (1H, brs), 9.22 (1H, brs).

（実施例７５）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－［４－（２－プロピオニルアミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］マロナミド

Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］マロナミド（20.2mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（0.5ml）に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン（0.042ml）、塩化プロピオニル（0.013ml）を室温にて滴下して一晩攪拌した。反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（1.5ml）を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物（9.0mg, 39%）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.21 (3H, t, J=7.6Hz), 2.40 (2H, q, J=7.6Hz), 3.58 (2H, s), 6.62 (1H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.00-8.20 (2H, m), 8.25 (1H, m), 8.90 (1H, brs), 9.11 (1H, brs).

（実施例７６）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－［４－（２－イソブチリルアミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］マロナミド

Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオ

キシ）－２－フルオロフェニル］マロナミド（20.1mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（0.5ml）に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン（0.040ml）、塩化イソブチリル（0.008ml）を室温にて滴下して１時間攪拌した。反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（1.0ml）を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物（11.7mg，49%）を淡褐色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.21 (3H, d, J=6.8Hz), 1.23 (3H, d, J=6.8Hz), 2.53 (1H, m), 3.60 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J=2.0, 3.2Hz), 6.89-6.92 (2H, m), 7.00-7.04 (2H, m), 7.40-7.60 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.00-8.20 (2H, m), 8.25 (1H, m), 9.07 (1H, brs), 9.23 (1H, brs).

（実施例７７）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－｛４－［２－（シクロプロパンカルボニルアミノ）ピリジン－４－イルオキシ］－２－フルオロフェニル｝マロナミド

Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］マロナミド（21.3mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（0.5ml）に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン（0.030ml）、シクロプロパンカルボニル　クロリド（0.010ml）を室温にて滴下して１時間攪拌した。反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（1.0ml）とメタノール（1.0ml）を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表題化合物（9.6mg，39%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：0.80-1.60 (5H, m), 3.56 (2H, s), 6.61 (1H, m), 6.93-7.08 (4H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.12-8.17 (2H, m), 8.28 (1H, m), 8.57 (1H, m), 8.79 (1H, m).

（実施例７８）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－｛２－フルオロ－４－［（｛［４－（ピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝アミノ）ピリジル－４－イルオキシ］フェニル｝マロナミド

Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］マロナミド（17.0mg）をテトラヒドロフラン（1.0ml）に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン（0.015ml）、クロロギ酸フェニル（0.013ml）を室温にて滴下して30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（0.5ml）に溶解させた後、室温にて４－（ピペリジン－１－イル）ピペリジン（80mg）を加えて23時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチル（2.5ml）を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物（10.4mg，41%）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.20-3.50 (17H, m), 3.59 (2H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 6.64 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=8.8Hz), 7.15-7.27 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.50-7.70 (2H, m), 8.03 (1H, m), 8.15 (1H, m), 9.39 (1H, brs), 10.13 (1H, brs), 10.32 (1H, brs).

（実施例７９）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－｛４－［２－（シクロプロパンカルボニルアミノ）ピリジン－４－イルオキシ］－３－フルオロフェニル｝マロナミド

Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－３－フルオロフェニル］マロナミド（34mg）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（0.5ml）に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン（0.047ml）、塩化シクロプロパンカルボニル（0.016ml）を室温にて滴下して１時間攪拌した。反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（1.5ml）とメタノール（1.0ml）を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し

、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表題化合物（21.1mg, 53%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：0.80-1.60 (5H, m), 3.52 (2H, s), 6.64 (1H, m), 7.01-7.26 (4H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 8.12 (1H, d, J=5.6Hz), 8.22 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.30 (1H, s).

（実施例８０）　Ｎ－（２－フルオロ－４－｛２－［(モルホリン－４－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）マロナミド

モルホリン－４－カルボン酸　［４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（48 mg）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（3.0 mL）溶液にＮ－(４－フルオロフェニル)マロニック　アシド（48 mg)、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（96 mg）を加え、５０℃で２．５時間、ついで室温５６時間攪拌した。ここにＮ－(４－フルオロフェニル)マロニック　アシッド（48 mg)、（１Ｈ—１，２，３－ベンゾトリアゾール—１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(96 mg）を加え、５０℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、さらに３．３時間攪拌した。Ｎ－(４－フルオロフェニル)マロニック　アシド（48 mg)、（１Ｈ—１，２，３－ベンゾトリアゾール—１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(96 mg）を追加した後、５０℃で２．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（100 ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 ml)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。溶媒留去し、残渣をＬＣ－ＭＳにて精製し、目的物画分を濃縮した。濃縮後の残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃

縮した。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた後、ろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物（15 mg, 21 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm):3.37 (2H, s), 3.40 (4H, m), 3.56 (4H, m), 6.63 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.01 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.03 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.29 (1H, s), 10.11 (1H, s), 10.27 (1H, s).

（実施例８１）　Ｎ－（２－フルオロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－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）マロナミド

Ｎ－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］－Ｎ’－(４－フルオロフェニル)マロナミド（30 mg)のテトラヒドロフラン（2.4 mL)溶液にトリエチルアミン（0.021 mL)を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル(0.0189 mL）を滴下し、20 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1.2 mL）懸濁液に，氷水浴冷却下にピロリジン(0.0251 mL）を加え、室温まで昇温して１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50 ml)と１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（30 ml)で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン:酢酸エチル＝１：２～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た。得られた残渣をさらにシリカゲルろ過(FUJI Silysia NH）に付した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣にヘキサン(3 ml)，ジエチルエーテル(1 ml),エタノール（１滴）を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより、淡赤色粉末として表題化合物（12.3 mg, 33.0 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 3.33 (4H, m), 3.58 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 7.00 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.50

(1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (2H, m), 8.03 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.71 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.25 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 496 $[M+H]^+$.

（実施例８２） Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－［２－フルオロ－４－（２－{［４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル］アミノ}ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］マロナミド

Ｎ－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド（20 mg）のテトラヒドロフラン（1.6 mL）溶液にトリエチルアミン（0.014 mL）を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル（0.0126 mL）を滴下し、３０分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（0.8 mL）、４－（１－ピロリジニル）ピペリジン（31 mg）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（50 ml）と１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（30 ml）に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH, ヘキサン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体をヘキサン（3 ml），ジエチルエーテル（1 ml）に懸濁させた後、ろ取し、淡黄色粉末として表題化合物（5.0 mg, 17 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.26 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.79 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=1.6, 6.0 Hz), 7.01 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.03 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.02 (1H, s), 10.11 (1H, s), 10.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 579 $[M+H]^+$.

（実施例８３） Ｎ－（４－{２－［３－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－メチルウレイド］ピリジン－４－イルオキシ}フェニル）－Ｎ’－（４－フルオロ

フェニル）マロナミド

Ｎ－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド（35 mg）のテトラヒドロフラン（2.8 mL）溶液にトリエチルアミン（0.025 mL）を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル（0.022 mL）を滴下し、３０分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1.4 mL）懸濁液に、氷水浴冷却下にＮ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－メチルプロパン－１，３－ジアミン（54.3 mg）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50 ml)と１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液(30 ml)で分配した。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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH，溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル）で精製した。粗精製画分を濃縮し、残渣をさらにＬＣ－ＭＳにて精製した後、目的物画分を濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより淡褐色粉末として表題化合物（4.1 mg，8.2 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.00 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.70 (2H, m), 2.35-2.70 (6H, m), 2.83 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.58 (2H, s), 6.57 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=2.6, 11.4 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.03 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.09 (1H, s), 10.25 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 569 $[M+H]^+$.

（実施例８４）　Ｎ－｛４－［２－（３，３－ジメチルウレイド）ピリジン－４－イルオキシ］－２－フルオロフェニル｝－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

Ｎ－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］－Ｎ’－(４－フルオロフェニル)マロナミド（35 mg)のテトラヒドロフラン（2.8 mL)

溶液にトリエチルアミン（0.0245 mL）を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル（0.0221 mL）を滴下し、３０分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣のN，N－ジメチルホルムアミド（1.4 mL）懸濁液にジメチルアミン（0.175 mL，２．０Mテトラヒドロフラン溶液）を加え、室温で５時間攪拌した。ジエチルアミン塩酸塩（35.8 mg）、トリエチルアミン（0.2 mL）を追加し、さらに室温で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50 mL)と１N水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)で分配した。有機層を１N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルろ過(FUJI Silysia NH)に付した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮して得られた固体をエタノール（0.5 ml）－ジエチルエーテル（2.5 ml）に懸濁させた後、ろ取し、通気乾燥することにより、淡赤色固体として表題化合物（12.4 mg，30％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：2.89 (6H, s), 3.58 (2H, s), 6.61 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.63 (2H, m), 8.03 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.92 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.26 (1H, s). ESI-MS (m/z) (neg). ：468 $[M-H]^-$.

（実施例８５）　N－（４－フルオロフェニル）－N’－［２－メチル－４－（２－{[(４－ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル］アミノ}ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］マロナミド

N－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－N’－（４－フルオロフェニル）マロナミド（60 mg）のテトラヒドロフラン(6 ml)－N，N－ジメチルホルムアミド(0.090 ml)溶液にトリエチルアミン（0.042 mL）を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル（0.0378 mL）を加え、２０分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣のN，N－ジメチルホルムアミド

(2.4 mL) 懸濁液に４－（１－ピロリジニル）ピペリジン（93 mg）を加え、室温で５時間攪拌した。　反応混合物を酢酸エチル(50 ml)と１Ｎ 水酸化ナトリウム水溶液（30 ml)で分配した。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。これをシリカゲルろ過（FUJI Silysia NH）し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣にエタノール(0.5 ml)を加えた後、酢酸エチル(1 ml)－ジエチルエーテル(5 ml)を加えて懸濁させ、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物（62.4 mg, 71.4 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.22-1.54 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.13 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.47 (4H, m), 2,86 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.16 (1H, s), 9.64 (1H, s), 10.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z) ：575 $[M+H]^+$.

（実施例８６）　Ｎ－｛４－［２－（３，３－ジメチルウレイド）ピリジン－４－イルオキシ］－２－メチルフェニル｝－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

Ｎ－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド(60 mg)のテトラヒドロフラン(6 ml)-Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド(0.090 ml)溶液にトリエチルアミン(0.042 mL)を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル(0.038 mL) を加え、２０分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド(2.4 mL)懸濁液にジエチルアミン塩酸塩(61 mg)、トリエチルアミン(0.106 mL)を加え、室温で７時間２０分攪拌した。反応溶液を酢酸エチル(50 ml)と１Ｎ 水酸化ナトリウム水溶液(30 ml)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体をエタノール(0.5 ml)－ジエチルエーテル(5

ml)に懸濁させた。固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物(52.7 mg, 75 %)を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.52 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.05 (1H, s), 7.17 (2H, dd, J=8.4, 8.4 Hz), 7.39 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5,2, 8.4 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.87 (1H, s), 9.65 (1H, s), 10.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 466 $[M+H]^+$.

（実施例８７）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－（２－メチル－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロナミド

ピロリジン－１－カルボン酸　［４－（４－アミノ－３－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（100 mg）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2.0 mL）溶液に、室温にてＮ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（189 mg），トリエチルアミン（0.5 mL），（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(425 mg) を加え、５０℃で５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（60 mL)と水（60 mL)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体を酢酸エチルに懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物（70 mg, 45 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 2.26 (3H, s), 3.35 (4H, m), 3.52 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.17 (2H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5.3, 9.0 Hz), 8.09 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.65

(1H, s), 9.64 (1H, s), 10.26 (1H, s).

（実施例８８）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－（２－メチル－４－｛２－［(モルホリン－４－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロナミド

モルホリン－４－カルボン酸　［４－（４－アミノ－３－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（100 mg）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2.0 mL）溶液に、室温にてＮ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（180 mg），トリエチルアミン（0.5 mL），（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(404 mg）を加え、５０℃で５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（60 mL）と水（60 mL）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去した後、析出した結晶を酢酸エチルに懸濁させ、ろ別した。ろ液を再度濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物（13 mg, 8.4 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 3.40 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.55 (4H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.24 (1H, s), 9.64 (1H, s), 10.26 (1H, s).

（実施例８９）　Ｎ－（３－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）－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

窒素雰囲気下、３－［４－(４－アミノ－２－フルオロフェノキシ)ピリジン－２－

イル]－1－メチル－1－(1－メチルピペリジン－4－イル)ウレア (30.0mg) をN，N－ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にてN－(4－フルオロフェニル)マロニック アシド (31.7mg)、トリエチルアミン (0.022ml)、(1H－1，2，3－ベンゾトリアゾール－1－イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(71mg)を加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、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。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液；酢酸エチル:エタノール＝9：1) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (15.0mg, 33.8%) を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.50-1.68 (2H, t, J=7Hz), 1.74 (2H, m), 1.96 (2H, t, J=11.6Hz), 2.23 (3H, s), 2.86 (5H, m), 3.49 (2H, m), 4.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.02 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=8.8Hz), 7.24-7.36 (1H, m), 7.48-7.62 (3H, m), 7.68 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz), 8.89 (1H, brs), 9.42 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 553 $[M+H]^+$.

(実施例90) N－(4－フルオロフェニル)－N'－(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) マロナミド

3－[4－(4－アミノフェノキシ)ピリジン－2－イル]－1－メチル－1－(1－メチルピペリジン－4－イル)ウレア(20mg)をN，N－ジメチルホルムアミド (1ml)に溶解させ、室温にてN－(4－フルオロフェニル)マロニック アシド(22.3mg)、トリエチルアミン (0.016ml)、(1H－1，2，3－ベンゾトリアゾール－1－イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(49.8mg)を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液(10ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)、水(10ml)、飽和食塩水(10ml)で順次洗浄し、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH, 溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル:エタノール＝９：１）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル(2ml)－ヘキサン(2ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（21.3mg, 70.8%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.50-1.68 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.99 (2H, t, J=12Hz), 2.25 (3H, s), 2.87 (5H, m), 3.48 (2H, s), 4.09 (1H, m), 6.58 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.02 (2H, m), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 7.20 (1H, brs), 7.53 (2H, m), 7.56-7.68 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=6.0Hz), 8.87-9.12 (2H, m).

ESI-MS (m/z) : 557 $[M+Na]^+$.

（実施例９１）　Ｎ－（２－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）－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

窒素雰囲気下、３－［４－(４－アミノ－３－フルオロフェノキシ)ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－(１－メチルピペリジン－４－イル)ウレア（40.5mg）－テトラヒドロフラン(20 mL)溶液（製造例１２４）にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2ml）を加えた後、テトラヒドロフランを減圧下に留去した。濃縮された溶液に室温でＮ－(４－フルオロフェニル)マロニック アシド(42.6mg)、トリエチルアミン（0.030ml)、(１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(95.5mg)を加え、１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和塩化アンモニウム水溶液(15ml)で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(15ml)、水(15ml)、飽和食塩水(15ml)で順次洗浄し、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シリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI Silysia NH, 溶出液；酢酸

エチル～酢酸エチル:エタノール＝９５：５）により精製した。目的物画分を濃縮後、得られた残渣にジエチルエーテル（1ml）とヘキサン(2ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（29.1mg, 48.8%）を淡緑黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.48-1.71 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.80-3.00 (5H, m), 3.55 (2H, m), 4.16 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.92 (2H, d, J=8.8Hz), 7.05 (2H, m), 7.21 (1H, brs), 7.53 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=2.4Hz), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz), 8.26 (1H, m), 8.63 (1H, brs), 8.80 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 553 $[M+H]^+$.

（実施例９２）　Ｎ－（２－フルオロ－４－｛２－［(４－メチル－［１，４］ジアゼパン－１－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）マロナミド

Ｎ－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］－Ｎ’－(４－フルオロフェニル)マロナミド（17.6 mg）のテトラヒドロフラン（2.0 mL）溶液にトリエチルアミン（0.0154 mL）を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル（0.00833 mL）を滴下し、１０分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1.0 mL)、１－メチルホモピペラジン（0.0193 mL）を加え、室温で８時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（50 ml）と水（30 ml)で分配した。有機層を飽和食塩水（30 mL × 3）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固体をヘキサン：ジエチルエーテル＝１：１（3.0 mL）に懸濁させた後、ろ取した。ろ物を通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物（10.2 mg, 42.8 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.25 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.45 (2H, m), 3.51 (4H, m), 3.58 (2H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.02 (1H, m), 7.17 (2H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.4, 8.0 Hz), 7.48 (1H,

d, J=2.4 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.0, 9.0 Hz), 8.04 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.82 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.26 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 539 $[M+H]^+$.

（実施例９３）　Ｎ－［２－フルオロ－４－（２－｛３－メチル－３－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］ウレイド｝ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

Ｎ－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド（17.6 mg）のテトラヒドロフラン（2.0 mL）溶液にトリエチルアミン（0.0154 mL）を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル（0.00833 mL）を滴下し、１０分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（1.0 mL）、メチル－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］アミン（67.1 mg）を加え、室温で３時間攪拌した。メチル－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］アミン(34.5 mg) を追加し、室温でさらに３時間攪拌した。さらにメチル－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］アミン（34.5 mg）を追加し、室温で２．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（50 ml)と水（30 ml)で分配した。有機層を飽和食塩水（30 mL × 3）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シリカゲルカラム（FUJI Silysia NH, 溶出液；酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１)で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル（0.5 mL)、ヘキサン(2.5 mL)を加えて懸濁させた。固体が沈殿した後、上清を除去し、残った溶媒を減圧下に留去した。残渣を減圧乾燥することにより、無色粉末として表題化合物（46.7 mg, 12.4 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.68 (2H, m), 2.11-2.60 (11H, m), 2.81 (3H, s), 3.31 (4H, m), 3.58 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.01 (1H, m), 7.17 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7,24 (1H, dd, J=2.8, 7.6 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.63 (2H, dd, J=4.8, 8.8 Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6

Hz), 9.47 (1H, brs), 10.10 (1H, s), 10.26 (1H, s).

H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.78 (2H, m), 2.26-2.78 (11H, m), 2.89 (3H, s), 3.38 (4H, m), 3.55 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.2, 5.6 Hz), 6.88 (2H, m), 7.01 (2H, m), 7.51-7.57 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.20 (1H, m), 9.07 (1H, s), 9.13 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 596 $[M+H]^+$.

以下に記載された実施例は、実施例１～９３に記載された方法に準じて合成された。

（実施例９４）　ピロリジン－１－カルボチオイック アシド {４－［３－クロロ－４－(３－フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ］ピリジン－２－イル} アミド

２－フェニルアセチル　クロリド (0.067ml)、チオシアン酸カリウム (99.1mg)、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル) チオカルボニルアミノ］ピリジン (99.6mg) より表題化合物 (15.7mg, 14.6%) を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.05 (4H, m), 3.40-4.10 (6H, m), 6.62 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.20-7.50 (6H, m), 7.72 (1H, m), 8.11 (1H, m), 8.36 (2H, dd, J=9.2Hz), 8.55 (1H, m), 12.42 (1H, s).

（実施例９５）　４－{３－クロロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ} －２－［(ピロリジン－１－イル) カルボニルアミノ］ピリジン

２－フェニルアセチル　クロリド (0.2ml)、チオシアン酸カリウム (292mg)、４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル) カルボニルアミノ］ピリジン (166mg) より、表題化合物 (88.8mg, 35%) を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.82

(2H, s), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.18 (1H, m), 7.20-7.40 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=3.2Hz), 7.53 (1H, d, J=2.0Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.74 (1H, s), 11.88 (1H, s), 12.36 (1H, s).

（実施例９６）　４－｛３－クロロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－［(モルホリン－４－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

２－フェニルアセチル　クロリド（125mg)、チオシアン酸カリウム（157mg)、４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）－２－［(モルホリン－４－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（56.2mg）より、表題化合物（34.3mg, 41%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.30-3.40 (4H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.84 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.20-7.50 (8H, m), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=5.6Hz), 9.33 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.38 (1H, s).

（実施例９７）　４－｛４－［３－（２－シクロプロピルアセチル）チオウレイド］－２－フルオロフェノキシ｝－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

２－シクロプロピルアセティック　アシド（114.2mg)、オキザリル　クロリド（0.105ml)、チオシアン酸カリウム（222mg)、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（103mg）より、表題化合物（61.9mg, 42%）を淡黄色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.15-0.25 (2H, m), 0.40-0.60 (2H, m), 1.02 (1H, m), 1.80-1.90 (4H, m), 2.38 (2H, d, J=7.2Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.30-7.60 (3H, m), 8.03 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 8.74 (1H, s), 11.51 (1H, s), 12.66 (1H, s).

（実施例９８）　４－｛４－［３－（３－エトキシプロピオニル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

３－エトキシプロピオニック　アシド（50mg）、塩化チオニル（0.5ml）、チオシアン酸カリウム（81mg）、４－（４－アミノフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（50mg）より、表題化合物（10.2mg, 13%）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.11 (3H, t, J=7.2Hz), 1.70-1.90 (4H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 3.20-3.70 (8H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.18-7.21 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.72-7.75 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.72 (1H, s), 11.50 (1H, s), 12.51 (1H, s).

（実施例９９）　ピペリジン－１－カルボン酸　{４－［３－クロロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル} アミド

ピペリジン－１－カルボン酸　［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド(52 mg, 0.15 mmol)、０．１Ｍフェニルアセチルイソチオシアネート　アセトニトリル溶液(7.5 ml, 0.75 mmol)より、無色粉末として表題化合物（20 mg, 0.038 mmol, 25 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.45 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.39 (4H, m), 3.84 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.29 (1H, m), 7.33-7.38 (4H, m), 7.45 (2H, m), 8.06 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.15 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.19 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.38 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 524 $[M+H]^+$.

（実施例１００）　アゼチジン－１－カルボン酸　{４－［３－クロロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル} アミド

アゼチジン－１－カルボン酸　［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド(48 mg, 0.15 mmol）、０．１Ｍフェニルアセチルイソチオシアネート　アセトニトリル溶液(7.5 ml, 0.75 mmol)より、無色粉末として表題化合物（27 mg, 0.054 mmol, 36 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.13 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.95 (4H, m),

6.60 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 7.27 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.45 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.14 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.13 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.38 (1H, s).

（実施例１０１）　１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－［４－（２－フルオロ－４－｛３－［(４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］ウレア

１－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－３－フルオロフェニル］－３－［(４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレア(100 mg)、クロロギ酸フェニル(0.0454 ml)、N，N－ジエチル－１，３－プロパンジアミン(0.151 ml)より、無色粉末として表題化合物（0.8 mg，0.6 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.26 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.98 (2H, m), 3.07 (6H, m), 3.31 (2H, m), 3.68 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J=2.0, 6.6 Hz), 7.05 (2H, dd, J=8.4, 8.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.19-7.25 (3H, m), 7.35 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.94 (1H, dd, J=2.2, 11.4 Hz), 8.41 (1H, brs), 8.74 (1H, s), 12.04 (1H, brs), 12.46 (1H, s).

ESI-MS (m/z)：571 $[M+H]^+$.

（実施例１０２）　１－メチルピペリジン－４－カルボン酸　（４－｛２－フルオロ－４－［３－（４－フルオロフェニル）アセチルチオウレイド］フェノキシ｝ピリジン－２－イル）アミド

ｔ－ブチル　４－（４－｛２－フルオロ－４－［３－（４－フルオロフェニル）アセチルチオウレイド］フェノキシ｝ピリジン－２－イルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（38.8 mg，0.062 mmol）とトリフルオロ酢酸（0.50 ml）からピペリジン－４－カルボン酸　（４－｛２－フルオロ－４－［３－（４－フルオロフェニル）アセチルチオウレイド］フェノキシ｝ピリジン－２－イル）アミド粗生成物を得た（ESI-MS (m/z)：526)。この粗生成物、３７％ホルマリン水溶液(0.0231 ml)、酢酸（0.0142 ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（26.3

mg）より、無色粉末として表題化合物（1.1 mg, 3.29 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.70-1.83 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.76 (3H, m), 2.84-2.98 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.83 (2H, s), 6.74 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.18 (2H, m), 7.36-7.42 (3H, m), 7.53 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.00 (1H, dd, J=2.2, 12.2 Hz), 8.23 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.76 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.47 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 540 $[M+H]^+$.

（実施例１０３）　モルホリン－４－カルボン酸　{４－［３－メチル－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル} アミド

２－フェニルアセチル　クロリド(0.038 ml)、チオシアン酸カリウム(58 mg)、モルホリン－４－カルボン酸　［４－（４－アミノ－３－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（66 mg)より、淡褐色固体として表題化合物（7.0 mg, 6.9 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.19 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.56 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.57 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.44 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.14 (1H, m), 9.27 (1H, m), 11.74 (1H, s), 12.04 (1H, s).

ESI-MS (m/z)(neg.) : 504 $[M-H]^-$.

（実施例１０４）　ピロリジン－１－カルボン酸　{４－［３－メチル－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル} アミド

２－フェニルアセチル　クロリド(0.038 ml)、チオシアン酸カリウム(58 mg)、ピロリジン－１－カルボン酸　［４－（４－アミノ－３－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド(62 mg)より、無色粉末として表題化合物（18 mg, 18 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 2.19 (3H, s), 3.35 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.55 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.28-7.36 (5H, m),

7.53 (1H, s), 7.66 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.70 (1H, brs), 11.73 (1H, s), 12.04 (1H, s).

（実施例１０５）　４－｛３－クロロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－（シクロプロピルカルボニルアミノ）ピリジン

２－アミノ－４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン（471mg）、トリエチルアミン（0.384ml）、シクロプロパンカルボン酸（0.22ml）、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(1216mg)より、４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）－２－（シクロプロピルカルボニルアミノ）ピリジン粗生成物（63mg）を得た。この粗生成物（63mg）、２－フェニルアセチル　クロリド（97mg）、チオシアン酸カリウム（122mg）より、表題化合物（30.6mg，２工程6.4%）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.87 (2H, m), 1.25 (2H, m), 1.99 (1H, m), 3.85 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.22-7.40 (5H, m), 7.48 (1H, d, J=3.2Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, d, J=5.6Hz), 10.91 (1H, s), 11.91 (1H, s), 12.40 (1H, s).

（実施例１０６）　４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－シクロプロピルアセチル）ウレイド］フェノキシ｝－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

２－シクロプロピルアセトアミド（124mg）、オキザリル　クロリド（0.109ml）、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン（79mg）より表題化合物（8.5mg，7.7%）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.17-0.21 (2H, m), 0.47-0.52 (2H, m), 1.03 (1H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 2.29 (2H, d, J=7.2Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.30-7.48 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.11

(1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 10.70-10.74 (2H, m).

(実施例１０７)　４－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）－２－［(メチルアミノ）カルボニルアミノ］ピリジン

２－（４－フルオロフェニル）アセトアミド（153.2mg)、オキザリル　クロリド（0.110ml)、４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(メチルアミノ）カルボニルアミノ］ピリジン（107mg）より、表題化合物（9.8mg, 5.6%）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.67 (3H, d, J=4.4Hz), 3.75 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.91 (1H, s), 7.15-7.41 (6H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.82 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 9.15 (1H, s), 10.58 (1H, s), 11.03 (1H, s).

(実施例１０８)　１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝ウレア

１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］ウレア(100 mg, 0.266 mmol)　、フェニルアセチルイソシアネート０．５Mヘキサン溶液（3.4 ml, 製造例１)より、無色粉末として表題化合物（27.1 mg, 19 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.53 (2H, m), 2.35-2.46 (6H, m), 3.13 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.90 (1H, s), 7.27-7.41 (7H, m), 7.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.01 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.11 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.05 (1H, s).

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

(実施例１０９)　１－メチルピペリジン－４－カルボン酸　｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝ア

ミド

ｔ－ブチル　４－｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イルカルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート（60 mg, 0.101 mmol）とトリフルオロ酢酸（0.50 ml）からピペリジン－４－カルボン酸　｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド粗生成物を得た。（ESI-MS (m/z) ： 492)。この粗生成物、３７％ホルマリン水溶液（0.0376 ml, 0.505 mmol)、酢酸（0.0231 ml, 0.404 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（42.8 mg, 0.202 mmol）より、無色粉末として表題化合物（51.1 mg, 22.5 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.49-1.61 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.39 (1H, m), 2.76 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.25-7.42 (7H, m), 7.64 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.78 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.51 (1H, s), 10.62 (1H, s), 11.05 (1H, s).

ESI-MS (m/z) ： 506 $[M+H]^+$.

（実施例１１０）　ピロリジン－１－カルボン酸　｛４－［３－メチル－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

ピロリジン－１－カルボン酸　［４－（４－アミノ－３－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（100 mg, 0.32 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート（2.0 ml, 1.0 mmol, 0.5 Mヘキサン溶液、製造例１）より、無色粉末として表題化合物（6.8 mg, 4.5 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.80 (4H, m), 2.22 (3H, s), 3.34 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.27-7.37 (5H, m), 7,46 (1H, d, J=2.4 Hz), 8,01 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.64 (1H, s), 10.48 (1H, s), 11.04 (1H, s).

ESI-MS (m/z) ： 474 $[M+H]^+$.

（実施例１１１）　モルホリン－４－カルボン酸　{４－［２－メチル－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル} アミド

モルホリン－４－カルボン酸　［４－（４－アミノ－２－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（80 mg, 0.24 mmol）、フェニルアセチルイソシアネート（０．５Ｍヘキサン溶液）(2.0 ml)より、無色粉末として表題化合物（10.5 mg, 8.8 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.07 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.26-7.35 (6H, m), 7.46 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.50 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.21 (1H, s), 10.49 (1H, s), 10.97 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 512 $[M+Na]^+$.

（実施例１１２）　ピロリジン－１－カルボン酸　{４－［２－メチル－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル} アミド

ピロリジン－１－カルボン酸　［４－（４－アミノ－２－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド(80 mg, 0.256 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート（０．５Ｍヘキサン溶液）(2.0 ml)より、無色粉末として表題化合物（11.3 mg, 9.32 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.07 (3H, s), 3.32 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.23-7.38 (6H, m), 7.45 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.50 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.62 (1H, s), 10.49 (1H, s), 10.96 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 496 $[M+Na]^+$.

（実施例１１３）　Ｎ－（４－フルオロベンジル）－Ｎ’－（３－フルオロ－４－{２－［(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）オキザラミド

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－［(ピロリジン－１－イル）

カルボニルアミノ］ピリジン（100mg）、トリエチルアミン（0.132ml）、N－（4－フルオロベンジル）オキザリック　アシド（187mg）、（1H－1，2，3－ベンゾトリアゾール－1－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（419mg）より表題化合物（74.4mg，48%）を白色結晶として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 4.38 (2H, d, J=6.0Hz), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16 (2H, m), 7.34-7.40 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=2.0Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 7.97 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 9.63 (1H, t, J=6.0Hz), 11.03 (1H, s).

（実施例１１４）　N－（4－フルオロフェニル）－N'－{4－［2－（2，2－ジメチルプロピオニルアミノ）ピリジン－4－イルオキシ］－2－フルオロフェニル}マロナミド

N－（4－フルオロフェニル）－N'－［4－（2－アミノピリジン－4－イルオキシ）－2－フルオロフェニル］マロナミド（20.0mg）、トリエチルアミン（0.020ml）、塩化ピバロイル（0.009ml）より表題化合物（3.7mg，15%）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (9H, s), 3.57 (2H, s), 6.63 (1H, m), 6.90-6.93 (2H, m), 7.02-7.07 (2H, m), 7.51-7.55 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=2.4Hz), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.28 (1H, m), 8.69 (1H, brs), 8.90 (1H, brs).

（実施例１１５）　N－（4－フルオロフェニル）－N'－（4－{2－［(2－ジメチルアミノ）アセチルアミノ］ピリジン－4－イルオキシ}－2－フルオロフェニル）マロナミド

N－（4－フルオロフェニル）－N'－［4－（2－アミノピリジン－4－イルオキシ）－2－フルオロフェニル］マロナミド（50mg）、トリエチルアミン（0.088ml）、N，N－ジメチルグリシン（65mg）、（1H－1，2，3－ベンゾトリアゾール

－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(278mg)より表題化合物（8.6mg, 14%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：2.37 (6H, s), 3.06 (2H, s), 3.55 (2H, s), 6.63 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.05 (2H, m), 7.30-7.55 (2H, m), 7.87 (1H, m), 8.17 (1H, d, J=5.6Hz), 8.29 (1H, m), 8.57 (1H, brs), 8.79 (1H, brs), 9.69 (1H, brs).

（実施例１１６）　（４－｛３－フルオロ－４－［２－（４－フルオロフェニルカルバモイル）アセチルアミノ］フェノキシ｝ピリジン－２－イル）カルバミック　アシド　メチルエステル

Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］マロナミド(11.3mg)、トリエチルアミン(0.016ml)、クロロギ酸メチル（0.0044ml）より表題化合物（5.0mg, 39%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：3.59 (2H, s), 3.63 (3H, s), 6.68 (1H, m), 7.00-7.30 (4H, m), 7.41 (1H, s), 7.50-7.70 (2H, m), 8.05 (1H, m), 8.16 (1H, m), 10.11 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.29 (1H, s).

（実施例１１７）　Ｎ－（４－｛２－［３－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－メチルウレイド］ピリジン－４－イルオキシ｝－３－フルオロフェニル）－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチルウレア（50 mg）、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（76.3 mg），トリエチルアミン（0.0539 ml），（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（171 mg)より、淡黄色粉末として表題化合物（31 mg, 42　%）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：0.97 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.68 (2H, m),

2.31-2.60 (6H, m), 2.79 (3H, s), 3.28 (2H, m), 3.49 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.17 (2H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 7.30-7.41 (3H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2 Hz), 7.82 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.21 (1H, brs), 10.26 (1H, s), 10.50 (1H, s).

（実施例１１８）　Ｎ－（４－｛２－［３－（３－ジエチルアミノプロピル）ウレイド］ピリジン－４－イルオキシ｝－３－フルオロフェニル）－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］ウレア（50 mg）、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（78.7 mg）、トリエチルアミン（0.2 ml）、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（176 mg）より、淡黄色粉末として表題化合物（31 mg, 42 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.53 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=6.8 Hz), 3.13 (2H, m), 3.49 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.89 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.31-7.41 (2H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.0, 8.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J=2.4, 13.0 Hz), 8.01 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.10 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.51 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 555 $[M+H]^+$.

（実施例１１９）　Ｎ－（４－｛２－［３－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－メチルウレイド］ピリジン－４－イルオキシ｝－２－メチルフェニル）－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

Ｎ－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド(60 mg)、トリエチルアミン(0.042 ml)、クロロギ酸フェニル(0.038 ml)、Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－メチルプロパン－１，３－ジアミン(93.1mg)より、無色粉末として表題化合物（7.4 mg, 8.6 %）を得

た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.97 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.68 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.36 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.31 (4H, m), 3.52 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.96 (1H, d, J=2.4, 8.8 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5.2, 9.2 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.64 (1H, s), 10.02 (1H, brs), 10.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 565 $[M+H]^+$.

（実施例１２０）　Ｎ－［４－（２－アセトアミノピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

Ｎ－［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド(60 mg)、トリエチルアミン(0.027 ml)、塩化アセチル (0.053 ml)より、無色結晶として表題化合物 (33.7 mg, 51 %) を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.04 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.53 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.07 (1H, s), 7.17 (2H, dd, J=8.6, 8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.2 Hz), 7,62-7,66 (3H, m), 8.17 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.65 (1H, s), 10.27 (1H, s), 10.53 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 459 $[M+Na]^+$.

（実施例１２１）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－（３－メチル－４－｛２－［(モルホリン－４－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロナミド

モルホリン－４－カルボン酸　［４－（４－アミノ－２－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド (50 mg)、Ｎ－(４－フルオロフェニル)マロニック　アシド (90 mg)、(１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート (202 mg)より、無

色粉末として表題化合物（14 mg, 18 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.08 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.53 (4H, m), 6.51 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.16 (2H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.26 (1H, s), 7.51 (1H, m), 7.61-7.65 (3H, m), 8.09 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.20 (1H, s), 10.23 (2H, s).

ESI-MS (m/z) : 508 $[M+H]^+$.

（実施例１２２）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－（３－メチル－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロナミド

ピロリジン－１－カルボン酸　［４－（４－アミノ－２－メチルフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（50 mg)、Ｎ－(４－フルオロフェニル)マロニック　アシド（95 mg)、(１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（212 mg)より、無色粉末として表題化合物（27 mg, 34 %）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.08 (3H, s), 3.22 (4H, m), 3.47 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.51 (2H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.60-7.65 (3H, m), 8.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.61 (1H, s), 10.23 (2H, s).

ESI-MS (m/z) : 492 $[M+H]^+$.

（実施例１２３）　Ｎ－（４－｛２－［３－（３－ジエチルアミノエチル）ウレイド］ピリジン－４－イルオキシ｝－２－クロロフェニル）－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

１－［４－(４－アミノ－３－クロロフェノキシ)ピリジン－２－イル］－３－(２－ジエチルアミノエチル)ウレア（95.9mg)、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（150mg)、トリエチルアミン（0.106ml)、(１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキ

サフルオロホスフェート(337mg)より表題化合物（79.7mg, 56.3%）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.00 (6H, t, J=7.2Hz), 2.49-2.52 (6H, m), 3.19-3.21 (2H, m), 3.61 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.91 (1H, s), 7.10-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.63 (2H, dd, J=5, 7Hz), 7.99-8.01 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=6.0Hz), 8.20 (1H, m), 9.24 (1H, brs), 10.05 (1H, s), 10.30 (1H, s).

（実施例１２４）　Ｎ－（２－クロロ－４－｛２－［３－（３－モルホリン－４－イルプロピル）ウレイド］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

１－［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－３－（３－モルホリン－４－イルプロピル）ウレア（100mg)、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（146mg)、トリエチルアミン（0.103ml)、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(328mg)より表題化合物（90.1mg, 62.4%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.59 (2H,m), 2.22-2.40 (6H, m), 3.15 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.62 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.0,6.0Hz), 6.94 (1H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.8Hz), 7.55-7.70 (2H, m), 7.99-8.06 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz), 9.13 (1H, s), 10.05 (1H, brs), 10.30 (1H, brs).

（実施例１２５）　Ｎ－［２－クロロ－４－（２－｛３－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル］ウレイド｝ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

１－［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－３－［３－（４－メチルピペラジン－１－イル)プロピル］ウレア（100mg)、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（151mg)、トリエチルアミン（0.107ml)、

（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(339mg)より表題化合物（79.7mg, 55.8%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.58 (2H, m), 2.18 (3H, m), 2.22-2.48 (10H, m), 3.14 (2H, m), 3.61 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.94 (1H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.0Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 8.01 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz), 9.12 (1H, s), 10.06 (1H, m), 10.30 (1H, brs).

（実施例１２６）　Ｎ－［２－クロロ－４－（２－｛３－［３－（ジエチルアミノ）プロピル］ウレイド｝ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

１－［４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－３－（３－ジエチルアミノプロピル）ウレア（100mg)、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック　アシド（151mg)、トリエチルアミン（0.107ml)、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(339mg)より表題化合物（70.9mg, 48.7%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.94 (6H, m), 1.55 (2H, m), 2.46 (3H, m), 3.15 (2H, m), 3.23 (3H, m), 3.62 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2, 5.6Hz), 6.92 (1H, m), 7.15-7.20 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.60-7.65 (2H, dd, J=4.8, 8.8Hz), 8.00 (1H, m), 8.07 (2H, m), 9.14 (1H, s), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

（実施例１２７）　Ｎ－（３－フルオロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）－Ｎ’－（ピリジン－２－イル）マロナミド

Ｎ－（３－フルオロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロニック　アシド（70.0mg)、２－アミノピリジン（16.4mg)、トリエチルアミン（0.0363ml)、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリ

アゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(116.0mg)より表題化合物（11.9mg, 14.3%）を淡褐色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.31 (4H, m), 3.61 (2H, m), 6.60 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.81 (2H, m), 8.10 (2H, m), 8.33 (1H, m), 8.70 (1H, s), 10.49 (1H, s), 10.68 (1H, s).

（実施例１２８）　Ｎ－（３－フルオロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）－Ｎ’－（チオフェン－２－イル）マロナミド

Ｎ－（３－フルオロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロニック アシド（70.0mg)、チオフェン－２－イルアミン（69.4mg)、トリエチルアミン（0.097ml)、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(77.0mg)より表題化合物（50.1mg, 59.5%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.25-3.42 (4H, m), 3.52 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.71 (1H, dd, J=1.2, 3.6Hz), 6.86 (1H, dd, J= 3.6, 5.6Hz), 6.97 (1H, dd, J=1.2, 5.6Hz), 7.19 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=2.0Hz), 7.82 (1H, dd, J=2.0, 13.2Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0Hz), 8.70 (1H, s), 10.54 (1H, brs), 11.40 (1H, brs).

（実施例１２９）　Ｎ－（３－フルオロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）－Ｎ’－メチル－Ｎ’－フェニルマロナミド

Ｎ－（３－フルオロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロニック アシド（70.0mg)、メチルフェニルアミン（0.0283ml)、トリエチルアミン（0.0243ml)、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾ

トリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(77.0mg)より表題化合物（45.4mg, 53.1%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.95 (4H, m), 3.22 (2H, s), 3.35 (3H, s), 3.44 (4H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.12 (2H, m), 7.16-7.30 (3H, m), 7.36-7.60 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=2.0Hz), 7.73 (1H, dd, J=2.4, 12Hz), 8.03 (1H, d, J=6.0Hz), 10.39 (1H, brs).

（実施例１３０）　Ｎ－｛４－［６－（３，３－ジメチルウレイド）ピリミジン－４－イルオキシ］－３－フルオロフェニル｝－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

Ｎ－｛４－［６－（３，３－ジメチルウレイド）ピリミジン－４－イルオキシ］－３－フルオロフェニル｝マロニック アシド（36.0mg）、４－フルオロフェニルアミン（0.014ml）、トリエチルアミン（0.013ml）、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(42.2mg)より表題化合物（33.2mg, 74.0%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.05 (6H, s), 3.53 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, brs), 7.46-7.56 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.35 (1H, m), 8.82 (1H, brs), 9.25 (1H, brs).

（実施例１３１）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－（３－フルオロ－４－｛６－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリミジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロナミド

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリミジン（50mg）、Ｎ－（４－フルオロフェニル)マロニック アシド（93.5mg）、トリエチルアミン（0.066ml）、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフル

オロホスフェート(210mg)より表題化合物（68.0mg, 86.7%）を淡褐色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.83 (4H, m), 3.32-3.48 (4H, m), 3.49 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.63 (2H, dd, J=5,9Hz), 7.77 (1H, m), 8.39 (1H, s), 9.39 (1H, brs), 10.26 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

（実施例１３２）　Ｎ－（２，４－ジフルオロフェニル）－Ｎ’－（３－フルオロ－４－｛６－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリミジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロナミド

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリミジン（50mg)、Ｎ－（２，４－ジフルオロフェニル）マロニック アシド（102mg)、トリエチルアミン（0.066ml)、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(210mg)より表題化合物（74.3mg, 91.4%）を淡褐色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.83 (4H, brs), 3.41 (4H, brs), 3.58 (2H, s), 7.08 (1H, m), 7.34 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.76 (1H, m), 7.93 (1H, m), 8.40 (1H, s), 9.40 (1H, s), 10.04 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

（実施例１３３）　Ｎ－（２，４－ジフルオロフェニル）－Ｎ’－｛４－［６－（３，３－ジメチルウレイド）ピリミジン－４－イルオキシ］－３－フルオロフェニル｝マロナミド

１－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－６－イル］－３－ジメチルウレア（30mg)、Ｎ－（２，４－ジフルオロフェニル）マロニック アシド（66.5mg)、トリエチルアミン（0.043ml)、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(137mg)より表題化合物（5.4mg, 10.7%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.94 (6H, s), 3.58 (2H, s), 7.09 (1H, m),

7.25-7.42 (4H, m), 7.76 (1H, m), 7.92 (1H, m), 8.40 (1H, m), 9.57 (1H, brs), 10.04 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

（実施例１３４）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－［３－フルオロ－４－（６－｛［４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル］アミノ｝ピリミジン－４－イルオキシ）フェニル］マロナミド

４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（30mg）、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック アシド（30mg）、トリエチルアミン（0.021ml）、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(66mg)より表題化合物（31.0mg, 71.4%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.45-1.60 (2H, m), 1.80 (4H, m), 1.96 (2H, m), 2.18-2.28 (1H, m), 2.58 (4H, m), 3.04 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.02 (2H, m), 7.05 (2H, m), 7.16 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.43 (1H, brs), 7.51 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J=2, 12Hz), 8.34 (1H, m), 8.76 (1H, brs), 9.20 (1H, brs).

（実施例１３５）　Ｎ－（４－｛６－［（［１，４’］ビピペリジニル－１’－カルボニル）アミノ］ピリミジン－４－イルオキシ｝－３－フルオロフェニル）－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

［１，４’］ビピペリジニル－１’－カルボキシリック アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（43mg）、10%パラジウム炭素（21mg）より［１，４’］ビピペリジニル－１’－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミドを粗生成物として得た。これと、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック アシド（38mg）、トリエチルアミン（0.027ml）、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウム　ヘキサフルオロ

ホスフェート(85mg)より表題化合物（28.8mg, 50.2%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：0.89 (2H, m), 1.26 (2H, m), 1.38-1.78 (5H, m), 1.90 (2H, m), 2.44-2.62 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.14 (2H, m), 7.05 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.44 (1H, brs), 7.51 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.70 (1H, m), 8.34 (1H, brs), 8.72 (1H, brs), 9.18 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) ：594 $[M+H]^+$.

（実施例１３６）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－［４－（２－｛［４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル］アミノ｝ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］マロナミド

４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛［４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（30mg）、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック アシド（31mg）、トリエチルアミン（0.016ml）、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(69mg)より表題化合物（22.6mg, 51.3%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.50 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.92 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.56 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.98 (2H, m), 6.58 (1H, m), 6.96-7.10 (4H, m), 7.33 (1H, m), 7.44-7.66 (5H, m), 8.04 (1H, d, J=6.0Hz), 8.98-9.18 (2H, m).

（実施例１３７）　Ｎ－（４－｛２－［（［１，４’］ビピペリジニル－１’－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）マロナミド

４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛［４－（ピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（30mg）、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック アシド（30mg）、トリエチルアミン（0.021ml）、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ）］ホスホニウ

ム　ヘキサフルオロホスフェート(67mg)より表題化合物（37.9mg, 86.9%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm):0.88 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.35-1.75 (5H, m), 1.85 (2H, m), 2.36-2.54 (4H, m), 2.85 (2H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 4.09 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.94-7.10 (4H, m), 7.30 (1H, m), 7.45-7.64 (5H, m), 8.04 (1H, d, J=6.0Hz), 9.01 (2H, brs).

（実施例１３８）　Ｎ－（４－｛２－［３－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－メチルウレイド］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］カルバミックアシド フェニルエステル（60mg)、Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－メチルプロパン－１，３－ジアミン（98.6mg）より３－［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－（３－ジエチルアミノプロピル）－１－メチルウレアを粗生成物として得た。この化合物（69mg）を 10%パラジウム炭素（72mg）を用いて接触水素添加反応を行い、３－［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－（３－ジエチルアミノプロピル）－１－メチルウレアを粗生成物として得た。この化合物（63.5mg)、Ｎ－（４－フルオロフェニル）マロニック アシド（67mg)、トリエチルアミン（0.048ml)、（１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）［トリ（ジメチルアミノ)］ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート(151mg)より表題化合物（37.9mg, 86.9%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.06 (6H, t, J=7.2Hz), 1.78 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.60-2.73 (4H, m), 2.86 (3H, s), 3.38 (2H, t, J=6.4Hz), 3.48 (2H, brs), 6.55 (1H, m), 6.98 (2H, m), 7.04 (2H, m), 7.43 (1H, brs), 7.46-7.62 (4H, m), 7.71 (1H, dd, J=3.2, 5.6Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 9.21 (2H, brs).

（実施例１３９）　Ｎ－｛４－［６－（３，３－ジメチルウレイド）ピリミジン－４－イルオキシ］－３－フルオロフェニル｝－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マ

ロナミド

N－{4－[6－(3，3－ジメチルウレイド) ピリミジン－4－イルオキシ] －3－フルオロフェニル} マロニック アシド (36.0mg)、4－フルオロフェニルアミン (0.014ml)、トリエチルアミン (0.013ml)、(1H－1，2，3－ベンゾトリアゾール－1－イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(42.2mg)より表題化合物 (33.2mg, 74.0%) を白色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.05 (6H, s), 3.53 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, brs), 7.46-7.56 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.35 (1H, m), 8.82 (1H, brs), 9.25 (1H, brs).

(実施例１４０) １－(4－{3－クロロ－4－[3－(2－フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} ピリジン－2－イル) －3－ジエチルウレア

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.05 (6H, t, J=7.2Hz), 3.20-3.60 (4H, m), 3.84 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=2.4Hz), 7.53 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=5.6Hz), 8.77 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.37 (1H, s).

(実施例１４１) ４－{3－クロロ－4－[3－(2－フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} －2－[(4－メチルピペラジン－1－イル) カルボニルアミノ] ピリジン

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 2.40-2.45 (4H, m), 3.49-3.54 (4H, m), 3.81 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.99-7.07 (2H, m), 7.20-7.60 (7H, m), 7.68 (1H, d, J=2.4Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6Hz), 8.41 (1H, d, J=8.8Hz), 8.51 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 561 $[M+Na]^+$

(実施例１４２) ４－{3－クロロ－4－[3－(2－フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} －2－[(1－メチルピペリジン－4－イル) カルボニル

アミノ］ピリジン

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.50-1.90 (6H, m), 2.13 (3H, s), 2.41 (1H, m), 2.75-2.79 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.48 (1H, m), 7.74 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, d, J=5.6Hz), 10.54 (1H, s), 11.90 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

（実施例１４３）　４－｛３－クロロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－（エトキシカルボニルアミノ）ピリジン

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.20 (3H, t, J=7.2Hz), 3.84 (2H, s), 4.10 (2H, q, J=7.2Hz), 6.66 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.28-7.40 (5H, m), 7.44 (1H, d, J=2.0Hz), 7.48 (1H, d, J=2.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.18 (1H, d, J=5.6Hz), 10.23 (1H, s), 11.91 (1H, s), 12.39 (1H, s).

（実施例１４４）　４－｛３－メトキシ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 6.90 (1H, d, J=2.4Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.49 (1H, d, J=2.4Hz), 7.95 (1H, d, J=8.8Hz), 8.09 (1H, m), 8.64 (1H, s), 9.35 (1H, s).

（実施例１４５）　４－｛３－メトキシ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－［(モルホリン－４－イル）カルボニルアミノ］ピリジン

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.40-3.50 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.65-3.75 (4H, m), 3.77 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.58 (1H, d, J=2.4Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.23 (1H, brs), 7.30-7.45 (6H, m), 7.59 (1H, brs), 7.70 (1H, brs), 8.01 (1H, d, J=6.0Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8Hz).

（実施例１４６）　４－｛４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェニル｝アミノ－６－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリミジン

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.80-2.00 (4H, m), 3.00-3.60 (4H, m), 3.81 (2H, s), 7.20-7.50 (6H, m), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8Hz), 8.32 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.55 (1H, s), 11.65 (1H, s), 10.31 (1H, s).

（実施例１４７）　２－［(ジメチルアミノ）カルボニルアミノ］－４－｛２－フルオロ－３－［２－（ｔｅｒｔ－ブチル）アセチルチオ］ウレイドフェノキシ｝ピリジン

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.04 (9H, s), 2.38 (2H, s), 2.90 (6H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.36-7.43 (2H, m), 7.54 (1H, m), 8.05 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 8.94 (1H, s), 11.47 (1H, s), 12.72 (1H, s).

（実施例１４８）　１－｛４－［３－クロロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝－３－［３－（モルホリン－４－イル）プロピル］ウレア

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.59 (2H, m), 2.27-2.36 (6H, m), 3.16 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.00 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.29 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.47 (1H, s), 8.02 (1H, m), 8.09 (2H, m), 9.17 (1H, s), 11.91 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

（実施例１４９）　１－｛４－［３－クロロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝－３－［３－（１－メチルピペラジン－４－イル）プロピル］ウレア

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm)：1.57 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.29 (10H, m), 3.14 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.29 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.01 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.16

(1H, s), 11.91 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 596 $[M+H]^+$.

（実施例１５０）　１－｛４－［３－クロロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝－３－（３－ジエチルアミノプロピル）ウレア

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.94 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.55 (2H, m), 2.44 (6H, m), 3.15 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.98 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.30 (1H, m), 7.36 (4H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.09 (3H, m), 9.19 (1H, s), 11.91 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 569 $[M+H]^+$.

（実施例１５１）　３－［４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］－１，１－ジメチルウレア

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.00 (6H, s), 3.71 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.03 (2H, m), 7.06-7.24 (5H, m), 7.32 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=2.0Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz).

（実施例１５２）　１－（４－｛３－クロロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝ピリジン－２－イル）－３－エチルウレア

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.04 (3H, t, J=7.2Hz), 3.12 (2H, m), 3.82 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.99 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=2.4Hz), 7.92 (1H, brs), 8.00-8.10 (2H, m), 9.13 (1H, s), 11.89 (1H, s), 12.38 (1H, s).

（実施例１５３）　モルホリン－４－カルボン酸　｛４－［３－メチル－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.22 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.55 (4H, m),

3.75 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.4 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.27-7.37 (5H, m), 8.01 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.4 Hz), 9.23 (1H, s), 10.48 (1H, s), 11.05 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 512 $[M+Na]^+$.

（実施例１５４）　１－（３－ジエチルアミノプロピル）－３－｛４－［２－メチル－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝ウレア

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm) : 0.93 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.53 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.38 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=7.2 Hz), 3.13 (2H, m), 3.73 (2H, s), 6.44 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.78 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.24-7.37 (5H, m), 7.46 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.11 (1H, brs), 9.07 (1H, s), 10.50 (1H, s), 10.97 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 533 $[M+H]^+$.

（実施例１５５）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）カルボニルアミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）－ジフルオロマロナミド

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.94 (6H, s), 6.90 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.20-7.31 (4H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 7.86-7.89 (2H, m), 8.20 (1H, m), 11.05 (1H, s), 11.14 (1H, s).

ESI Mass: 488 $[M+1]^+$

（実施例１５６）　Ｎ－（３－フルオロ－４－｛２－［(ジメチルアミノ）カルボニルアミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）－Ｎ’－（２－フェニルエチル）オキザラミド

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.91 (2H, t, J=7.2Hz), 3.01 (6H, s), 3.65 (2H, q, J=7.2Hz), 6.54 (1H, m), 7.10-7.40 (8H, m), 7.59 (1H, br), 7.65 (1H,

s), 7.77 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 9.34 (1H, brs).

（実施例１５７）　Ｎ－（３－フルオロ－４－｛２－［(ジメチルアミノ）カルボニルアミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）－Ｎ’－（３－フェニルプロピル）オキザラミド

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.96 (2H, quint, J=7.2Hz), 2.71 (2H, t, J=7.2Hz), 3.01 (6H, s), 3.42 (2H, q, J=7.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.40 (8H, m), 7.53 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=2.4Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 9.32 (1H, s).

（実施例１５８）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－（４－｛［２－（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｝－２－トリフルオロメチルフェニル）マロナミド

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.88 (4H, m), 3.37 (4H, m), 3.49 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.94 (2H, m), 7.10 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.43 (2H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 7.64 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.81 (1H, s), 9.21 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 546 $[M+H]^+$, 568 $[M+Na]^+$.

（実施例１５９）　Ｎ－｛４－［２－（シクロプロピルカルボニルアミノ）ピリジン－４－イルオキシ］－２－トリフルオロメチルフェニル｝－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロナミド

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.78 (4H, m), 1.23 (1H, m), 3.56 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.16 (2H, m), 7.49-7.63 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.22 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.03 (1H, s), 10.27 (1H, s), 10.90 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 517 $[M+H]^+$, 539 $[M+Na]^+$.

（実施例１６０）　Ｎ－｛２－クロロ－４－［２－（３－シクロプロピルウレイド）ピリジン－４－イルオキシ］フェニル｝－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）マロ

ナミド

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.40-0.42 (2H, m), 0.61-0.64 (2H, m), 2.53-2.56 (1H, m), 3.62 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.01 (1H, m), 7.14-7.20 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.61-7.64 (3H, m), 8.01 (1H, d, J=9.2Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 9.03 (1H, s), 10.06 (1H, s), 10.30 (1H, s).

（実施例１６１）　Ｎ－（２－クロロ－４－｛２－［(１－メチルピペリジン－４－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）マロナミド

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.48-1.62 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.39 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.76 (2H, m), 3.78 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.13-7.23 (3H, m), 7.43 (1H, m), 7.55-7.72 (3H, m), 7.96 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=5.6Hz), 9.71 (1H, d, J=12Hz), 10.32 (1H, brs), 10.52 (1H, s).

（実施例１６２）　Ｎ－シクロプロピル－Ｎ’－（３－フルオロ－４－｛２－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）マロナミド

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.80 (4H, m), 2.65 (1H, m), 3.21 (2H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.33 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4Hz), 7.81 (1H, dd, J=2.4, 13Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6Hz), 8.18 (1H, d, J=4.0Hz), 8.69 (1H, s), 10.41 (1H, brs).

（実施例１６３）　Ｎ－｛４－［６－（３，３－ジメチルウレイド）ピリミジン－４－イルオキシ］－３－フルオロフェニル｝－Ｎ’－メチル－Ｎ’－フェニルマロナミド

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.06 (6H, s), 3.22 (2H, s), 3.35 (3H, s), 7.10-7.30 (4H, m), 7.32 (1H, brs), 7.38-7.45 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.35 (1H, m), 10.40 (1H, brs).

（実施例１６４）　Ｎ－（３－フルオロ－４－｛６－［(ピロリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリミジン－４－イルオキシ｝フェニル）－Ｎ’－メチル－Ｎ’－フェニルマロナミド

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.83 (4H, brs), 3.21 (5H, brs), 3.25-3.55 (4H, m), 7.10-7.55 (8H, m), 7.68 (1H, m), 8.39 (1H, brs), 9.39 (1H, brs), 10.19 (1H, brs).

（実施例１６５）　Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ’－（４－｛２－［(ピロリジン－１－イル）カルボニルアミノ］ピリジン－４－イルアミノ｝フェニル）マロナミド

^{1}H-NMR Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.45 (2H, s), 6.47 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m), 7.40-7.70 (5H, m), 7.83 (1H, d, J=6.0Hz), 8.16 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.13 (1H, s), 10.23 (1H, s).

（実施例１６６）　１－｛６－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］カルバミック アシド フェニルエステル（190mg）をＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（2ml）に溶解させた後、４－アミノ－１－メチルピペリジン（176mg）－Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（3ml）を加え、4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（30ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20ml）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20ml)、水（20ml)、飽和食塩水（20ml）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して、１－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア（200mg）を粗精製物として得た。この粗精製物（200mg）をメタノール（5ml）－テトラヒドロフラン（5ml）に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10%パラジウム炭素（109mg）を加えた。系内を水素置換して一晩攪拌後、系内を窒素置換した。触媒をろ過後

、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣にジエチルエーテル（2.5ml）-ヘキサン（5.0ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、１－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア（183mg）を粗精製物として得た。

窒素雰囲気下、２－フェニルアセチル　クロリド（36.6mg）にチオシアン酸カリウム（53.8mg）とアセトニトリル（3ml）を加え、60℃にて２時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチル（20ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20ml）を加え30分間攪拌した。この溶液を分配した後、分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20ml）、水（20ml）、飽和食塩水（20ml）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去してフェニルアセチルイソチオシアネートを黄色油状物として得た。

１－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア（50mg）をエタノール(1ml)に溶解させた後、D-10-カンファースルホン酸(64.6mg)を加え５分間攪拌した。ここにフェニルアセチルイソチオシアネート-トルエン(1.5ml)溶液を加え４時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(30ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)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(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH,溶出液；酢酸エチル）により精製後、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(0.5ml)-ヘキサン(2.0ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物（13.5mg, 18.1%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm):1.40-1.62 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.74 (2H, m), 3.76 (2H, s), 3.80 (1H, m), 6.27 (1H, s), 7.20 (1H, m), 7.25-7.52 (6H, m), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 7.93 (1H, brs), 8.38

(1H, s), 8.73 (1H, brs), 8.96 (1H, m), 12.47 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 538 $[M+H]^+$.

製造例２９に記載の化合物は、以下の方法でも合成できる。

（製造例２９）　３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

（３－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）カルバミック　アシド　ベンジルエステル（３８．７ｍｇ）をテトラヒドロフラン（１．５ｍｌ）とメタノール（１．５ｍｌ）に溶解させた後、窒素雰囲気下、１０％パラジウム炭素（１６ｍｇ）を加えた。反応系内を水素置換し、室温で５時間攪拌した。触媒をろ別した後、触媒をメタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより、粗生成物の表題化合物（２８．５ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３７４ $[M+H]^+$.

（製造例２９－１）　４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシリック　アシド　メチルエステル　二塩酸塩

４－クロロピリジン－２－カルボキシリック　アシド　メチルエステル（３０ｇ）と２－フルオロ－４－ニトロフェノール（４１．２ｇ）をクロロベンゼン（２４ｍｌ）に溶解させ、これを窒素雰囲気下１２０℃で４時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、メタノール（１００ｍｌ）を加え、３０分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を酢酸エチル（３００ｍｌ）と１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１５０ｍｌ）で分配した。分取した有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１００ｍｌ）、飽和食塩水（１５０ｍｌ）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣にエタノール（２００ｍｌ）を加え、３０分間攪拌した。固体をろ取した後、得られたろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＹＭＣ、ＳＩＬ－６０－４００／２３０Ｗ、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：１）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた固体を上記固体と合わ

せることにより４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシリック　アシド　メチルエステル（２０．０ｇ、４０．０％）を淡褐色固体として得た。

上記精製物（９．９０ｇ）をメタノール（３４０ｍｌ）とテトラヒドロフラン（３４０ｍｌ）に溶解させた後、窒素雰囲気攪拌下、２０％水酸化パラジウム炭素（２．４ｇ）を加え、反応系内を水素置換し、１６時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、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（４．１８ｍｌ）を加えた後、減圧濃縮することにより粗生成物の表題化合物（１１．５ｇ）を淡黄色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：２６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

（製造例２９－２）　４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシリック　アシド　メチルエステル

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシリック　アシド　メチルエステル（１１．５ｇ）をアセトン（３４０ｍｌ）と水（１７０ｍｌ）に溶解させた。その後、反応液に炭酸水素ナトリウム（１７．３ｇ）を加え、氷水浴冷却下、ベンジル　クロロホルメート（９．７９ｍｌ）を加え、１５分間攪拌した。反応液を室温まで昇温した後、２時間攪拌した。反応液に氷水浴冷却下、ベンジル　クロロホルメート（２．４５ｍｌ）をさらに加え、１８時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣に酢酸エチル（５００ｍｌ）と飽和食塩水（２００ｍｌ）を加えて分配した。分取した有機層を水（１００ｍｌ）、飽和食塩水（２００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた固体に酢酸エチル（５０ｍｌ）とヘキサン（３０ｍｌ）を加え、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（９．６ｇ、７０．６％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：３．９５－４．１０（３Ｈ，ｍ），５．２３（２Ｈ，ｍ），６．８４（１Ｈ，ｍ），７．００（１Ｈ，ｍ

), 7．11（2H, m), 7．34－7．50（5H, m), 7．56（1H, m), 7．62（1H, m), 8．59（1H, m).

（製造例２９－３）　４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシリック　アシド

４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシリック　アシド　メチルエステル（１０．７ｇ）をメタノール（４５０ｍｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５０ｍｌ）に溶解させた後、水（７５ｍｌ）と水酸化リチウム（１．３６ｇ）を加え、室温で１時間攪拌した。１Ｎ塩酸（１００ｍｌ）を加えた後、反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル（５００ｍｌ）を加えて分配後、析出した固体をろ取した。得られた固体を水とヘキサンで洗浄した後、通気乾燥した。ここで得られたろ液の有機層を水（１００ｍｌ×２）、飽和食塩水（２００ｍｌ）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた固体を水とヘキサンで洗浄し、通気乾燥した。この固体を先に得られた固体と合わせ、６０℃で一晩乾燥することにより、表題化合物（９．５３ｇ、９２．３％）を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：３．３２（1H, brs), 5．19（2H, s), 7．21（1H, m), 7．25－7．58（8H, m), 7．64（1H, d, J＝12．8Hz), 8．59（1H, d, J＝5．6Hz), 10．18（1H, brs).

（製造例２９－４）　［４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］カルバミックアシド　ｔｅｒｔ－ブチルエステル

４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシリック　アシド（５００ｍｇ）をｔｅｒｔ－ブチルアルコール（５ｍｌ）に溶解させた後、窒素雰囲気下に室温でトリエチルアミン（０．４５７ｍｌ）、ジフェニルホスホリル　アジド（０．３１０ｍｌ）を加え、１．５時間攪拌

した。反応液を３０℃まで昇温させ１時間攪拌した後、４０℃で４５分間攪拌した。その後、反応液を５０℃まで昇温させ３０分間攪拌した後、反応液を６０℃まで昇温させ３０分間攪拌した。反応液を７０℃まで昇温させ３０分間攪拌した後、８０℃で３０分間攪拌した。反応液を９０℃まで昇温させ１．５時間攪拌した後、反応液を室温まで冷却し１５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）で分配した。有機層を水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ Ｓｉｌｙｓｉａ ＮＨ、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝３：２）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル（３ｍｌ）とヘキサン（３ｍｌ）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（２７７ｍｇ、４６．６％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４９（９Ｈ，ｓ），５．２２（２Ｈ，ｓ），６．４６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，６．０Ｈｚ），６．７７（１Ｈ，ｂｒｓ），６．９９－７．１４（２Ｈ，ｍ），７．２８－７．４８（７Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｍ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４７６［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

（製造例２９－５）　［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－３－フルオロフェニル］カルバミック　アシド　ベンジルエステル

４Ｎ塩酸－酢酸エチル溶液（３０ｍｌ）に、氷水浴冷却下で［４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］カルバミック　アシド　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５１０ｍｇ）を加えた。反応液を室温まで昇温させた後、１６時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル（１０ｍｌ）と５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え、３０分間攪拌した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）、水（２０ｍｌ）、飽和食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：２）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（４ｍｌ）とヘキサン（６ｍｌ）を加えて析出している固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより、表題化合物（４６．６ｍｇ，１１．７％）を淡黄色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：３．３５（２Ｈ，ｂｒｓ），５．１９（２Ｈ，ｍ），６．１４（１Ｈ，ｂｒｓ），６．６９（１Ｈ，ｍ），７．３０－７．５２（６Ｈ，ｍ），７．６６（１Ｈ，ｍ），７．８３（１Ｈ，ｍ），７．９７（１Ｈ，ｍ），１０．２４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

（製造例２９－６）　（３－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）カルバミック　アシド　ベンジルエステル

［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－３－フルオロフェニル］カルバミック　アシド　ベンジルエステル（４１ｍｇ）を窒素雰囲気下、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍｌ）に溶解後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン（０．０４８５ｍｌ）とクロロギ酸フェニル（０．０５４５ｍｌ）を加えた。反応液を室温に戻し、３０分間攪拌した。反応液にメチル－（１－メチルピペリジン－４－イル）アミン（０．０６７５ｍｌ）を加え、２０時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（３０ｍｌ）と飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍｌ）で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍｌ）、水（２０ｍｌ）、飽和食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝２：３～１：５）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表題化合物（３８．７ｍｇ、６５．７％）を無色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｎｅｇ．）（ｍ／ｚ）：５０６［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

製造例１１８に記載の化合物は、以下の方法でも合成できる。

（製造例１１８）　４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－カルボン酸

エチル　４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシレート（７．５１ｇ）をエタノール（１００ｍｌ）、水（２０ｍｌ）に懸濁させ、室温で水酸化リチウム（６５７ｍｇ）を加えた。反応液を室温で１時間攪拌した。反応液を氷冷下で攪拌し、ここに１Ｎ塩酸（６０ｍｌ）を加えた。５分間攪拌後、反応液を濃縮した。濃縮後、反応液中に析出した結晶をろ取し、この結晶を水で洗浄した。結晶を酢酸エチル－テトラヒドロフランに溶解し、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の溶液を減圧濃縮した。得られた沈殿をヘキサンに懸濁させて、これをろ取した。この固体を乾燥し、淡黄色固体として表題化合物（５．０４ｇ，７２．０％）を得た。

（製造例１１８－１）　エチル　４－クロロピリジン－２－カルボキシレート

４－クロロピリジン－２-カルボキシリック　アシド（３９．４ｇ）と塩化チオニル（６４ｍｌ）の混合物を窒素雰囲気下１００℃で６時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した。これを減圧濃縮し、トルエンで共沸した。氷冷攪拌しているエタノールにこの残渣を少しずつ加えた。反応液を室温で２５．５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮し、褐色油状物として表題化合物（３８．８ｇ、８３．６％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４６（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．５０（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．４９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，５．２Ｈｚ），８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）．

（製造例１１８－２）　エチル　４－（３－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピ

リジン－２－カルボキシレート

エチル　４－クロロピリジン－２－カルボキシレート（１９．４ｇ）に３－フルオロ－４－ニトロフェノール（２４．７ｇ）、クロロベンゼン（７．０ｍｌ）を加え、これを窒素雰囲気下１２０℃で４時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した。ここに酢酸エチル（４００ｍｌ）、飽和炭酸ナトリウム水溶液（４００ｍｌ）を加え、これを室温で２７時間攪拌した。攪拌を止め、水層を分離した。有機層に再び飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、これを室温で２日間攪拌した。攪拌を止め、水層を分離した。水層を酢酸エチル（３００ｍｌ）で抽出した。有機層を合わせ、これを飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、これを減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘプタン：酢酸エチル=２：１～１：１～酢酸エチル）で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物（１２．９ｇ、４０．２％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．４９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），６．９７－７．０１（２Ｈ，ｍ），７．１６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．２０（１Ｈ，ｍ），８．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３２９［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

（製造例１１８－３）　エチル　４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシレート

エチル　４－（３－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシレート（８．５６ｇ）のエタノール（１５０ｍｌ）溶液に２０％水酸化パラジウム炭素（１．０ｇ）を入れ、水素雰囲気下室温で反応液を９．５時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液に４Ｎ塩酸－酢酸エチル溶液（１４ｍｌ）を加え、これを濃縮した。乾固する前に濃縮を止めた。これに水（７５ｍｌ）、アセトン（１５０ｍｌ）、炭酸水素ナトリウム（１１．８ｇ）を加えた。これを氷冷下で攪拌し、ベンジル

オキシカルボニル　クロリド（６．００ｍｌ）を加えた。反応液を室温で４時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し，無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し，残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：１～１：２～酢酸エチル）で精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた固体にヘキサンを加え、固体を懸濁させた。しばらく静置した後、上清をピペットで取り除いた。この残渣を乾燥して、淡黄色固体として表題化合物（７．５１ｇ，６５．４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：1．４３（3Ｈ，ｍ），４．４５－４．５２（2Ｈ，ｍ），５．２４（2Ｈ，ｓ），６．８７－６．９２（2Ｈ，ｍ），６．９９（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．３５－７．４５（6Ｈ，ｍ），７．６５（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．１９（1Ｈ，ｍ），８．６０（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）．

製造例１１９－１に記載の化合物は、以下の方法でも合成できる。

（製造例１１９－１）　ベンジル　［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］カルバメート

４Ｎ塩酸－酢酸エチル溶液（１２０ｍｌ）氷浴上で冷却した。ここに攪拌下、ｔｅｒｔ－ブチル　［４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］カルバメート（３．９２ｇ）を加え、氷浴上で１０分間攪拌した。その後、反応液を室温で３．５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。ここに酢酸エチル（１５０ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（７０ｍｌ）を加え、分配した。水層を酢酸エチル（５０ｍｌ）で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮した。得られた結晶をヘキサン－酢酸エチル混合溶媒（５：１）に懸濁させた。結晶をろ取、ヘキサン－酢酸エチル混合溶媒（５：１）で洗浄した。これを室温で吸引乾燥し、淡黄色結晶として表題化合物（２．９３ｇ、９５．９％）を得た。

（製造例１１９－３）　ｔｅｒｔ－ブチル　［４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］カルバメート

４－（４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシリック　アシド（５．０４ｇ）のｔｅｒｔ－ブタノール（５０ｍｌ）懸濁液に、室温で、トリエチルアミン（４．６ｍｌ）を加えて攪拌した。ここに室温でジフェニルホスホリル　アジド（３．１３ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下室温で３０分間攪拌した。その後，９０℃で３０分、１００℃で４時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した。ここに、酢酸エチル（２５ｍｌ）を加え、氷冷下、反応液を３０分間攪拌した。析出した結晶をろ取し、これをジエチルエーテルで洗浄した。これを室温で１時間通気乾燥し、無色結晶として表題化合物（３．９２ｇ、６５．５％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１．４２（９Ｈ，ｓ），５．１７（２Ｈ，ｓ），６．６２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．０１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．２，８．８Ｈｚ），７．２１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．２，１１．２Ｈｚ），７．３５－７．４２（６Ｈ，ｍ），７．７０（１Ｈ，ｍ），８．１４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），９．５３（１Ｈ，ｓ），９．８３（１Ｈ，ｓ）．

（実施例１６７）　４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　｛６－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝アミド

窒素雰囲気下、４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（４０ｍｇ）をエタノール（１ｍｌ）に溶解させた後、Ｄ－１０－カンファースルホン酸（２２．３ｍｇ）を加え５分間攪拌した。ここにフェニルアセチルイソチオシアネート（３４．１ｍｇ）－アセトニトリル（０．５ｍｌ×３）を加え、３０分間攪拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液（２０ｍｌ）を加えて分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ)、水（２０ｍｌ)、飽和食塩水（２０ｍｌ）にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（１．５ｍｌ）とヘキサン（１．５ｍｌ）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（３３．５ｍｇ，６１．８％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２２－１．５０（2Ｈ，ｍ），１．７４（2Ｈ，ｍ），２．０７（2Ｈ，ｍ），２．２５（1Ｈ，ｍ），３．１１（2Ｈ，ｍ），３．２０（4Ｈ，ｍ），３．７４（2Ｈ，ｓ），３．８９（2Ｈ，ｍ），７．０８－７．５５（8Ｈ，ｍ），７．６２（1Ｈ，ｍ），７．８６（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ），８．３３（1Ｈ，ｍ），８．４１（1Ｈ，ｂｒｓ），１２．４２（1Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

<u>（製造例１６７－１）　４－（アゼチジン－１－イル）－１－ベンジルピペリジン二塩酸塩</u>

アゼチジン塩酸塩（２．３５ｇ）のテトラヒドロフラン（６０ｍｌ）懸濁液にトリエチルアミン（３．５１ｍｌ）を加えた。ここに１－ベンジル－４－ピペリドン（３．７１ｍｌ)、酢酸（２．２９ｍｌ）を加え、氷冷浴上で攪拌した。ここに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６．３６ｇ)、ジクロロエタン（６０ｍｌ）を加え、室温で３．３時間攪拌した。反応液に、発泡が収まるまで炭酸ナトリウムを加え、その後、水（５０ｍｌ)、酢酸エチル（３００ｍｌ)、飽和食塩水（５０ｍｌ）を加えて分配した。水層を酢酸エチル（２００ｍｌ）で抽出した。有機層を集め，飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、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、淡褐色油状物を得た。これをジエチルエーテル（２０ｍｌ）－ヘキサン（２０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ塩酸－酢酸エチル溶液（１１ｍｌ

）を加えた。析出した固体をろ取、ヘキサンで洗浄した。これを通気乾燥し、白色固体として表題化合物の粗生成物（６．５５ｇ、定量的）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：２３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例１６７－２）　４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン　二塩酸塩

４－（アゼチジン－１－イル）－１－ベンジルピペリジン　二塩酸塩の粗生成物（６．５５ｇ）の２－プロパノール（５０ｍｌ）－水（５０ｍｌ）溶液に１０％パラジウム炭素（６００ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で２３時間攪拌した。触媒をろ別、２－プロパノールで洗浄し、ろ液を濃縮した。残渣にエタノール（１０ｍｌ）－ヘキサン（５０ｍｌ）を加えて沈殿を懸濁させた。これをろ取し、１０ｍｌのエタノールで洗浄した。ろ取した沈殿を通気乾燥し、白色粉末として表題化合物（４．２６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：１．７０－１．８０（２Ｈ，ｍ），２．２５（２Ｈ，ｍ），２．４９（２Ｈ，ｍ），２．８６－３．１２（２Ｈ，ｍ），３．５５（２Ｈ，ｍ），３．６０（１Ｈ，ｍ），４．２２（４Ｈ，ｍ）.

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：１４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例１６７－３）　４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イルアミン（２００ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）溶液に、室温でトリエチルアミン（０．２７８ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１７６ｍｌ）を加え、室温で１５分間攪拌した。反応液を酢酸エチル（６０ｍｌ）、水（５０ｍｌ）で分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍｌ）、トリエチルアミン（１．０ｍｌ）、４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン二塩酸塩（６８１ｍｇ）を加え、室温で１０時間攪拌した。反応

液を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）、酢酸エチル（１００ｍｌ）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。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；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色固体として表題化合物の粗精製物（３６４ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例１６７－４）　４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　（６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル）アミド（３６４ｍｇ）のメタノール溶液（２０ｍｌ）に、１０％パラジウム炭素（８５ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で１２時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチルに懸濁させ、これをジエチルエーテルで希釈した。固体をろ取、ジエチルエーテルで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表題化合物（１６０ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１．０９（２Ｈ，ｍ），１．５７（２Ｈ，ｍ），１．９０（２Ｈ，ｍ），２．１５（１Ｈ，ｍ），３．０５（６Ｈ，ｍ），３．７９（２Ｈ，ｍ），５．３８（２Ｈ，ｍ），６．３７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．２Ｈｚ），６．４６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１３．２Ｈｚ），６．９３（１Ｈ，ｍ），７．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ），８．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ），９．７１（１Ｈ，ｍ）.

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例１６８）　４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　｛４－［３－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド

）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

ベンジル　［４－（２－｛［４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル］アミノ｝ピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］カルバメート（１２８ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１０ｍｌ）に、１０％パラジウム炭素（２６．２ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で１６時間攪拌した。触媒をろ別、テトラヒドロフラン（４ｍｌ）で洗浄した。このうちの７ｍｌを乾固直前まで濃縮した。この残渣のエタノール（３．０ｍｌ）溶液に、室温で２－フェニルアセチルイソチオシアネート（３２．８ｍｇ）のトルエン（３．０ｍｌ）溶液を加え、室温で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（６０ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）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。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；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣をＬＣ－ＭＳにて精製した。目的物画分を濃縮後、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルに分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた固体にヘキサンを加え、これを懸濁させた。これをろ取、ヘキサンで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表題化合物（８．９ｍｇ、１２．９％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：１．１６（２Ｈ，ｍ），１．８０（２Ｈ，ｍ），２．１１（２Ｈ，ｍ），２．３７（１Ｈ，ｍ），２．９１（２Ｈ，ｍ），３．３０（４Ｈ，ｍ），３．７６（２Ｈ，ｓ），４．０９（２Ｈ，ｍ），６．６４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．０Ｈｚ），６．９７（１Ｈ，ｍ），７．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１０．８Ｈｚ），７．２６－７．３５（６Ｈ，ｍ），７．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．２７（１Ｈ，ｍ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，５８５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

（製造例１６８－１）　ベンジル　（４－｛２－［（４－アゼチジン－１－イルピ

ペリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝－２－フルオロフェニル）カルバメート

ベンジル［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］カルバメート（１０３ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍｌ）溶液に、室温でトリエチルアミン（０．０８１４ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．０６４１ｍｌ）を加え、室温で１５分間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍｌ）、トリエチルアミン（１．０ｍｌ）、４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン　二塩酸塩（２４９ｍｇ）を加え、室温で１０．５時間攪拌した。反応液を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）、酢酸エチル（１００ｍｌ）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。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；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物（１２８ｍｇ、８４．４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２６（２Ｈ，ｍ），１．６９（２Ｈ，ｍ），２．０６（２Ｈ，ｍ），２．１９（１Ｈ，ｍ），３．０１（２Ｈ，ｍ），３．１８（４Ｈ，ｍ），３．９０（２Ｈ，ｍ），５．２２（２Ｈ，ｓ），６．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，５．８Ｈｚ），６．８４－６．８９（３Ｈ，ｍ），６．９９（１Ｈ，ｓ），７．３３－７．４１（５Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ），８．１１（１Ｈ，ｍ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例１６９）　４－ジメチルアミノピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　｛４－［３－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

ベンジル　（４－｛２－［（４－ジメチルアミノピペリジン－１－カルボニル）ア

ミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝－２－フルオロフェニル）カルバメート（１０１ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１０ｍｌ）に、１０％パラジウム炭素（２１．２ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で１６時間攪拌した。触媒をろ別、テトラヒドロフラン（４ｍｌ）で洗浄し、４－ジメチルアミノピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミドのテトラヒドロフラン溶液（１４ｍｌ）を得た。このうちの７ｍｌを乾固直前まで濃縮した。この残渣のエタノール（３．０ｍｌ）溶液に、室温で２－フェニルアセチル　イソチオシアネート（２６．４ｍｇ）のトルエン（３．０ｍｌ）溶液を加え、室温で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（６０ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）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。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；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製した。得られた固体をヘキサンに懸濁させてろ取した。これをヘキサンで洗浄した。これをＬＣ－ＭＳ（溶出液；アセトニトリル－水－トリフルオロ酢酸系）にて精製した。目的物画分を濃縮後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルに分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濃縮し、白色粉末として表題化合物（８．４ｍｇ）を得た。

^{1}H－NMR　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：１．３７－１．４７（2H, m), １．９２（2H, m), ２．３１（6H, s), ２．４７（1H, m), ２．８８（2H, m), ３．７６（2H, s), ４．２０（2H, m), ６．４０（1H, dd, J＝2. 4, 6. 0Hz), ６．９７（1H, m), ７．０４（1H, dd, J＝2. 6, 11. 0Hz), ７．２６－７．３６（6H, m), ７．４９（1H, d, J＝2. 4Hz), ８．１１（1H, d, J＝6. 0Hz), ８．２７（1H, m).

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：５５１［M+H］$^{+}$, ５７３［M+Na］$^{+}$.

（製造例１６９－１）　４－ジメチルアミノ－１－ベンジルピペリジン　二塩酸塩

ジメチルアミン　塩酸塩（１１．０ｇ）のジクロロエタン（３００ｍｌ）懸濁液に１－ベンジル－４－ピペリドン（２０ｍｌ）、酢酸（６．１５ｍｌ）を加え、氷冷浴上で攪拌した。ここに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３４．３ｇ）を加え、氷浴上２０分間攪拌した後、室温で５．５時間攪拌した。反応液に水（２００ｍｌ）を加えた。さらにここに炭酸ナトリウムを水層が弱アルカリ性となるまで加えて、室温で１０分間攪拌した。これを分配し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を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。残渣にジエチルエーテル（１００ｍｌ）、４Ｎ塩酸－酢酸エチル溶液（５９．５ｍｌ）を加えた。これをジエチルエーテル（５０ｍｌ）、ヘキサン（５０ｍｌ）で希釈後、固体をろ取した。ろ取した固体をジエチルエーテルで洗浄した。これを通気乾燥し、淡褐色固体として表題化合物の粗生成物（３０．０ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：２１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例１６９－２）　４－ジメチルアミノピペリジン　二塩酸塩

４－ジメチルアミノ－１－ベンジルピペリジン　二塩酸塩粗生成物（３０．０ｇ）の２－プロパノール（３００ｍｌ）－水（３００ｍｌ）溶液に１０％パラジウム炭素（２．０ｇ）を加え、水素雰囲気下室温で２２時間攪拌した。触媒をろ別し、２－プロパノールで洗浄した。ろ液を濃縮した。得られた結晶をエタノール（５０ｍｌ）に懸濁させた。これをジエチルエーテル（５０ｍｌ）で希釈した。結晶をろ取し、これをメタノール（１０ｍｌ）で洗浄した。これを通気乾燥し、無色結晶として表題化合物（１６．４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：１．９４－２．０５（２Ｈ，ｍ），２．３５（２Ｈ，ｍ），２．８９（６Ｈ，ｓ），３．０６－３．１６（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．６２（３Ｈ，ｍ）.

（製造例１６９－３）　ベンジル　（４－｛２－［（４－ジメチルアミノピペリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝－２－フルオロフェニ

ル）カルバメート

ベンジル［4－（2－アミノピリジン－4－イルオキシ）－2－フルオロフェニル］カルバメート（103mg）のテトラヒドロフラン（5．0ml）溶液に、室温でトリエチルアミン（0．0814ml）、クロロギ酸フェニル（0．0641ml）を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮したものに、N，N－ジメチルホルムアミド（3．0ml）、トリエチルアミン（1．0ml）、4－ジメチルアミノピペリジン　二塩酸塩（235mg）を加え、室温で攪拌した。反応液を1N水酸化ナトリウム水溶液（50ml）、酢酸エチル（100ml）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。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；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝10：1）で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物（101mg，68．1％）を得た。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．27－1．55（2H，m），1．86（2H，m），2．27（6H，s），2．34（1H，m），2．87（2H，m），4．09－4．15（2H，m），5．22（2H，s），6．51（1H，dd，J＝2．0，5．6Hz），6．85－6．93（3H，m），7．06（1H，brs），7．33－7．41（4H，m），7．51（1H，brs），7．63（1H，d，J＝2．0Hz），8．03（1H，d，J＝5．6Hz），8．11（1H，m）．

ESI－MS（m／z）：508［M＋H］$^+$，530［M＋Na］$^+$．

（実施例170）　3－［6－（2－フルオロ－4－｛3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－（1－メチルピペリジン－4－イル）ウレア

窒素雰囲気下、3－［6－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－（1－メチルピペリジン－4－イル）ウレア（70

．３ｍｇ）をエタノール（２ｍｌ）に溶解させた後、Ｄ－１０－カンファースルホン酸（４３．７ｍｇ）を加え５分間攪拌した。ここに０．２４Ｍ　２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートートルエン溶液（１．０２ｍｌ）を加え、１７．５時間攪拌した。その後、反応液に０．２４Ｍ　２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートートルエン溶液（０．３ｍｌ）をさらに加え，３０分間攪拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）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（２０ｍｌ）、水（２０ｍｌ）、飽和食塩水（２０ｍｌ）にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：８）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（１ｍｌ）とヘキサン（２ｍｌ）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（３９．４ｍｇ，３６．８％）を淡黄色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５０－１．７３（２Ｈ，ｍ），１．８１（２Ｈ，ｍ），２．１２（２Ｈ，ｍ），２．３１（３Ｈ，ｓ），２．９３（３Ｈ，ｓ），２．９６（２Ｈ，ｍ），３．７２（２Ｈ，ｓ），４．２０（１Ｈ，ｍ），７．１３（２Ｈ，ｍ），７．１７－７．４２（５Ｈ，ｍ），７．６９（１Ｈ，ｍ），７．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．８，１１．６Ｈｚ），８．３５（１Ｈ，ｍ），８．４８（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例１７１）　４－ジメチルアミノピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

４－ジメチルアミノピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（８９．３ｍｇ）

をエタノール（２ｍｌ）に溶解させた後、窒素雰囲気下、Ｄ－１０－カンファースルホン酸（５５．３ｍｇ）を加え５分間攪拌した。次いで、０．２４Ｍ　２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートートルエン溶液（０．４ｍｌ）を加え、１時間攪拌した。その後、反応液に０．２４Ｍ　２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートートルエン溶液（０．４ｍｌ）をさらに加え、１時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）を加えて分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）、水（２０ｍｌ）、飽和食塩水（２０ｍｌ）にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝８：１）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（０．５ｍｌ）とヘキサン（４．０ｍｌ）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（２４．９ｍｇ，１８．４％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５０（２Ｈ，ｍ），１．９１（２Ｈ，ｍ），２．３０（６Ｈ，ｓ），２．３８（１Ｈ，ｍ），２．９６（２Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｂｒｓ），４．１２（２Ｈ，ｍ），７．１２（２Ｈ，ｍ），７．１６－７．５０（５Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｓ），７．８６（１Ｈ，ｍ），８．３３（１Ｈ，ｓ），８．４６（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例１７２）　４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

窒素雰囲気下、２－（４－フルオロフェニル）アセチル　クロライド（５８ｍｇ）にチオシアン酸カリウム（６５．３ｍｇ）とアセトニトリル（４ｍｌ）を加え、６

0℃にて２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応液に酢酸エチル（３０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）を加え３０分間攪拌した。この溶液を分配した後、分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ)、水（２０ｍｌ)、飽和食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、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、粗生成物の２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートを黄色油状物として得た。

４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（７０ｍｇ）をエタノール（２ｍｌ）に溶解させた後、窒素雰囲気下、Ｄ－１０－カンファースルホン酸（４３ｍｇ）を加え５分間攪拌した。ここに２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート－アセトニトリル（０．５ｍｌ×３）を加え２時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍｌ)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）を加えて分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ)、水（２０ｍｌ)、飽和食塩水（２０ｍｌ）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。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　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：５）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（０．５ｍｌ）とヘキサン（４ｍｌ）を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより、表題化合物（３６．９ｍｇ，３７．８％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２３－１．４０（２Ｈ，ｍ），１．６３－１．８４（２Ｈ，ｍ），２．０７（２Ｈ，ｍ），２．２５（１Ｈ，ｍ），３．１１（２Ｈ，ｍ），３．２０（４Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），３．８０－４．００（２Ｈ，ｍ），７．１２（２Ｈ，ｍ），７．１８－７．５０（５Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｓ），７．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ），８．３３（１Ｈ，ｓ），８．４９（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３８（１Ｈ，

ｂｒｓ).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５８２［M+H］$^{+}$.

（実施例１７３）　４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

窒素雰囲気下、（４－フルオロフェニル）アセチルクロライド（３４５ｍｇ）にチオシアン酸カリウム（３８８ｍｇ）とアセトニトリル（２０ｍｌ）を加え、６０℃にて２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣にトルエン（１０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍｌ）を加えて２０分間攪拌し、０．２Ｍ　２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート－トルエン溶液を調製した。

粗精製物の４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（８８．４ｍｇ）をエタノール（３ｍｌ）に懸濁させた後、Ｄ－１０－カンファースルホン酸（５１．３ｍｇ）を加え５分間攪拌した。ここに０．２Ｍ　２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート－トルエン溶液（１．３ｍｌ）を加え６２時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）を加えて分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）、水（２０ｍｌ）、飽和食塩水（２０ｍｌ）にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：９）により精製した。目的物画分を濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル（１ｍｌ）とヘキサン（１．５ｍｌ）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（４４．７ｍｇ，３４％）を淡桃色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２７（２Ｈ，ｍ

), 1．81（4H, m), 1．97（2H, m), 2．24（1H, m), 2．59（4H, m), 3．04（2H, m), 3．71（2H, brs), 4．03（2H, m), 7．12（2H, m), 7．18−7．32（3H, m), 7．33−7．46（2H, m), 7．63（1H, m), 7．86（1H, dd, J＝2．4, 11．6Hz), 8．33（1H, m), 8．48（1H, brs), 12．38（1H, brs).

ESI−MS（m／z）：596［M+H］$^{+}$.

（製造例173−1） 4−（ピロリジン−1−イル）ピペリジン−1−カルボキシリック アシド ［6−（4−アミノ−2−フルオロフェノキシ）ピリミジン−4−イル］アミド

6−（2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ）ピリミジン−4−イルアミン（150mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（6ml）に溶解させた後、氷水浴冷却下にトリエチルアミン（0．251ml）とクロロギ酸フェニル（0．226ml）を加えた。反応液を室温に戻し、30分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣に4−（ピロリジン−1−イル）ピペリジン（370mg）−N，N−ジメチルホルムアミド（6ml）を加えた後、15．5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（30ml）、飽和塩化アンモニウム水溶液（20ml）を加えて分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（20ml）、水（20ml）、飽和食塩水（20ml）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝1：5）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより、粗精製物の4−（ピロリジン−1−イル）ピペリジン−1−カルボキシリック アシド ［6−（2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ）ピリミジン−4−イル］アミド（88．4mg）を淡黄色油状物として得た。

上記粗精製物（88．4mg）にメタノール（6ml）とテトラヒドロフラン（6

ｍｌ）を加えて溶解させた後、窒素雰囲気下に１０％パラジウム炭素（１２８ｍｇ）を加えた。反応系内を水素置換して３時間攪拌した後、反応系内を窒素置換した。触媒をろ過した後、エタノールで洗浄し、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　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル：エタノール＝１９：１）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物（８８．４ｍｇ）を黄色油状物として得た。ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例１７４）　４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

窒素雰囲気下、室温で２－（４－フルオロフェニル）アセトアミド（２８２ｍｇ）に１，２－ジクロロエタン（２０ｍｌ）を加えた。反応液を攪拌下で、１１０℃まで昇温させた後、反応液にオギザリルクロライド（０．２０１ｍｌ）を加え、１４．５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応液を減圧濃縮した。

窒素雰囲気下、得られた残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．５ｍｌ）を加えた後、４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（２４５ｍｇ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．５ｍｌ×３）を加え、１．５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（５０ｍｌ）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（５０ｍｌ）、水（５０ｍｌ）、飽和食塩水（１００ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；ヘプタン:酢酸エチル＝１：５～１：８）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル（３．０ｍｌ）とヘキサン（３．０ｍｌ）を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（１７１

．２ｍｇ、４８．３％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４４－１．６６（２Ｈ，ｍ），１．７９（４Ｈ，ｍ），１．９３（２Ｈ，ｍ），２．２０（１Ｈ，ｍ），２．５７（４Ｈ，ｍ），２．９６（２Ｈ，ｍ），３．７２（２Ｈ，ｓ），４．０１（２Ｈ，ｍ），６．２３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．０２－７．４０（４Ｈ，ｍ），７．２１－７．３４（３Ｈ，ｍ），７．５５－７．６６（２Ｈ，ｍ），７．９４－８．１３（２Ｈ，ｍ），１０．５５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例１７５）　３－［６－（３－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

ベンジル　Ｎ－（２－フルオロ－４－｛６－［３－メチル－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレイド］ピリミジン－４－イルオキシ｝フェニル）カルバメート（１８９ｍｇ）をテトラヒドロフラン（２０ｍｌ）に溶解させた。２０％水酸化パラジウム炭素（１０４ｍｇ）を加え、水素雰囲気下で１０時間攪拌した。触媒をろ別し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、３－［６－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア粗体を無色油状物として得た［ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$］。

３－［６－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア粗体と（＋）－１０－カンファースルホン酸（８６．２ｍｇ）のエタノール（２．５ｍｌ）溶液に２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートトルエン溶液（０．２Ｍ，３．４ｍｌ）を室温にて加え、４時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル（２．０ｍｌ）を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物（２１．０ｍｇ、１０％）を白色結晶として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６４－１．７２（２Ｈ，ｍ），１．７４－１．８８（２Ｈ，ｍ），２．０４－２．１６（２Ｈ，ｍ），２．３１（３Ｈ，ｓ），２．８６－２．９８（５Ｈ，ｍ），３．７２（２Ｈ，ｓ），４．１８（１Ｈ，ｍ），６．９５－７．０５（２Ｈ，ｍ），７．０９－７．１５（２Ｈ，ｍ），７．２０－７．４０（３Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．３５－８．４２（２Ｈ，ｍ），８．４８（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

（製造例１７５－１）　４－クロロ－６－（３－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン

窒素雰囲気下、２，６－ジクロロピリミジン（５．０ｇ）と３－フルオロ－４－ニトロフェノール（６．１１ｇ）を室温にて１－メチル－２－ピロリジノン（２５ｍｌ）に溶解させた後、ジイソプロピルエチルアミン（６．８１ｍｌ）を加えて５０℃にて１３時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと水で分配した。分離した有機層を水、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、水、１０％硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣に酢酸エチル（２５ｍｌ）を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物（２．６１ｇ、３０％）を白色結晶として得た。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル（３０ｍｌ）を加えて攪拌した。析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテル（５ｍｌｘ２）で洗浄し、通気乾燥することにより表題化合物（３．９８ｇ、４４％）を白色結晶として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．０９（１Ｈ，

s), 7. 14 (1H, m), 7. 20 (1H, m), 8. 20 (1H, dd, J=8. 8, 8. 8Hz), 8. 62 (1H, s).

(製造例175−2) 4−(4−アミノ−3−フルオロフェノキシ)−6−クロロピリミジン

室温にて4−クロロ−6−(3−フルオロ−4−ニトロフェノキシ)ピリミジン(9. 726g)をエタノール(100ml)−N, N−ジメチルホルムアミド(100ml)に溶解させた後、水(50ml)、塩化アンモニウム(20g)、電解鉄粉(10g)を加えて100℃にて1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。セライトを通じて不溶物をろ去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルと水で分配した。分離した有機層を水、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。溶媒留去し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(8. 204g、95%)を淡黄色結晶として得た。

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3. 76 (2H, br), 6. 74−6. 90 (4H, m), 8. 60 (1H, s).

(製造例175−3) 4−アミノ−6−(4−アミノ−3−フルオロフェノキシ)ピリミジン

4−(4−アミノ−3−フルオロフェノキシ)−6−クロロピリミジン(2. 25g)をテトラヒドロフラン(25ml)、7Nアンモニアーメタノール溶液(50ml)に溶解させ、封管中、130℃で3日間加熱した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄した。水層を酢酸エチルで一度再抽出した。あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、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=1:3〜酢酸エチル)により精製し、表題化合物(0. 73g、35%)を紫色固体として得た。

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3. 69 (2H, br), 4. 81 (2H, br), 5. 80 (1H, s), 6. 70−6. 86 (3

H, m), 8．29（1H, s）.

（製造例175－4） ベンジル N－［4－（6－アミノピリミジン－4－イルオキシ）－2－フルオロフェニル］カルバメート

4－アミノ－6－（4－アミノ－3－フルオロフェノキシ）ピリミジン（730mg）をアセトン（60ml）－水（30ml）に溶解させた後、氷水浴冷却下に炭酸水素ナトリウム（335mg）、ベンジル クロロホルメート（0．550ml）を加えて同温にて攪拌した。3．5時間後、炭酸水素ナトリウム（140mg）、ベンジル クロロホルメート（0．120ml）を追加して、さらに1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル（50ml）－テトラヒドロフラン（100ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50ml）を加えて攪拌した。有機層を分離し、少量の飽和食塩水で洗浄した後、有機層を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル（25ml）を加えて攪拌した。析出した不溶物をろ去し、酢酸エチル（5ml x 3）で洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝1：2～1：4）により精製し、表題化合物（514mg、44%）を淡褐色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：4．86（2H, brs), 5．23（2H, s), 5．86（1H, d, J＝0．8Hz), 6．86（1H, brs), 6．90－6．95（2H, m), 7．30－7．45（5H, m), 8．13（1H, m), 8．28（1H, s）.

（製造例175－5） ベンジル N－（2－フルオロ－4－｛6－［3－メチル－3－（1－メチルピペリジン－4－イル）ウレイド］ピリミジン－4－イルオキシ｝フェニル）カルバメート

フェニル N－［6－（4－ベンジルオキシカルボニルアミノ－3－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－N－（フェノキシカルボニル）カルバメート粗体（358mg）に室温にて1－メチル－4－メチルアミノピペリジン（0．355ml）のN, N－ジメチルホルムアミド（2．5ml）溶液を加えて2時間攪拌

した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。分離した有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９５：５）により精製し、表題化合物（１８９．４ｍｇ）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６０－１．９０（４Ｈ，ｍ），２．０４－２．１４（２Ｈ，ｍ），２．３０（３Ｈ，ｓ），２．８０－３．００（５Ｈ，ｍ），４．１８（１Ｈ，ｍ），５．２３（２Ｈ，ｓ），６．８８（１Ｈ，ｍ），６．９２－６．９６（２Ｈ，ｍ），７．２９（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３０－７．４５（５Ｈ，ｍ），７．５８（１Ｈ，ｓ），８．１６（１Ｈ，ｍ），８．３８（１Ｈ，ｓ）．

（実施例１７６）　４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（３－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

ベンジル　［２－フルオロ－４－（２－｛［４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル］アミノ｝ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］カルバメート（１５５ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）溶液に２０％水酸化パラジウム炭素（４０．７ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で１３時間攪拌した。反応液に２０％水酸化パラジウム炭素（８１．４ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温でさらに３．５時間攪拌した。触媒をろ別、これをテトラヒドロフランで洗浄し、４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミドのテトラヒドロフラン溶液（２２ｍｌ）を得た（ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）。このうちの１１ｍｌにエタノール（４．０ｍｌ）、（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（６７．４ｍｇ）を加え、室温で５分間攪拌した。ここに室温で２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート　０．２Ｍトルエン溶液

（０．８７０ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート　０．２Ｍトルエン溶液（０．４００ｍｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート　０．２Ｍトルエン溶液（０．４００ｍｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。さらに２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート　０．２Ｍトルエン溶液（０．７００ｍｌ）を加え、室温で４５分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルに分配した。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。これを減圧濃縮し、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）で精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した。残渣をＬＣ－ＭＳ（溶出液；水－アセトニトリル系、トリフルオロ酢酸添加）で精製した。目的物画分を一部減圧濃縮し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、目的物の粗生成物（２４．５ｍｇ、２８．４％）を得た。ここにジエチルエーテル：ヘプタン＝１：１を加えて固化させた。固体をこれに懸濁させてろ取し、結晶をヘキサンで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表題化合物（１５．４ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４８－１．５８（２Ｈ，ｍ），１．８０（４Ｈ，ｍ），１．９４（２Ｈ，ｍ），２．２２（１Ｈ，ｍ），２．５８（４Ｈ，ｍ），２．９８（２Ｈ，ｍ），３．７２（２Ｈ，ｓ），４．０２（２Ｈ，ｍ），６．５６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．０Ｈｚ），６．９１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．０９－７．１４（２Ｈ，ｍ），７．２５－７．３２（３Ｈ，ｍ），７．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．０８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．３２（１Ｈ，ｍ），１２．３０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例１７７）　４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリ

ック　アシド　［４－（３－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

ベンジル　［４－（２－｛［４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル］アミノ｝ピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］カルバメート（１２８ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１０ｍｌ）に、１０％パラジウム炭素（２６．２ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で１６時間攪拌した。触媒をろ別、テトラヒドロフラン（４ｍｌ）で洗浄し、４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミドのテトラヒドロフラン溶液（約１４ｍｌ）を得た（ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）。これを一部減圧濃縮し４．５ｍｌにしたもののうちの１．５ｍｌにエタノール（１．０ｍｌ）、（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（３６．４ｍｇ）を加え、室温で５分間攪拌した。ここに室温で２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート　０．２Ｍトルエン溶液（０．５８８ｍｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルに分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：２～酢酸エチル）で精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した。残渣をＬＣ－ＭＳ（溶出液；水－アセトニトリル系、トリフルオロ酢酸添加）で精製した。目的物画分を濃縮し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、目的物の粗生成物（１５．５ｍｇ）を得た。この粗生成物にヘキサン（１ｍｌ）を加えて固化させた。固体をこれに懸濁させてろ取し、これをヘキサンで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表題化合物（１１．０ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２３－１．４７（２Ｈ，ｍ），１．７４（２Ｈ，ｍ），２．０８（２Ｈ，ｍ），２．２６（１Ｈ，ｍ

), 3．04（2H, m), 3．24（4H, m), 3．72（2H, s), 3．92（2H, m), 6．55（1H, dd, J＝2．4, 5．6Hz), 6．91（2H, d, J＝9．2Hz), 7．11（2H, m), 7．29（3H, m), 7．67（1H, d, J＝2．4Hz), 8．07（1H, d, J＝5．6Hz), 8．32（1H, m), 8．64（1H, s), 12．29（1H, s).

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：581［M＋H］$^{+}$.

（実施例178）　4－（アゼチジン－1－イル）ピペリジン－1－カルボキシリック　アシド　［4－（3－フルオロ－4－｛3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン－2－イル］アミド

ベンジル　［4－（2－｛［4－（アゼチジン－1－イル）ピペリジン－1－カルボニル］アミノ｝ピリジン－4－イルオキシ）－2－フルオロフェニル］カルバメート（128mg）のテトラヒドロフラン溶液（10ml）に、10％パラジウム炭素（26．2mg）を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。触媒をろ別、テトラヒドロフラン（4ml）で洗浄し、4－（アゼチジン－1－イル）ピペリジン－1－カルボキシリック　アシド　［4－（4－アミノ－3－フルオロフェノキシ）ピリジン－2－イル］アミドのテトラヒドロフラン溶液（約14ml）を得た（ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：386［M＋H］$^{+}$)。これを一部減圧濃縮し4．5mlにしたもののうちの3．0mlに室温で2－（4－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネート（0．25Mテトラヒドロフラン溶液、1．57ml）を加え、室温で0．5時間攪拌した。反応液に室温で2－（4－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネート（0．25Mテトラヒドロフラン溶液、0．89ml）を加え、室温で0．5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルに分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝1：2～酢酸エチル）で精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した。残渣をＬＣ－ＭＳ（溶出液；水－アセトニトリル系、トリフルオロ酢

酸添加）で精製した。目的物画分を一部減圧濃縮し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、目的物の粗生成物（３０．３ｍｇ）を得た。ここにジエチルエーテル（１ｍｌ）、ヘキサン（１ｍｌ）、アセトン（０．２ｍｌ）を加えて析出した固体を懸濁させた。固体をろ取し、これをジエチルエーテルで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表題化合物（１１．３ｍｇ、２４．２％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２４－１．３３（２Ｈ，ｍ），１．６８－１．７３（２Ｈ，ｍ），２．０６（２Ｈ，ｍ），２．２１（１Ｈ，ｍ），３．０３（２Ｈ，ｍ），３．１９（４Ｈ，ｍ），３．７３（２Ｈ，ｓ），３．９０（２Ｈ，ｍ），６．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，６．０Ｈｚ），６．８７－６．９２（２Ｈ，ｍ），７．０８（２Ｈ，ｍ），７．２６－７．３４（３Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．１５（１Ｈ，ｍ），８．９０（１Ｈ，ｍ），１０．７２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例１７９）　４－｛［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノメチル）ピロリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－｛［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノメチル）ピロリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン（１０５ｍｇ）と（＋）－１０－カンファースルホン酸（６５ｍｇ）のエタノール（２．５ｍｌ）溶液に２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートトルエン溶液（０．２Ｍ，２．２ｍｌ）を室温にて加え、１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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、残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル：ヘプタン＝２：１～酢酸エチル）により精製し、表題化合物（６０．５ｍｇ、３８％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７２（１Ｈ，ｍ），２．１０（１Ｈ，ｍ），２．２５（６Ｈ，ｓ），２．２９－２．３２（２Ｈ，ｍ），２．５０（１Ｈ，ｍ），３．２０（１Ｈ，ｍ），３．４０－３．７０（３Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），７．１０－７．４０（７Ｈ，ｍ），７．７０（１Ｈ，ｓ），７．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ），８．３２（１Ｈ，ｓ），８．４４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

（製造例１７９－１）　４－｛[（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノメチル）ピロリジン－１－イル]カルボニルアミノ｝－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン

４－アミノ－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（１２５ｍｇ）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（２ｍｌ）に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン（０．１６７ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１５０ｍｌ）を滴下した。室温にて１２分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノメチル）ピロリジン　二塩酸塩（５０３ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．５ｍｌ）溶液とトリエチルアミン（０．８４１ｍｌ）を加えて３．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル：ヘプタン＝２：１～酢酸エチル）により精製することにより表題化合物（１２４ｍｇ、６１％）を無色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４２７［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

（製造例１７９－２）　４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－｛[

（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノメチル）ピロリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン

４－｛［（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノメチル）ピロリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（１２４ｍｇ）をテトラヒドロフラン（１５ｍｌ）に溶解させた。２０％水酸化パラジウム炭素（８６ｍｇ）を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表題化合物（１０５ｍｇ、９１％）を淡黄色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３９７［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$.

（実施例１８０）　４－｛［４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－｛［４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン（１１８ｍｇ）と（＋）－１０－カンファースルホン酸（７０．６ｍｇ）のエタノール（３．０ｍｌ）溶液に２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートトルエン溶液（０．２Ｍ，３．０ｍｌ）を室温にて加え、２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル：ヘプタン＝４：１）により精製し、表題化合物（７０．０ｍｇ、４０％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．１０－１．４０（２Ｈ，ｍ），１．７０（１Ｈ，ｍ），１．８０－１．９０（２Ｈ，ｍ），２．１０－２．１５（２Ｈ，ｍ），２．２２（６Ｈ，ｓ），２．８５－３．００（２Ｈ，ｍ

), 3. 71 (2H, s), 4. 05−4. 15 (2H, m), 7. 10−7. 40 (7H, m), 7. 64 (1H, d, J=0. 8Hz), 7. 86 (1H, dd, J=2. 4, 11. 2Hz), 8. 33 (1H, d, J=0. 8Hz), 8. 49 (1H, brs), 12. 38 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 584 $[M+H]^+$.

(製造例180−1) 4−{[4−(ジメチルアミノメチル) ピペリジン−1−イル] カルボニルアミノ}−6−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ) ピリミジン

4−アミノ−6−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ) ピリミジン (125mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0. 167ml)、クロロギ酸フェニル (0. 150ml) を滴下した。室温にて10分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4−(ジメチルアミノメチル) ピペリジン 二塩酸塩 (538mg) のN, N−ジメチルホルムアミド (2. 5ml) 溶液とトリエチルアミン (0. 841ml) を加えて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル:ヘプタン=2:1〜酢酸エチル) により精製することにより表題化合物 (136mg、65%) を白色結晶として得た。

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 20−1. 40 (2H, m), 1. 72 (1H, m), 1. 80−1. 90 (2H, m), 2. 10−2. 20 (2H, m), 2. 22 (6H, s), 2. 90−3. 00 (2H, m), 4. 05−4. 15 (2H, m), 7. 41 (1H, m), 7. 45 (1H, brs), 7. 73 (1H, d, J=0. 8Hz), 8. 06−8. 16 (2H, m), 8. 32 (1H, d, J=0. 8Hz).

（製造例１８０－２）　４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－｛[４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル] カルボニルアミノ｝ピリミジン

４－｛[４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル] カルボニルアミノ｝－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（１３６ｍｇ）をテトラヒドロフラン（１５ｍｌ）に溶解させた。２０％水酸化パラジウム炭素（１００ｍｇ）を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表題化合物（１１８ｍｇ、９４％）を無色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３８９ $[M+H]^+$.

（実施例１８１）　４－｛[４－（２－ジメチルアミノエチル）ピペラジン－１－イル] カルボニルアミノ｝－６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル] チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－｛[４－（２－ジメチルアミノエチル）ピペラジン－１－イル] カルボニルアミノ｝ピリミジン（１５０ｍｇ）と（＋）－１０－カンファースルホン酸（１７３ｍｇ）のエタノール（３．５ｍｌ）溶液に２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート－トルエン溶液（０．２Ｍ，３．５ｍｌ）を室温にて加え、２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９５：５）により精製し、表題化合物（８４．８ｍｇ、３８％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．２６（６Ｈ，ｓ），２．４２－２．５８（８Ｈ，ｍ），３．５２－３．６０（４Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），７．０９－７．４０（７Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．

8Hz), 7. 86 (1H, dd, J=2. 4, 12. 0Hz), 8. 33 (1H, d, J=0. 8Hz), 8. 49 (1H, brs), 12. 38 (1H, brs). ESI−MS (m/z): 599 $[M+H]^+$.

(製造例181−1) 4−{[4−(2−ジメチルアミノエチル) ピペラジン−1−イル] カルボニルアミノ}−6−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ) ピリミジン

4−アミノ−6−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ) ピリミジン (125mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0. 174ml)、クロロギ酸フェニル (0. 157ml) を滴下した。室温にて20分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて1−(2−ジメチルアミノエチル) ピペラジン (393mg) のN, N−ジメチルホルムアミド (2. 5ml) 溶液を加えて2. 5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル〜酢酸エチル：メタノール=95：5) により精製することにより表題化合物 (167mg、77%) を淡黄色粉末として得た。

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2. 26 (6H, s), 2. 40−2. 60 (8H, m), 3. 50−3. 60 (4H, m), 7. 39−7. 45 (2H, m), 7. 73 (1H, d, J=0. 8Hz), 8. 07−8. 15 (2H, m), 8. 32 (1H, d, J=0. 8Hz).

(製造例181−2) 4−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ) −6−{[4−(2−ジメチルアミノエチル) ピペラジン−1−イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

4−{[4−(2−ジメチルアミノエチル) ピペラジン−1−イル] カルボニルアミノ}−6−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ) ピリミジン (167mg)

をテトラヒドロフラン（１６ｍｌ）に溶解させた。２０％水酸化パラジウム炭素（１０８ｍｇ）を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表題化合物（１５０ｍｇ、９７％）を淡黄色粉末として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例１８２）　４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－｛［４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－｛［４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（８５ｍｇ）と（＋）－１０－カンファースルホン酸（９２ｍｇ）のエタノール（２．０ｍｌ）溶液に２－フェニルアセチルイソチオシアネート－トルエン溶液（０．２Ｍ，２．０ｍｌ）を室温にて加え、２５分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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、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：メタノール＝９８：２～９５：５）により精製し、表題化合物（３０．５ｍｇ、２５％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５０－１．９５（５Ｈ，ｍ），２．２８（３Ｈ，ｓ），２．３６－２．７０（８Ｈ，ｍ），２．８９（２Ｈ，ｍ），３．７４（２Ｈ，ｓ），４．０４－４．１６（２Ｈ，ｍ），６．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．１０－７．５０（８Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．８９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．４７（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．４４（１Ｈ，ｂｒｓ）.

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例１８２－１）　４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－２－｛[４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル] カルボニルアミノ｝ピリジン

２－アミノ－４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン（１００ｍｇ）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（２ｍｌ）に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン（０．１４０ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１２６ｍｌ）を滴下した。室温にて２０分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン（３６８ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍｌ）溶液を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、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：メタノール＝９８：２～９５：５）により精製することにより表題化合物（１３８ｍｇ、７５％）を淡黄色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６０－２．００（５Ｈ，ｍ），２．２８（３Ｈ，ｓ），２．４０－３．００（１０Ｈ，ｍ），４．００－４．２０（２Ｈ，ｍ），６．６４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．２０－７．４０（２Ｈ，ｍ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．００－８．２０（３Ｈ，ｍ）．

（製造例１８２－２）　４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－｛[４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル] カルボニルアミノ｝ピリジン

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－２－｛[４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル] カルボニルアミノ｝ピリジン（１３８ｍｇ）をテトラヒドロフラン（３０ｍｌ）に溶解させた。２０％水酸化パラジウム炭素（８９ｍｇ）を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒド

ロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物（８５ｍｇ、６６％）を淡黄色粉末として得た。ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例１８３）　１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－３－［４－（３－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシピリジン－２－イル）－１－メチルウレア

ベンジル　［４－（２－｛３－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－３－メチルウレイド｝ピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］カルバメート（５１．３ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍｌ）溶液に２０％水酸化パラジウム炭素（２０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で６時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として３－［４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレア（ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）を得た。これをエタノール（０．６８ｍｌ）に溶解し、ここに（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（４０．１ｍｇ）を加え、室温で５分間攪拌した。ここに２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート（０．２Ｍトルエン溶液、０．６８２ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。ここに２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート（０．２Ｍトルエン溶液、１．２４ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。さらに２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート（０．２Ｍトルエン溶液、０．２０５ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。さらに２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート（０．２Ｍトルエン溶液、０．２０５ｍｌ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液を酢酸エチル－飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をＬＣ－ＭＳ（溶出液；アセトニトリル－水－トリフルオロ酢酸系）で精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を酢酸エチル－飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した

。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣にヘキサン：酢酸エチル＝５：１を加えて固体を沈殿させた。これをろ取、ヘキサンで洗浄、乾燥し、淡黄色粉末として表題化合物（８．５ｍｇ、１４．９％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６５（２Ｈ，ｍ），１．７９（２Ｈ，ｍ），２．１２（２Ｈ，ｍ），２．２９（６Ｈ，ｓ），２．４９（４Ｈ，ｍ），２．８９（３Ｈ，ｓ），３．０１（２Ｈ，ｍ），３．７２（２Ｈ，ｓ），４．１７（１Ｈ，ｍ），６．５７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．０Ｈｚ），６．９１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．１１（２Ｈ，ｍ），７．２３－７．３１（３Ｈ，ｍ），７．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．３２（１Ｈ，ｍ），１２．３０（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（製造例１８３－１）　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

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］$^{+}$．

（製造例１８３－２）　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　三塩酸塩

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（７０２ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０．５ｍｌ）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８時間加熱還流した。反応液を氷冷した。ここに水（０．２８０ｍｌ）、５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．２８０ｍｌ）、水（０．８４０ｍｌ）を順次加え、これを１時間攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液に４Ｎ塩酸－酢酸エチル溶液（１．２３ｍｌ）を加えた。これを濃縮し、淡黄色結晶として表題化合物（６７３ｍｇ、定量的）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：１．７０－１．８０（２Ｈ，ｍ），２．０７（２Ｈ，ｍ），２．１９（２Ｈ，ｍ），２．７０（３Ｈ，ｓ），２．７３（２Ｈ，ｍ），２．８９（６Ｈ，ｓ），３．０２－３．１３（３Ｈ，ｍ），３．２６（２Ｈ，ｍ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：１８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（製造例１８３－３）　ベンジル　［４－（２－｛３－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－３－メチルウレイド｝ピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］カルバメート

ベンジル　［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］カルバメート（１１３ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍｌ）溶液にトリエチルアミン（０．１２７ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１００ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下室温で３０分間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）－飽和食塩水（３０ｍｌ）に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、これを減圧濃縮した。残渣に、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　三塩酸塩（６７３ｍｇ）にテトラヒドロフラン（６．０ｍｌ）、トリエチルアミン（２．０ｍｌ）を加えてできた懸濁液（４ｍｌ）を加え、これを室温で２７時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍｌ）、１Ｎ水酸

化ナトリウム水溶液（１０ｍｌ）を加えて、室温で５時間攪拌した。ここに飽和食塩水を加えたものを酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、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。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、白色固体を得た。ここにメタノール（３ｍｌ）、５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル－飽和食塩水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮した。残渣をＬＣ－ＭＳ（溶出液；アセトニトリル－水－トリフルオロ酢酸系）で精製した。目的物画分をそれぞれ濃縮した。残渣を酢酸エチル－飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、無色油状物として表題化合物（５１．３ｍｇ、２８．４％）を得た。

１Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．６４（２Ｈ，ｍ），１．７８（２Ｈ，ｍ），２．１１（２Ｈ，ｍ），２．２７（６Ｈ，ｓ），２．４８（４Ｈ，ｍ），２．８８（３Ｈ，ｓ），３．０１（２Ｈ，ｍ），４．１６（１Ｈ，ｍ），５．２３（２Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．０Ｈｚ），６．８５－６．９１（３Ｈ，ｍ），７．２０（１Ｈ，ｓ），７．３３－７．４３（５Ｈ，ｍ），７．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．１２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５６５ $[M+H]^+$．

（実施例１８４）　１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－３－［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチルウレア

３－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレ

ア（１１０ｍｇ）のエタノール（２．０ｍｌ）溶液に（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（１０１ｍｇ）を加え、室温で１５分間攪拌した。ここに２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート（３．０６ｍｌ、０．２５Ｍ　トルエン溶液）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍｌ）、酢酸エチル（３０ｍｌ）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。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル：ヘキサン＝１：１を加え、これを懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルでこれを洗浄し、淡黄色粉末として表題化合物（５０．５ｍｇ、３１．６％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６９（２Ｈ，ｍ），１．８３（２Ｈ，ｍ），２．１５（２Ｈ，ｍ），２．３０（６Ｈ，ｓ），２．５１（４Ｈ，ｍ），２．９２（３Ｈ，ｓ），３．０５（２Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），４．１９（１Ｈ，ｍ），７．１０（２Ｈ，ｍ），７．２０－７．３７（５Ｈ，ｍ），７．６８（１Ｈ，ｓ），７．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，７．６Ｈｚ），８．３４（１Ｈ，ｓ），８．５０（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３８（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

（製造例１８４－１）　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

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（７０２ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０．５ｍｌ）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］$^+$.

（製造例１８４－２）　３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレア

６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イルアミン（２００ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０．０ｍｌ）溶液にトリエチルアミン（０．２６６ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．２２１ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下室温で３０分間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣にＮ、Ｎ－ジメチルホルムアミド（６．０ｍｌ）、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（５９３ｍｇ）を加え、これを室温で８時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍｌ）、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１０ｍｌ）を加えて、室温で５時間攪拌した。ここに飽和食塩水を加えたものを酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、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。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ Ｓｉｌｙｓｉａ ＮＨ、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル－ヘキサン（１：１）を加え、固体を懸濁させたのち、上清を取り除いた。これを乾燥し、淡黄色粉末として表題化合物（２４０ｍｇ、６５．０％）を得た。

^{1}H－NMR Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．６７（2H, m

), 1．85（2H, m), 2．15（2H, m), 2．30（6H, s), 2．52（4H, m), 2．94（3H, s), 3．06（2H, m), 4．20（1H, m), 7．36（1H, s), 7．42（1H, m), 7．77（1H, d, J＝0．8Hz), 8．08－8．24（2H, m), 8．33（1H, d, J＝0．8Hz).

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：４６２［M+H］$^{+}$.

（製造例１８４－３）　３－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレア

３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレア（２４０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）溶液に２０％水酸化パラジウム炭素（１８．３ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で１５．５時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を濃縮し、黄色アモルファスとして表題化合物（２２０ｍｇ、９８．０％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：４３２［M+H］$^{+}$.

（実施例１８５）　４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－｛［４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－｛［４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（１６４ｍｇ）と（＋）－１０－カンファースルホン酸（８５ｍｇ）のエタノール（４．０ｍｌ）溶液に２－フェニルアセチルイソチオシアネートトルエン溶液（０．２Ｍ，４．０ｍｌ）を室温にて加え、１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝９８：２～９５：５）により精製し、表題化合物（１２７ｍｇ、５７％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４０－２．００（８Ｈ，ｍ），２．２５－２．４０（２Ｈ，ｍ），２．４９（１Ｈ，ｍ），２．７５－２．９０（４Ｈ，ｍ），３．７０（１Ｈ，ｍ），３．７４（２Ｈ，ｓ），４．０５－４．２０（２Ｈ，ｍ），６．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．１０－７．５０（８Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．８９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．５３（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．４４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（製造例１８５－１）　４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－２－｛［４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

２－アミノ－４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン（１００ｍｇ）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（２ｍｌ）に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン（０．１４０ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１２６ｍｌ）を滴下した。室温にて２０分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ピペリジン（４１２ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍｌ）溶液を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、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：メタノール＝９８：２～９５：５）により精製することにより表題化合物（１６８ｍｇ、９１％）を淡黄色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４０－２．０

０（８Ｈ，ｍ），２．３１（２Ｈ，ｍ），２．５２（１Ｈ，ｍ），２．７０－２．９５（４Ｈ，ｍ），３．７０（１Ｈ，ｍ），４．００－４．２０（２Ｈ，ｍ），６．６４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．２０－７．４０（２Ｈ，ｍ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．００－８．２０（３Ｈ，ｍ）．

（製造例１８５－２）　４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－｛［４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－２－｛［４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（１６８ｍｇ）をテトラヒドロフラン（２０ｍｌ）に溶解させた。２０％水酸化パラジウム炭素（１０３ｍｇ）を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物（１６４ｍｇ）を淡黄色粉末として得た。ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例１８６）　４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　｛６－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝アミド

窒素雰囲気下、４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（８８ｍｇ）にテトラヒドロフラン（２ｍｌ）とメタノール（２ｍｌ）を加えた後、１０％パラジウム炭素（４５ｍｇ）を加えて反応系内を水素置換し、９時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物の４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（９０ｍｇ）を淡黄色アモルファスとして得た。

窒素雰囲気下、上記粗生成物（８１．６ｍｇ）をエタノール（１ｍｌ）に溶解した後、Ｄ－１０－カンファースルホン酸（４９ｍｇ）を加え５分間攪拌した。反応液に０．５Ｍ　２－フェニルアセチルイソチオシアネート－トルエン溶液（０．６３ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；ヘプタン:酢酸エチル＝１：１～２：３）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル（１．０ｍｌ）とヘキサン（３．０ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（３４．０ｍｇ、２８．６％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５０－１．５６（３Ｈ，ｍ），１．８５（２Ｈ，ｍ），２．１４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．２２（６Ｈ，ｓ），２．９３（２Ｈ，ｍ），３．７４（２Ｈ，ｂｒｓ），４．０９（２Ｈ，ｍ），７．１６－７．５０（８Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｍ），７．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ），８．３３（１Ｈ，ｍ），８．４４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．４３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５６６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例１８７）　４－（２－ジメチルアミノエチル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　｛６－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝アミド

窒素雰囲気下、４－（２－ジメチルアミノエチル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（９４ｍｇ）にテトラヒドロフラン（２ｍｌ）とメタノール（２ｍｌ）を加えた後、１０％パラジウム炭素（４６ｍｇ）を加えて反応系内を水素置換し

、９時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物の４－（２－ジメチルアミノエチル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（９１ｍｇ）を淡黄色アモルファスとして得た。

窒素雰囲気下、粗生成物（８１ｍｇ）をエタノール（１ｍｌ）に溶解した後、Ｄ－１０－カンファースルホン酸（５１ｍｇ）を加え５分間攪拌した。反応液に０．５Ｍ　２－フェニルアセチルイソチオシアネート－トルエン溶液（０．６５１ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；ヘプタン:酢酸エチル＝１：５～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル（１．０ｍｌ）とヘキサン（３．０ｍｌ）を加え固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（４７．８ｍｇ、３７．９％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２７（６Ｈ，ｓ），２．４６（２Ｈ，ｍ），２．５３（６Ｈ，ｍ），３．５５（４Ｈ，ｍ），３．７４（２Ｈ，ｓ），７．１５－７．５２（８Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｍ），７．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．８，１１．６Ｈｚ），８．３３（１Ｈ，ｍ），８．４３（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．４２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例１８８）　２－｛［４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン

4－（4－アミノフェノキシ）－2－{[4－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－1－イル] カルボニルアミノ} ピリジン（79mg）と（+）－10－カンファースルホン酸（49．7mg）のエタノール（3．0ml）溶液に2－（4－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート－トルエン溶液（0．2M，3．0ml）を室温にて加え、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：ヘプタン＝4：1）により精製し、表題化合物（36．5mg、30%）を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．10－1．20（2H，m），1．50－1．90（3H，m），2．10－2．15（2H，m），2．21（6H，s），2．80－2．95（2H，m），3．71（2H，s），4．00－4．15（2H，m），6．53（1H，dd，J＝2．4，5．6Hz），7．10－7．40（7H，m），7．60－7．70（3H，m），8．04（1H，d，J＝5．6Hz），8．63（1H，brs），12．27（1H，brs）．

ESI－MS（m／z）：565 $[M+H]^+$．

（製造例188－1） 4－（4－アミノ－3－クロロフェノキシ）－2－{[4－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－1－イル] カルボニルアミノ} ピリジン

2－アミノ－4－（4－アミノ－3－クロロフェノキシ）ピリジン（100mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（2ml）に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン（0．118ml）、クロロギ酸フェニル（0．106ml）を滴下した。室温にて15分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン 二塩酸塩（456mg）のN，N－ジメチルホルムアミド（4．0ml）溶液とトリエチルアミン（

０．５９１ｍｌ）を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル：ヘプタン＝２：１～酢酸エチル）により精製することにより表題化合物（１２２ｍｇ、７１％）を淡黄色粉末として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例１８８－２）　４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛［４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

４－（４－アミノ－３－クロロフェノキシ）－２－｛［４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（１２２ｍｇ）をメタノール（１５ｍｌ）に溶解させた。１０％パラジウム炭素（１２３ｍｇ）を加え、水素雰囲気下で３日間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表題化合物（７９ｍｇ、７１％）を無色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例１８９）　４－［３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（３－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

ベンジル　｛４－［２－（｛４－［３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル｝アミノ）ピリジン－４－イルオキシ］－２－フルオロフェニル｝カルバメート（１３５ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０．０ｍｌ）溶液に２０％水酸化パラジウム炭素（５０ｍｇ）を加え、室温で水素雰囲気下８時間攪拌した。触媒をろ別し、溶媒３ｍｌになるまで濃縮し、４－［３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド

［４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミドの粗生成物を得た（ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）。ここにエタノール（３．０ｍｌ）、（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（６８．３ｍｇ）を加えた。これを室温で１０分間攪拌後、２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート（０．２Ｍトルエン溶液、３．１５ｍｌ）を加え、室温で攪拌した。３０分後、２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート（０．２Ｍトルエン溶液、４．２６ｍｌ）を加え、室温で３．５時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて室温で２時間攪拌した後、分配した。水層を酢酸エチルで抽出後、集めた有機層を飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮した。これにジエチルエーテル、ヘキサンを加え、析出した沈殿（４１．３ｍｇ）をろ取した。この粉末から１２ｍｇを除いた２９．３ｍｇを再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製した。目的物画分を集めて濃縮した。これにジエチルエーテル、ヘキサンを加え、析出した沈殿をろ取した。これを通気乾燥し、白色粉末として表題化合物（１２．８ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２４－１．３５（２Ｈ，ｍ），１．７１（２Ｈ，ｍ），２．１１（６Ｈ，ｓ），２．２６（１Ｈ，ｍ），２．８４（３Ｈ，ｍ），３．０６（２Ｈ，ｍ），３．４９（２Ｈ，ｍ），３．７２（２Ｈ，ｓ），３．８８（２Ｈ，ｍ），６．５５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），６．９１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．１１（２Ｈ，ｍ），７．１３－７．３１（３Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．３２（１Ｈ，ｍ），８．６４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．２９（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例１８９－１）　ｔｅｒｔ－ブチル　３－ジメチルアミノアゼチジン－１－カルボキシレート

１－Ｂｏｃ－アゼチジン－３－オン（３．４５ｇ）のメタノール（１７５ｍｌ）溶液に２Ｍジメチルアミン－テトラヒドロフラン溶液（２１．９ｍｌ）、酢酸（１．７３ｍｌ）、１０％パラジウム炭素（２．１５ｇ）を加え、室温で水素雰囲気下１４時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル－飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、無色油状物として表題化合物（４．０７ｇ、１０１％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４３（９Ｈ，ｍ），２．１７（６Ｈ，ｓ），３．０１（１Ｈ，ｍ），３．７９（２Ｈ，ｍ），３．９１（２Ｈ，ｍ）.

（製造例１８９－２）　Ｎ－［１－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）アゼチジン－３－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミン　三塩酸塩

ｔｅｒｔ－ブチル　３－ジメチルアミノアゼチジン－１－カルボキシレート（７．００ｇ）を氷冷攪拌し、ここにトリフルオロ酢酸（２１．６ｍｌ）を加え、氷浴上３０分間、さらに室温で１．５時間攪拌した。反応液を濃縮し、褐色油状物として３－（ジメチルアミノ）アゼチジン　二トリフルオロ酢酸塩の粗生成物（ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：１０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）を得た。これをジクロロメタン（３５０ｍｌ）に溶解し、１－ベンジル－４－ピペリドン（６．４９ｍｌ）を加え、室温で１０分間攪拌した。これを氷冷し、ここにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１１．１ｇ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣に酢酸エチル（３００ｍｌ）、飽和食塩水、炭酸カリウムを加えて室温で２０分間攪拌後、これを分配した。水層を酢酸エチル：テトラヒドロフラン＝１：１で抽出した。有機層を合わせ、乾燥後の有機層に４Ｎ塩酸－酢酸エチル溶液（２６．３ｍｌ）を加えた

。これを濃縮し、無色結晶として表題化合物の粗生成物（１４．１ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：２７４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例１８９－３）　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　三塩酸塩

Ｎ－［１－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）アゼチジン－３－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミン　三塩酸塩の粗生成物（１４．１ｇ）の２－プロパノール（３８０ｍｌ）－水（３８０ｍｌ）溶液に１０％パラジウム炭素（５．０ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１２時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を減圧濃縮し、無色結晶として表題化合物の粗生成物（１０．７ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：１８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例１８９－４）　ベンジル　｛４－［２－（｛４－［３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボニル｝アミノ）ピリジン－４－イルオキシ］－２－フルオロフェニル｝カルバメート

ベンジル　［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］カルバメート（１５０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（６．６４ｍｌ）溶液にトリエチルアミン（０．１６９ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１３３ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下室温で２３時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍｌ）、ジメチル－［１－（ピペリジン－４－イル）アゼチジン－３－イル］アミン三塩酸塩（４９８ｍｇ）、トリエチルアミン（０．２００ｍｌ）を加え、これを室温で１２時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍｌ）、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１０ｍｌ）を加えて、室温で１時間攪拌した。ここに飽和食塩水を加えたものを酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、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。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１９：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、

淡黄色固体として表題化合物（１１８ｍｇ、４９．３％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２６－１．３５（２Ｈ，ｍ），１．７３（２Ｈ，ｍ），２．１２（６Ｈ，ｓ），２．２５（１Ｈ，ｍ），２．８３（３Ｈ，ｍ），３．０５（２Ｈ，ｍ），３．４９（２Ｈ，ｍ），３．８８（２Ｈ，ｍ），５．２３（２Ｈ，ｓ），６．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．０Ｈｚ），６．８５－６．９１（３Ｈ，ｍ），７．２３－７．２６（２Ｈ，ｍ），７．３５－７．４２（４Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．１４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例１９０）　２－｛［４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン

４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛［４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（２１４ｍｇ）と（＋）－１０－カンファースルホン酸（１０５ｍｇ）のエタノール（４．０ｍｌ）溶液に２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートトルエン溶液（０．２５Ｍ，３．０ｍｌ）を室温にて加え、４時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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、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：メタノール＝１００：０～９７：３）により精製し、表題化合物（５８．６ｍｇ、１９％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４０－２．００（８Ｈ，ｍ），２．３２（２Ｈ，ｍ），２．５１（１Ｈ，ｍ），２．７５－２．９５（４Ｈ，ｍ），３．６０－３．８０（３Ｈ，ｍ），４．０５－４．２０（２Ｈ，ｍ），６．５４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．１０－７．４０（７Ｈ

，m)，７．６３（1H，d，J＝2．4Hz)，７．６７－７．７０（2H，m)，８．０４（1H，d，J＝5．6Hz)，８．５０（1H，brs)，１２．２６（1H，brs)．

ＥＳＩ－MS（m／z)：６０７［M+H］$^{+}$．

（製造例１９０－１）　２－｛［４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン

２－アミノ－４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン（１１６mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（２．５ml）に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン（０．１７５ml)、クロロギ酸フェニル（０．１５７ml）を滴下した。室温にて３０分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ピペリジン（５００mg）のN，N－ジメチルホルムアミド（５．０ml）溶液を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を１N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、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：メタノール＝１００：０～９７：３）により精製することにより表題化合物（２４３mg）を淡黄色油状物として得た。

^{1}H－NMR　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（$CDCl_3$）δ（ppm)：１．４０－２．００（8H，m)，２．３３（2H，m)，２．５２（1H，m)，２．７５－３．００（4H，m)，３．７１（1H，m)，４．００－４．２０（2H，m)，６．６４（1H，d.d，J＝2．4，5．6Hz)，７．１５－７．３０（3H，m)，７．７５（1H，d，J＝2．4Hz)，８．１６（1H，d，J＝5．6Hz)，８．２５－８．３０（2H，m)．

（製造例１９０－２）　４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛［４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジ

ン

２－{[４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル]カルボニルアミノ}－４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン（２４３ｍｇ）をテトラヒドロフラン（２５ｍｌ）に溶解させた。２０％水酸化パラジウム炭素（１４０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物（２１４ｍｇ）を淡黄色粉末として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４１２ $[M+H]^+$.

（実施例１９１）　４－（４－{３－[２－（４－フルオロフェニル）アセチル]チオウレイド}フェノキシ）－２－{[４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル]カルボニルアミノ}ピリジン

４－（４－アミノフェノキシ）－２－{[４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル]カルボニルアミノ}ピリジン（１４９ｍｇ）と（＋）－１０－カンファースルホン酸（１５２ｍｇ）のエタノール（４．０ｍｌ）溶液に２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートトルエン溶液（０．２５Ｍ，３．０ｍｌ）を室温にて加え、３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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、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：メタノール＝９８：２～９７：３）により精製し、表題化合物（８８．２ｍｇ、４０％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ （$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．４０－２．００（５Ｈ，ｍ），２．３４（３Ｈ，ｓ），２．４０－３．００（１０Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），４．０５－４．２０（２Ｈ，ｍ），６．５４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．１０－７．４０（７Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．６７－７．７０（２Ｈ，ｍ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．

6Hz), 8.47 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 606 $[M+H]^+$.

(製造例191−1) 2−{[4−(1−メチルピペラジン−4−イル) ピペリジン−1−イル] カルボニルアミノ} −4−(4−ニトロフェノキシ) ピリジン

2−アミノ−4−(4−ニトロフェノキシ) ピリジン (116mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.5ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.175ml)、クロロギ酸フェニル (0.157ml) を滴下した。室温にて30分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4−(1−メチルピペラジン−4−イル) ピペリジン (500mg) のN, N−ジメチルホルムアミド (5.0ml) 溶液を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、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:メタノール=100:0〜97:3) により精製することにより表題化合物 (163mg、74%) を淡黄色油状物として得た。

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.40−2.00 (5H, m), 2.31 (3H, s), 2.40−3.00 (10H, m), 4.00−4.20 (2H, m), 6.64 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.15−7.30 (3H, m), 7.75 (1H, d, J=2.4Hz), 8.15 (1H, d, J=5.6Hz), 8.25−8.30 (2H, m).

(製造例191−2) 4−(4−アミノフェノキシ) −2−{[4−(1−メチルピペラジン−4−イル) ピペリジン−1−イル] カルボニルアミノ} ピリジン

2−{[4−(1−メチルピペラジン−4−イル) ピペリジン−1−イル] カルボニルアミノ} −4−(4−ニトロフェノキシ) ピリジン (163mg) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (104mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗

浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物（１４９ｍｇ、９８％）を淡黄色粉末として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例１９２）　４－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）－６－｛［４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－｛［４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン（９８ｍｇ）と（＋）－１０－カンファースルホン酸（７９ｍｇ）のエタノール（２．０ｍｌ）溶液に２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート－トルエン溶液（０．２５Ｍ，２．０ｍｌ）を室温にて加え、３．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９７：３）により精製し、表題化合物（６５．２ｍｇ、４６％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４０－２．００（５Ｈ，ｍ），２．３０（３Ｈ，ｓ），２．４０－３．００（１０Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），４．００－４．２０（２Ｈ，ｍ），７．１０－７．４０（７Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ），８．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．６４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．４０（１Ｈ，ｂｒｓ）.

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例１９２－１）　４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－６－｛［４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン

４－アミノ－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（１００ｍｇ）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（２ｍｌ）に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン（０．１３９ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１２５ｍｌ）を滴下した。室温にて１５分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン（４４０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．０ｍｌ）溶液を加えて２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９７：３）により精製することにより表題化合物（１０４ｍｇ、５７％）を淡黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４０－２．００（５Ｈ，ｍ），２．３４（３Ｈ，ｓ），２．４０－３．００（１０Ｈ，ｍ），４．００－４．２０（２Ｈ，ｍ），７．３５－７．４５（２Ｈ，ｍ），７．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．０７－８．１５（２Ｈ，ｍ），８．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ）．

（製造例１９２－２）　４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－｛［４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－６－｛［４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン（１０４ｍｇ）をテトラヒドロフラン（１５ｍｌ）に溶解させた。２０％水酸化パラジウム炭素（７０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表記化合物（９８ｍｇ、定量的）を淡黄色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例１９３）　４－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）－６－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン（１３４ｍｇ）と（＋）－１０－カンファースルホン酸（１０９ｍｇ）のエタノール（３．０ｍｌ）溶液に２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートトルエン溶液（０．２５Ｍ，２．５ｍｌ）を室温にて加え、３．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９８：２）により精製した。目的物画分を濃縮し、表題化合物（６０．７ｍｇ、３１％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５０－２．１０（６Ｈ，ｍ），２．２０－２．４０（４Ｈ，ｍ），２．５５－２．６５（４Ｈ，ｍ），２．９０－３．１０（２Ｈ，ｍ），３．５０－３．６０（４Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），７．１０－７．４０（７Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ），８．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．４４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例１９３－１）　４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－６－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン

４－アミノ－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（１００ｍ

g）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（２ｍｌ）に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン（０．１３９ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１２５ｍｌ）を滴下した。室温にて１５分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン（４４０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．０ｍｌ）溶液を加えて２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９７：３）により精製することにより表題化合物（１４５ｍｇ、７９％）を淡黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６０－２．００（６Ｈ，ｍ），２．２０－２．３０（１Ｈ，ｍ），２．２８（３Ｈ，ｓ），２．５５－２．６５（４Ｈ，ｍ），２．８０－３．００（２Ｈ，ｍ），３．４０－３．６０（４Ｈ，ｍ），７．３５－７．４５（２Ｈ，ｍ），７．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．０７－８．１５（２Ｈ，ｍ），８．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ）．

（製造例１９３－２）　４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－６－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン（１４５ｍｇ）をテトラヒドロフラン（２０ｍｌ）に溶解させた。２０％水酸化パラジウム炭素（１００ｍｇ）を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表記化合物（１３４ｍｇ、９９％）を淡黄色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例１９４）　１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－３－［４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチルウレア

３－［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレア（１２１ｍｇ）のエタノール（２．０ｍｌ）溶液に（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（１１９ｍｇ）を加え、室温で１０分間攪拌した。ここに、２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート（２．３４ｍｌ、０．２５Ｍトルエン溶液）を加え、室温で５０分間攪拌した。反応液を酢酸エチル－飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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、酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製した。目的物を含む画分を集めて濃縮した。残渣をＬＣ－ＭＳ（溶出液；アセトニトリル－水－トリフルオロ酢酸系）で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。これを酢酸エチル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、白色粉末として表題化合物（２６．３ｍｇ、１４．８％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６４（２Ｈ，ｍ），１．７８（２Ｈ，ｍ），２．１０（２Ｈ，ｍ），２．２８（６Ｈ，ｓ），２．４７（４Ｈ，ｍ），２．８８（３Ｈ，ｓ），３．１０（２Ｈ，ｍ），３．７０（２Ｈ，ｓ），４．１６（１Ｈ，ｍ），６．５５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．０８－７．１６（４Ｈ，ｍ），７．２０（１Ｈ，ｂｒｓ），７．２５－７．３１（２Ｈ，ｍ），７．６６－７．６９（２Ｈ，ｍ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．８２（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．２８（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（製造例１９４－１）　１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４

ーイル］－１－メチル－３－［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］ウレア

４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（１１６ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（５．０ｍｌ）に、室温でトリエチルアミン（０．２０９ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１５７ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下室温で３０分間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣にN，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍｌ）、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（４６３ｍｇ）を加え、室温で６時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加えて１５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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物（１８６ｍｇ、８４．１％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６５（２Ｈ，ｍ），１．７９（２Ｈ，ｍ），２．１０（２Ｈ，ｍ），２．２５（６Ｈ，ｓ），２．４０－２．５０（４Ｈ，ｍ），２．９０（３Ｈ，ｓ），３．０１（２Ｈ，ｍ），４．１５（１Ｈ，ｍ），６．６５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．１８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．２５（１Ｈ，ｂｒｓ），７．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．２７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（製造例１９４－２）　３－［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレア

１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－１－メチル－

３－［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］ウレア（１８６ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍｌ）溶液に２０％水酸化パラジウム炭素（５０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で１２時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物（１２１ｍｇ、６９．８％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６４（２Ｈ，ｍ），１．７８（２Ｈ，ｍ），２．１０（２Ｈ，ｍ），２．２６（６Ｈ，ｓ），２．４２－２．５１（４Ｈ，ｍ），２．８７（３Ｈ，ｓ），２．９７－３．０４（２Ｈ，ｍ），４．１８（１Ｈ，ｍ），６．４８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．０Ｈｚ），６．７０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），６．９０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．２１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例１９５）　４－［３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－［３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（９１．５ｍｇ）のエタノール（２．０ｍｌ）溶液に（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（９０．７ｍｇ）を加え、室温で１０分間攪拌した。ここに、２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート（１．２８ｍｌ、０．２５Ｍトルエン溶液）を加え、室温で５０分間攪拌した。反応液を酢酸エチル－飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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、酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製した。目的物を含む画分を集めて濃縮した。残渣をＬＣ－ＭＳ（溶出液；アセトニ

トリル－水－トリフルオロ酢酸系）で精製した。目的物画分を集めて濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。これを酢酸エチル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、得られた沈殿をジエチルエーテル－ヘキサンに懸濁させた後、これをろ取した。これをジエチルエーテルで洗浄した。これを吸引乾燥し、白色粉末として表題化合物（１４．２ｍｇ、１０．５％）を得た。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．31（2H，m），1．72（2H，m），2．16（6H，s），2．33（1H，m），2．94（3H，m），3．04（2H，m），3．56（2H，m），3．71（2H，s），3．90（2H，m），6．53（1H，dd，J＝2．4，6．0Hz），7．12（4H，m），7．26－7．31（3H，m），7．63－7．69（3H，m），8．04（1H，d，J＝6．0Hz），8．55（1H，s），12．26（1H，s）．

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：６０６［M＋H］$^{+}$，６２８［M＋Na］$^{+}$．

（製造例１９５－１）　４－［３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（１１６ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（５．０ｍｌ）に、室温でトリエチルアミン（０．２０９ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１５７ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下室温で３０分間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣にトリエチルアミン（０．６９７ｍｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－［１－（ピペリジン－４－イル）アゼチジン－３－イル］アミン三塩酸塩（５．０ｍｌ、０．５Ｍ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液）、水（０．２ｍｌ）を加え、室温で６時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加えて１５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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ Ｓｉｌｙｓｉａ ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物（１１２ｍｇ、５０．９％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．３２（２Ｈ，ｍ），１．７１－１．７７（２Ｈ，ｍ），２．１２（６Ｈ，ｓ），２．２７（１Ｈ，ｍ），２．８４（３Ｈ，ｍ），３．０７（２Ｈ，ｍ），３．４８－３．５３（２Ｈ，ｍ），３．８５－３．９１（２Ｈ，ｍ），６．４０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，５．６Ｈｚ），７．０９（１Ｈ，ｍ），７．１８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．２７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（製造例１９５－２）　４－［３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－［３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（１１２ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍｌ）溶液に２０％水酸化パラジウム炭素（５０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で１２時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物（９１．５ｍｇ、８７．８％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．３０（２Ｈ，ｍ），１．７０－１．７８（２Ｈ，ｍ），２．１２（６Ｈ，ｓ），２．２６（１Ｈ，ｍ），２．８２－２．８７（３Ｈ，ｍ），３．０２（２Ｈ，ｍ），３．４８－３．５５（２Ｈ，ｍ），３．９０（２Ｈ，ｍ），６．４７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），６．６９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），６．８９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８

Ｈｚ），７．４０（1Ｈ，ｂｒｓ），７．５５（1Ｈ，ｍ），７．９６（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例１９６）　４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（３１．８ｍｇ）のエタノール（１．５ｍｌ）溶液に（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（２９．４ｍｇ）を加え、これを室温で１０分間攪拌した。ここに２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート－トルエン溶液（０．２５Ｍ，０．６３４ｍｌ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液－酢酸エチルに分配した。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。これを濃縮し、残渣をＬＣ－ＭＳ（溶出液；アセトニトリル－水－トリフルオロ酢酸系）で精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。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。これを濃縮し、白色粉末として表題化合物（８．０ｍｇ、１６．９％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３６（4Ｈ，ｍ），２．４３（3Ｈ，ｓ），３．０３（3Ｈ，ｍ），３．５５（4Ｈ，ｍ），３．６２（2Ｈ，ｍ），３．７１（2Ｈ，ｓ），７．１２（2Ｈ，ｍ），７．２１（1Ｈ，ｍ），７．２６－７．３０（2Ｈ，ｍ），７．３４－７．３９（2Ｈ，ｍ），７．６３（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．８６（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ），８．３３（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．５９（1Ｈ，ｂｒｓ），１２．３９（1Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例１９６－１）　１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン　三塩酸塩

１－ベンジルピペラジン（０．５００ｍｌ）のメタノール（２５ｍｌ）溶液に１－Ｂｏｃ－アゼチジン－３－オン（４９５ｍｌ）、酢酸（０．１８２ｍｌ）を加え、室温で５分間攪拌した。ここに１０％パラジウム炭素（３０８ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で１５時間攪拌した。触媒をろ別した。残渣を酢酸エチル－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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、４－ベンジル－１－（１－Ｂｏｃ－アゼチジン－３－イル）ピペラジンの粗生成物を得た（ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$)。これをテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）に溶解した。ここに氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム（２１９ｍｇ）を加えた。窒素雰囲気下氷浴上で１５分間、室温で１５分間攪拌した後、１００℃で３．５時間加熱還流した。反応液を氷冷した。ここに水（０．２２ｍｌ）、５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．２２ｍｌ）、水（１．１ｍｌ）を加え、氷浴上で１時間攪拌した。不溶物をろ別した。ろ液に４Ｎ塩酸－酢酸エチル溶液（２．１７ｍｌ）を加え、これを濃縮し、４－ベンジル－１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン　三塩酸塩の粗生成物（ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：２４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）を得た。これを水（２５ｍｌ）、２－プロパノール（２５ｍｌ）に溶解させた。ここに１０％パラジウム炭素（６１５ｍｇ）を加え、これを水素雰囲気下室温で１２時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を濃縮し、白色固体として表題化合物の粗生成物（３８２ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：１５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例１９６－２）　４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イルアミン（１０

０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍｌ）溶液にトリエチルアミン（０．１６７ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１２６ｍｌ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液を濃縮し、ここにＮ、Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍｌ）、１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン　三塩酸塩（３８２ｍｇ）、トリエチルアミン（０．６６９ｍｌ）、水（０．３０ｍｌ）を加え、室温で２．５時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加えて、室温で２０分間攪拌した。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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、黄色アモルファスとして表題化合物（６９．１ｍｇ、４０．０％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３４－２．３８（７Ｈ，ｍ），２．９１－３．０２（３Ｈ，ｍ），３．５１－３．５８（６Ｈ，ｍ），７．４２（１Ｈ，ｍ），７．５１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），８．１１（２Ｈ，ｍ），８．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（製造例１９６－３）　４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（６９．１ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液に２０％水酸化パラジウム（１５０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で７時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を濃縮し、黄色油状物として表題化合物（３１．８ｍｇ、６４．２％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例１９７）　１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イ

ル]－3－[6－(4－{3－[2－(4－フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン－4－イル]－1－メチルウレア

3－[6－(4－アミノフェノキシ)ピリミジン－4－イル]－1－[1－(2－ジメチルアミノエチル)ピペリジン－4－イル]－1－メチルウレアの粗生成物(119mg)のエタノール(3.0ml)溶液に(1S)－(+)－10－カンファースルホン酸(127mg)を加え、室温で15分間攪拌した。ここに2－(4－フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート(4.08ml、0.25M トルエン溶液)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)、酢酸エチル(30ml)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。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1～10:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、残渣をLC－MS(水－アセトニトリル－トリフルオロ酢酸系)で精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この有機層を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテルを加えてこれを懸濁させた。沈殿をろ取し、これを乾燥し、白色粉末として表題化合物(12.4mg)を得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ(ppm):1.86(2H, m), 2.20(2H, m), 2.46(6H, brs), 2.62(4H, m), 2.92(3H, s), 3.07(2H, m), 3.71(2H, s), 4.22(1H, m), 7.12(2H, m), 7.17(2H, d, J=8.8Hz), 7.26－7.31(5H, m), 7.59(1H, s), 7.71(2H, d, J=8.8Hz), 8.38(1H, s), 8.46(1H, brs), 12.27(1H, s).

ESI－MS(m/z):609 $[M+H]^+$.

(製造例197－1) 1－[1－(2－ジメチルアミノエチル)ピペリジン－4

ーイル]－1－メチル－3－[6－(4－ニトロフェノキシ)ピリミジン－4－イル]ウレア

6－(4－ニトロフェノキシ)ピリミジン－4－イルアミン(75.0mg)のテトラヒドロフラン(4.0ml)溶液に室温でトリエチルアミン(0.112ml)、クロロギ酸フェニル(0.089ml)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にN,N－ジメチルホルムアミド(3.0ml)、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(341mg)を加え、室温で46時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(30ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を分配した。水層を酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体をジエチルエーテル:ヘキサン=1:3に懸濁させた。上清を取り除き、残りを乾燥し、黄色粉末として表題化合物(131mg、91.4%)を得た。

^{1}H－NMR Spectrum($CDCl_3$) δ(ppm):1.66(2H,m),1.80(2H,m),2.12(2H,m),2.26(6H,s),2.47(4H,m),2.90(3H,s),3.04(2H,m),4.17(1H,m),7.31(2H,d,J=9.0Hz),7.42(1H,brs),7.70(1H,s),8.30(2H,d,J=9.0Hz),8.39(1H,s).

ESI－MS(m/z):444 $[M+H]^+$.

(製造例197－2) 3－[6－(4－アミノフェノキシ)ピリミジン－4－イル]－1－[1－(2－ジメチルアミノエチル)ピペリジン－4－イル]－1－メチルウレア

1－[1－(2－ジメチルアミノエチル)ピペリジン－4－イル]－1－メチル－3－[6－(4－ニトロフェノキシ)ピリミジン－4－イル]ウレア(131mg)のテトラヒドロフラン(10.0ml)溶液に20%水酸化パラジウム炭素(51.8mg)を加え、水素雰囲気下室温で10.5時間攪拌した。触媒をろ別し、

触媒をメタノールで洗浄した。ろ液を濃縮し、黄色油状物として表題化合物の粗生成物（１２２ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例１９８）　４－［２－（ピロリジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　｛６－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝アミド

窒素雰囲気下、４－［２－（ピロリジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（４９ｍｇ）をエタノール（２ｍｌ）に溶解した後、Ｄ－１０－カンファースルホン酸（５３ｍｇ）を加え５分間攪拌した。反応液に０．２５Ｍ　２－フェニルアセチルイソチオシアネート－トルエン溶液（０．６８４ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；ヘプタン:酢酸エチル＝１：８）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル（１．０ｍｌ）とヘキサン（１．５ｍｌ）を加え固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（５．８ｍｇ、８．４％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８１（４Ｈ，ｍ），２．４０－２．６５（１０Ｈ，ｍ），２．６６（２Ｈ，ｍ），３．５５（４Ｈ，ｍ），３．７４（２Ｈ，ｓ），７．００－７．４５（８Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｂｒｓ），７．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，１１．６Ｈｚ），８．３３（１Ｈ，ｂｒｓ），８．４４（１Ｈ，ｍ），１２．４２（１Ｈ，ｂｒｓ）.

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例１９８－１）　４－［２－（ピロリジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

窒素雰囲気下、６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イルアミン（１００ｍｇ）をテトラヒドロフラン（３ｍｌ）に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン（０．１６７ｍｌ）とクロロギ酸フェニル（０．１５１ｍｌ）を加えた。反応液を室温まで昇温させ３０分間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）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（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧留去した後、得られた残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍｌ）を加えた後、１－［２－（ピロリジン－１－イル）エチル］ピペラジン（２９５ｍｇ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．５ｍｌ×３）を加え、１８時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ｍｌ）で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　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：エタノール＝１９：１）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物（１３０ｍｇ、７０．７％）を淡褐色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８０（４Ｈ，ｍ），２．４０－２．８０（１２Ｈ，ｍ），３．５６（４Ｈ，ｍ），７．３４－７．５０（２Ｈ，ｍ），７．７３（１Ｈ，ｓ），８．１１（２Ｈ，ｍ），８．３２（１Ｈ，ｍ）．

（製造例１９８－２）　４－［２－（ピロリジン－１－イル）エチル］ピペラジン

－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

窒素雰囲気下、粗精製物の４－［２－（ピロリジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（１２９ｍｇ）にテトラヒドロフラン（３ｍｌ）とメタノール（３ｍｌ）を加えた後、１０％パラジウム炭素（６０ｍｇ）を加えて反応系内を水素置換し、４．５時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。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　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝１９：１）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物（９８．４ｍｇ）を淡黄色アモルファスとして得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７９（４Ｈ，ｍ），２．４５－２．６０（１０Ｈ，ｍ），２．６０－２．６９（２Ｈ，ｍ），３．５４（４Ｈ，ｍ），３．７３（２Ｈ，ｂｒｓ），６．４４（１Ｈ，ｍ），６．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．８，１２．０Ｈｚ），６．９８（１Ｈ，ｍ），７．３２（１Ｈ，ｍ），７．５５（１Ｈ，ｍ），８．３６（１Ｈ，ｍ）．

（実施例１９９）　１－［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

粗精製物の１－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア（７３．９ｍｇ）、０．２Ｍ　２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート－トルエン溶液（１．６ｍｌ）より、表題化合物（５０．２ｍｇ，４４．１％）を淡黄色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４１（２Ｈ，ｍ），１．８０（２Ｈ，ｍ），２．０３（２Ｈ，ｍ），２．１５（３Ｈ，ｍ），２．５２

－2．72（2H，m），3．49（1H，m），3．83（2H，s），7．18（3H，m），7．26（2H，m），7．30－7．50（4H，m），7．88（1H，m），8．37（1H，s），9．48（1H，brs），11．78（1H，m）．

ESI－MS（m／z）：556［M＋H］$^{+}$．

（製造例199－1）　1－［6－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－3－（1－メチルピペリジン－4－イル）ウレア

1－［6－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－3－（1－メチルピペリジン－4－イル）ウレア（80mg）より、粗精製物の表題化合物（73．9mg）を黄色油状物として得た。

ESI－MS（m／z）：361［M＋H］$^{+}$．

（実施例200）　4－（ピロリジン－1－イル）ピペリジン－1－カルボキシリック　アシド　［4－（4－{3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド}フェノキシ）ピリジン－2－イル］アミド

粗精製物の4－（ピロリジン－1－イル）ピペリジン－1－カルボキシリック　アシド　［4－（4－アミノフェノキシ）ピリジン－2－イル］アミド（65．3mg）、D－10－カンファースルホン酸（79．4mg）、0．2M　2－（4－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートトルエン溶液（0．2ml）より、表題化合物（15．3mg，15．5%）を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．18－1．36（4H，m），1．65（4H，m），1．78（2H，m），2．12（1H，m），2．38－2．60（2H，m），2．86（2H，m），3．82（2H，s），3．96（2H，m），6．56（1H，dd，J＝2．0，5．6Hz），7．10－7．29（4H，m），7．30－7．56（3H，m），7．71（2H，d，J＝8．8Hz），8．12（1H，d，J＝5．6Hz），9．19（1H，brs），11．72（1H，m），12．37

（1H，m）.

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：５７７［M+H］$^{+}$.

（製造例２００－１）　４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］カルバミック　アシド　フェニルエステル（７５ｍｇ）をN，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍｌ）、４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン（９８．６ｍｇ）より合成した４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（８７．６ｍｇ）より粗精製物の表題化合物（６５．３ｍｇ）を黄色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：３８２［M+H］$^{+}$.

（実施例２０１）　３－［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］ウレア

３－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］ウレア（９０ｍｇ）、（+）－１０－カンファースルホン酸（５３．３ｍｇ）、２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートトルエン溶液（０．１Ｍ，３ｍｌ）より表題化合物（２３．０ｍｇ、１７％）を白色結晶として得た。

^{1}H－NMR　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９９（１Ｈ，ｍ），２．１３（１Ｈ，ｍ），２．３０－２．４０（２Ｈ，ｍ），２．４４（３Ｈ，ｓ），３．０５（１Ｈ，ｍ），３．０８（３Ｈ，ｓ），３．２４（１Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），４．１２（１Ｈ，ｍ），７．１０－７．４０（７Ｈ，ｍ），７．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．８４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ），８．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．４２（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３６（１Ｈ，ｂｒｓ）.

（製造例２０１－１）　３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］ウレア

４－アミノ－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（１００ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１４０ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１２５ｍｌ）、（３Ｓ）－１－メチル－３－メチルアミノピロリジン　二塩酸塩（４６８ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．５ｍｌ）溶液、トリエチルアミン（０．７ｍｌ）より表題化合物（９３ｍｇ、６０％）を白色結晶として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．００（１Ｈ，ｍ），２．１４（１Ｈ，ｍ），２．３５－２．４５（２Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），３．０７（１Ｈ，ｍ），３．０９（３Ｈ，ｓ），３．２７（１Ｈ，ｍ），４．１０（１Ｈ，ｍ），７．３９（１Ｈ，ｍ），７．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．０７－８．１４（２Ｈ，ｍ），８．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ）．

（製造例２０１－２）　３－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］ウレア

３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］ウレア（９３ｍｇ）より、表題化合物（９０ｍｇ、定量的）を白色粉末として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例２０２）　（１Ｓ，４Ｓ）－５－メチル－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

（１Ｓ，４Ｓ）－５－メチル－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）

ピリミジン－４－イル］アミド（４２．７ｍｇ）、（＋）－１０－カンファースルホン酸（２７．６ｍｇ）、２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート－トルエン溶液（０．１Ｍ，１．５ｍｌ）より表題化合物（４８．２ｍｇ、７３％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ （ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７７（１Ｈ，ｍ），１．９７（１Ｈ，ｍ），２．４４（３Ｈ，ｓ），２．７３（１Ｈ，ｍ），２．９３（１Ｈ，ｍ），３．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ），３．５３（１Ｈ，ｂｒｓ），３．６２（１Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），４．５４（１Ｈ，ｍ），７．００－７．４０（７Ｈ，ｍ），７．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ），８．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．４３（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

（製造例２０２－１）　（１Ｓ，４Ｓ）－５－メチル－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

４－アミノ－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（１００ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１３９ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１２５ｍｌ）（１Ｓ，４Ｓ）－２－メチル－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（３５９ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．２ｍｌ）溶液より表題化合物（９５ｍｇ、６１％）を淡黄色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ （ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７８（１Ｈ，ｍ），１．９８（１Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．７６（１Ｈ，ｍ），２．９２（１Ｈ，ｍ），３．３５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ），３．５４（１Ｈ，ｓ），３．６３（１Ｈ，ｍ），４．５６（１Ｈ，ｂｒ），７．１４（１Ｈ，ｂｒｓ），７．４１（１Ｈ，ｍ），７．７９（１Ｈ，ｓ），８．０８－８．１５（２Ｈ，ｍ），８．３２（１Ｈ，ｓ）．

（製造例２０２－２）　（１Ｓ，４Ｓ）－５－メチル－２，５－ジアザビシクロ［

2．2．1］ヘプタン－2－カルボキシリック　アシド　［6－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］アミド

（1S，4S）－5－メチル－2，5－ジアザビシクロ［2．2．1］ヘプタン－2－カルボキシリック　アシド　［6－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］アミド（95mg）より、表題化合物（42．7mg、49％）を白色粉末として得た。

ESI－MS（m／z）：359［M＋H］$^{+}$.

（実施例203）　3－［6－（2－フルオロ－4－｛3－［2－（2－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－（1－メチルピペリジン－4－イル）ウレア

3－［6－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－（1－メチルピペリジン－4－イル）ウレア（57．0mg）、D－10－カンファースルホン酸（35．3mg）、2－（2－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート粗生成物より表題化合物（15．3mg、17．7％）を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．50－1．76（2H，m），1．81（2H，m），2．12（2H，m），2．31（3H，s），2．86－3．04（5H，m），3．77（2H，s），4．20（1H，m），7．08－7．50（7H，m），7．68（1H，s），7．87（1H，dd，J＝2．4，11．6Hz），8．34（1H，s），8．63（1H，brs），12．36（1H，brs）.

ESI－MS（m／z）：592［M＋Na］$^{+}$.

（実施例204）　3－［6－（2－フルオロ－4－｛3－［2－（3－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－（1－メチルピペリジン－4－イル）ウレア

3－［6－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1

ーメチルー１－（１ーメチルピペリジンー４ーイル）ウレア（５７．５ｍｇ）、Ｄ－１０ーカンファースルホン酸（３５．８ｍｇ）２－（３ーフルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート粗生成物より表題化合物（１５．３ｍｇ、１７．４％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．６２－１．７５（２Ｈ，ｍ），１．８２（２Ｈ，ｍ），２．１２（２Ｈ，ｍ），２．３１（３Ｈ，ｓ），２．８５－３．０２（５Ｈ，ｍ），３．７７（２Ｈ，ｓ），４．２０（１Ｈ，ｍ），７．１０－７．５０（７Ｈ，ｍ），７．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．８，１１．６Ｈｚ），８．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），８．５９（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$．

（実施例２０５）　４ーメチルピペラジンー１ーカルボキシリック　アシド　［６－（２ーフルオロー４－｛３－［２－（４ーフルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジンー４ーイル］アミド

４ーメチルピペラジンー１ーカルボキシリック　アシド　［６－（４ーアミノー２ーフルオロフェノキシ）ピリミジンー４ーイル］アミド（１１９ｍｇ）、（＋）－１０ーカンファースルホン酸（７９．９ｍｇ）、２－（４ーフルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートートルエン溶液（０．１Ｍ，４．５ｍｌ）より、表題化合物（６５ｍｇ、３５％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３４（３Ｈ，ｓ），２．４２－２．５０（４Ｈ，ｍ），３．５２－３．５８（４Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），７．１０－７．４０（７Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ），８．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．４５（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

（製造例２０５－１）　４ーメチルピペラジンー１ーカルボキシリック　アシド　［６－（２ーフルオロー４ーニトロフェノキシ）ピリミジンー４ーイル］アミド

4－アミノ－6－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリミジン（125mg）、トリエチルアミン（0．180ml）、クロロギ酸フェニル（0．160ml）、1－メチルピペラジン（0．424ml）より、表題化合物（135．5mg、72％）を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：2．35（3H, s), 2．45－2．49（4H, m), 3．55－3．59（4H, m), 7．39－7．44（2H, m), 7．73（1H, s), 8．08－8．15（2H, m), 8．32（1H, s).

（製造例205－2） 4－メチルピペラジン－1－カルボキシリック アシド［6－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］アミド

4－メチルピペラジン－1－カルボキシリック アシド ［6－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］アミド（135mg）より、表題化合物（119mg、96％）を白色粉末として得た。

ESI－MS（m／z）：369 $[M+Na]^+$.

（実施例206） 1－（3－ジメチルアミノプロピル）－3－［6－（2－フルオロ－4－｛3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチルウレア

3－［6－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－（3－ジメチルアミノプロピル）－1－メチルウレア（111mg）、（＋）－10－カンファースルホン酸（72．5mg）、2－（4－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート－トルエン溶液（0．1M, 4．0ml）より表題化合物（35．4mg、21％）を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1．72－1．82（2H, m), 2．30（6H, s), 2．34－2．42（2H, m), 2．92（3H, s), 3．36－3．44（2H, m), 3．71（2H, s), 7．10－7．40（7H, m), 7．52（1H, s), 7．83（1H, dd, J＝2

．４，１１．２Ｈｚ），８．３２（１Ｈ，ｓ），８．４４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

（製造例２０６－１）　１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチルウレア

４－アミノ－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（１２０ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１６７ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１５０ｍｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ´－トリメチル－１，３－プロパンジアミン（０．４５ｍｌ）より表題化合物（１２８ｍｇ、６８％）を白色結晶として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７５－１．８５（２Ｈ，ｍ），２．３１（６Ｈ，ｓ），２．３５－２．４１（２Ｈ，ｍ），２．９４（３Ｈ，ｓ），３．４０－３．４４（２Ｈ，ｍ），７．４０（１Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．０６－８．１３（２Ｈ，ｍ），８．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ）．

（製造例２０６－２）　３－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－（３－ジメチルアミノプロピル）－１－メチルウレア

１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチルウレア（１２８ｍｇ）より、表題化合物（１１１ｍｇ）を無色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例２０７）　３－（ピロリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェノキシ）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

３－（ピロリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（９０．３ｍｇ）より合成した３－（ピロリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボン酸　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミ

ド（ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３９５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$）、（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（８．５ｍｇ）、２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート（０．２Ｍトルエン溶液、１．１２ｍｌ）より、白色粉末として表題化合物（８．３ｍｇ、６．５３％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８４（４Ｈ，ｍ），２．５２（４Ｈ，ｍ），３．３９（１Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），４．０１（２Ｈ，ｍ），４．１３（２Ｈ，ｍ），６．８９（１Ｈ，ｓ），７．１２（２Ｈ，ｍ），７．２１（２Ｈ，ｍ），７．２９（１Ｈ，ｍ），７．３６（１Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ），８．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．４７（１Ｈ，ｓ），１２．３８（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：（ｎｅｇ．）：５６６［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

（製造例２０７－１）　３－（ピロリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イルアミン（１５０ｍｇ）、トリエチルアミン（０．２０９ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１５０ｍｌ）、３－（ピロリジン－１－イル）アゼチジン　二トリフルオロ酢酸塩（１．０６ｇ）、トリエチルアミン（１．０ｍｌ）より、淡黄色アモルファスとして表題化合物（９０．３ｍｇ、３７．４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６８（４Ｈ，ｍ），２．５３（４Ｈ，ｍ），３．３９（１Ｈ，ｍ），４．０３（２Ｈ，ｍ），４．１６（２Ｈ，ｍ），７．０６（１Ｈ，ｓ），７．４１（１Ｈ，ｍ），７．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．０８－８．１４（２Ｈ，ｍ），８．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４２５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

（実施例２０８）　３－ジメチルアミノアゼチジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

３－ジメチルアミノアゼチジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（８８ｍｇ）より合成した３－ジメチルアミノアゼチジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド粗生成物（ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３６９［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$）の１／２量、（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（２５．８ｍｇ）、２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート（０．２Ｍトルエン溶液、０．５５６ｍｌ）より、白色粉末として表題化合物（２２ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２０（６Ｈ，ｓ），３．１６（１Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），３．９５（２Ｈ，ｍ），４．０９（２Ｈ，ｍ），６．９７（１Ｈ，ｓ），７．０９（２Ｈ，ｍ），７．２１（２Ｈ，ｍ），７．２６－７．３７（２Ｈ，ｍ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ），８．３３（１Ｈ，ｓ），８．７４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．４１（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５６４［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

（製造例２０８－１）　３－ジメチルアミノアゼチジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イルアミン（１５０ｍｇ）、クロロギ酸フェニル（０．１５０ｍｌ）、３－（ピロリジン－１－イル）アゼチジン　二トリフルオロ酢酸塩の粗体（１．２８ｇ）、トリエチルアミンより、淡黄色アモルファスとして表題化合物（８８．０ｍｇ、３９．０％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２１（６Ｈ，ｓ

), 3．18（1H, m), 3．97（2H, m), 4．12（2H, m), 7．00（1H, s), 7．41（1H, m), 7．76（1H, s), 8．11（2H, m), 8．32（1H, s).

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：３９８［M+Na］$^{+}$.

（実施例２０９）　４－{[(３R）－３－（ジメチルアミノメチル）ピロリジン－１－イル］カルボニルアミノ}－６－（２－フルオロ－４－{３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド}フェノキシ）ピリミジン

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－{[(３R）－３－（ジメチルアミノメチル）ピロリジン－１－イル］カルボニルアミノ}ピリミジン（９５．３ｍｇ)、(＋）－１０－カンファースルホン酸（５７．５ｍｇ)、２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート－トルエン溶液（０．１M, ３．３ｍｌ）より表題化合物（４１．４ｍｇ、２９％）を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．７２（１H, m), ２．１０（１H, m), ２．２５（６H, s), ２．２９－２．３２（２H, m), ２．５０（１H, m), ３．２０（１H, m), ３．４０－３．７０（３H, m), ３．７１（２H, s), ７．１０－７．４０（７H, m), ７．７０（１H, s), ７．８６（１H, ｄｄ, J＝２．４, １１．２Hz), ８．３２（１H, s), ８．４４（１H, ｂｒｓ), １２．３８（１H, ｂｒｓ).

（製造例２０９－１）　４－{[(３R）－３－（ジメチルアミノメチル）ピロリジン－１－イル］カルボニルアミノ}－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン

４－アミノ－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（１２５ｍｇ)、クロロギ酸フェニル（０．１５０ｍｌ)、(３R）－３－（ジメチルアミノメチル）ピロリジン　二塩酸塩（６０３ｍｇ）のN, N－ジメチルホルムアミド（３．５ｍｌ）溶液とトリエチルアミンより表題化合物（１１２ｍｇ、５５％）を無色油状物として得た。

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 2.05−2.25 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.30−2.32 (2H, m), 2.52 (1H, m), 3.22 (1H, dd, J=3.2, 9.6Hz), 3.48 (1H, m), 3.60−3.70 (2H, m), 7.23 (1H, brs), 7.41 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=0.8Hz), 8.07−8.14 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=0.8Hz).

(製造例209−2) 4−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)−6−{[(3R)−3−(ジメチルアミノメチル)ピロリジン−1−イル]カルボニルアミノ}ピリミジン

4−{[(3R)−3−(ジメチルアミノメチル)ピロリジン−1−イル]カルボニルアミノ}−6−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ)ピリミジン(112mg)より表題化合物(95.3mg、92%)を淡黄色油状物として得た。

ESI−MS (m/z): 375 [M+H]$^+$.

(実施例210) 3−[6−(2−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン−4−イル]−1−メチル−1−[(3S)−(1−メチルピロリジン−3−イル)メチル]ウレア

3−[6−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)ピリミジン−4−イル]−1−メチル−1−[(3S)−(1−メチルピロリジン−3−イル)メチル]ウレア(162mg)、(+)−10−カンファースルホン酸(97.1mg)、2−(4−フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネートトルエン溶液(0.1M, 5.6ml)より、表題化合物(76.8mg、32%)を白色粉末として得た。

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 1.48 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.48 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.02−3.20 (2H, m), 3.49 (1H, dd, J=11.2, 14.8Hz), 3.71 (2H, s), 7.10−7.40 (7H, m), 7.61

（1H，s），7．85（1H，dd，J＝2．4，11．2Hz），8．33（1H，s），8．48（1H，brs），12．37（1H，brs）．

（製造例210－1）　3－［6－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－［（3S）－（1－メチルピロリジン－3－イル）メチル］ウレア

4－アミノ－6－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリミジン（125mg）、トリエチルアミン（0．167ml）、クロロギ酸フェニル（0．150ml）、（3R）－1－メチル－3－（メチルアミノメチル）ピロリジン（449mg）のN，N－ジメチルホルムアミド溶液（3．5ml）より表題化合物（174mg、86％）を無色油状物として得た。

ESI－MS（m／z）：427［M＋Na］$^{+}$.

（製造例210－2）　3－［6－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－［（3S）－（1－メチルピロリジン－3－イル）メチル］ウレア

3－［6－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－［（3S）－（1－メチルピロリジン－3－イル）メチル］ウレア（174mg）より、表題化合物（163mg）を淡黄色油状物として得た。

ESI－MS（m／z）：375［M＋H］$^{+}$.

（実施例211）　4－（ピロリジン－1－イル）ピペリジン－1－カルボキシリック　アシド　［6－（2－フルオロ－4－｛3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－4－イル］アミド

窒素雰囲気下、4－（ピロリジン－1－イル）ピペリジン－1－カルボキシリック　アシド　［6－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］アミド（226mg）、1．0M　2－（4－フルオロフェニル）アセチルイソシアネート－N，N－ジメチルホルムアミド溶液（1．7ml）より表題化合物（98．9mg、30．3％）を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．50－1．68（2H，m），1．80（4H，m），1．97（2H，m），2．24（1H，m），2．58（4H，m），3．04（2H，m），3．72（2H，s），4．02（2H，m），7．10（2H，m），7．14－7．21（2H，m），7．24－7．34（2H，m），7．38（1H，brs），7．56－7．66（2H，m），7．96（1H，brs），8．34（1H，brs），10．53（1H，brs）．

ESI－MS（m／z）：602［M＋Na］$^{+}$．

（実施例212）　4－ジメチルアミノピペリジン－1－カルボキシリック　アシド　［4－（3－フルオロ－4－｛3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－2－イル］アミド

ベンジル　（4－｛2－［（4－ジメチルアミノピペリジン－1－カルボニル）アミノ］ピリジン－4－イルオキシ｝－2－フルオロフェニル）カルバメート（122mg）より合成した4－ジメチルアミノピペリジン－1－カルボキシリック　アシド　［4－（4－アミノ－3－フルオロフェノキシ）ピリジン－2－イル］アミド粗生成物（ESI－MS（m／z）：374［M＋H］$^{+}$）の1／2量、（1S）－（＋）－カンファースルホン酸（55．8mg）、2－（4－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート　0．2Mトルエン溶液（1．12ml）より、白色粉末として表題化合物（18．5mg）を得た。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．42－1．53（2H，m），1．88（2H，m），2．30（6H，s），2．40（1H，m），2．91（2H，m），3．72（2H，s），4．12（2H，m），6．57（1H，dd，J＝2．0，6．0Hz），6．91（2H，d，J＝8．4Hz），6．93－7．14（2H，m），7．25－7．31（2H，m），7．37（1H，brs），7．68（1H，d，J＝2．0Hz），8．08（1H，d，J＝6．0Hz），8．32（1H，m），8．79（1H，brs），12．31

（1H, s）.

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：５６９［M+H］$^{+}$.

（実施例２１３）　４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（３－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

ベンジル　［２－フルオロ－４－（２－｛［４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル］アミノ｝ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］カルバメート（１５５ｍｇ）より合成した４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：４００［M+H］$^{+}$）の１／２量、２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネート　１．０Ｍ　トルエン溶液（０．６３５ｍｌ）より、淡黄色粉末として表題化合物（２．６ｍｇ）を得た。

^{1}H－NMR　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．５５（2H, m），１．８２（4H, m），１．９５（2H, m），２．３０（1H, m），２．６４（4H, m），２．９６（2H, m），３．７３（2H, s），４．０４（2H, m），６．５２（1H, dd, J＝2．0，5．6Hz），６．８７－６．９２（2H, m），７．０７－７．１２（2H, m），７．２６－７．３２（2H, m），７．６２（2H, d, J＝2．0Hz），８．０５（1H, d, J＝5．6Hz），８．１５（1H, m），８．２３（1H, s），１０．６６（1H, s）.

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：５７９［M+H］$^{+}$.

（実施例２１４）　４－ジメチルアミノピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（３－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

ベンジル　（４－｛２－［（４－ジメチルアミノピペリジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝－２－フルオロフェニル）カルバメート（１２

2mg）より合成した4－ジメチルアミノピペリジン－1－カルボキシリック　アシド　［4－（4－アミノ－3－フルオロフェノキシ）ピリジン－2－イル］アミド（ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：３７４［M+H］$^{+}$）の1／2量、2－（4－フルオロフェニル）アセチルイソシアネート　1．0M　トルエン溶液（0．360ml）より、表題化合物（0．55mg、0．83％）を得た。

^{1}H－NMR　Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．42－1．55（2H，m），1．90（2H，m），2．33（6H，s），2．43（1H，m），2．90（2H，m），3．73（2H，s），4．13（2H，m），6．53（1H，dd，J＝2．0，5．6Hz），6．85－6．92（2H，m），7．11（2H，m），7．29（2H，m），7．45－7．69（3H，m），8．05（1H，d，J＝5．6Hz），8．16（1H，m），10．13（1H，s）．

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：553［M+H］$^{+}$，575［M+Na］$^{+}$．

（実施例215）　1－［4－（3－フルオロ－4－｛3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－2－イル］－3－（1－メチルピペリジン－4－イル）ウレア

ベンジル　（2－フルオロ－4－｛2－［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）カルバメート粗生成物（97．0mg）より合成した1－［4－（4－アミノ－3－フルオロフェノキシ）ピリジン－2－イル］－3－（1－メチルピペリジン－4－イル）ウレアの1／2量、（1S）－（+）－10－カンファースルホン酸（51．6mg）、2－（4－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート　（0．2Mトルエン溶液、0．833ml）より、白色粉末として表題化合物（18．5mg）を得た。

^{1}H－NMR　Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．58－1．70（2H，m），1．98－2．06（2H，m），2．18（1H，m），2．30（3H，s），2．75（2H，m），3．76（3H，s），3．81（1H，m

), 6．18（1H, d, J＝2．0Hz), 6．55（1H, dd, J＝2．0, 6．0Hz), 6．90（2H, m), 7．10（2H, m), 7．28－7．33（2H, m), 8．08（1H, d, J＝6．0Hz), 8．30（1H, m), 9．43（1H, brs), 12．38（1H, s).

ESI－MS（m／z）：555 [M+H]$^{+}$.

（製造例215－1） ベンジル （2－フルオロ－4－{2－[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）カルバメート

ベンジル [4－（2－アミノピリジン－4－イルオキシ）－2－フルオロフェニル] カルバメート（2．1g)、トリエチルアミン（2．49ml)、クロロギ酸フェニル（1．64ml）を用いて得られた反応中間体の1／6量と4－アミノ－1－メチルピペリジン（566mg）より、淡黄色油状物として表題化合物の粗生成物（97mg）を得た。

ESI－MS（m／z）：494 [M+H]$^{+}$.

（実施例216） 4－{[(3R）－3－ジメチルアミノピロリジン－1－イル] カルボニルアミノ} －6－（2－フルオロ－4－{3－[2－（4－フルオロフェニル）アセチル] チオウレイド} フェノキシ）ピリミジン

4－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）－6－{[(3R）－3－ジメチルアミノピロリジン－1－イル] カルボニルアミノ} ピリミジン（130mg)、(＋)－10－カンファースルホン酸（78．5mg)、2－（4－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートトルエン溶液（0．2M, 2．75ml）より、表題化合物（88．9mg、47%）を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．92（1H, m), 2．21（1H, m), 2．30（6H, s), 2．78（1H, m), 3．26（1H, m), 3．40－3．52（1H, m), 3．64－3．84（2H, m), 3．72（2H, s), 7．10－7．40（7H, m), 7．70（1H, d

，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．８７（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ），８．３４（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．４４（1Ｈ，ｂｒｓ），１２．３９（1Ｈ，ｂｒｓ）．

（製造例２１６－１）　４－｛[（３Ｒ）－３－ジメチルアミノピロリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン

４－アミノ－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（１２５ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１６７ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１５０ｍｌ）、（３Ｒ）－３－ジメチルアミノピロリジン（０．３３０ｍｌ）より、表題化合物（１３２ｍｇ、６８％）を淡黄色粉末として得た。

（製造例２１６－２）　４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－｛[（３Ｒ）－３－ジメチルアミノピロリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン

４－｛[（３Ｒ）－３－ジメチルアミノピロリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（１３２ｍｇ）より、表題化合物（１３０ｍｇ）を白色粉末として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３８３［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$.

（実施例２１７）　３－［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェノキシ）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［３－（ピロリジン－１－イル）プロピル］ウレア

３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［３－（ピロリジン－１－イル）プロピル］ウレア（１３５ｍｇ）より合成した、３－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［３－（ピロリジン－１－イル）プロピル］ウレア（ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）、（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（１４２ｍｇ）、２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチ

オシアネート（０．２Ｍトルエン溶液、３．４２ｍｌ）より、白色粉末として表題化合物（４３．８ｍｇ、２３．３％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７８（２Ｈ，ｍ），１．９６（４Ｈ，ｍ），２．５０（２Ｈ，ｍ），２．５７（４Ｈ，ｍ），２．９３（３Ｈ，ｓ），３．４３（２Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），７．１２（２Ｈ，ｍ），７．２１（１Ｈ，ｍ），７．２５－７．３５（３Ｈ，ｍ），７．５１（１Ｈ，ｓ），７．８４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ），８．２８（１Ｈ，ｓ），８．５１（１Ｈ，ｓ），１１．５４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３６（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（製造例２１７－１）　３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［３－（ピロリジン－１－イル）プロピル］ウレア

６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イルアミン（１２０ｍｇ）、トリエチルアミン（０．３３４ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１８１ｍｌ）、メチル－（３－ピロリジン－１－イルプロピル）アミン（３４１ｍｇ）より、淡黄色結晶として表題化合物（１３５ｍｇ，６７．２％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８０（２Ｈ，ｍ），１．９６（４Ｈ，ｍ），２．５２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），２．５８（４Ｈ，ｍ），２．９４（３Ｈ，ｓ），３．４５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），７．４０（１Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｓ），８．０７－８．１３（２Ｈ，ｍ），８．２６（１Ｈ，ｓ），１１．６４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例２１８）　３－［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェノキシ）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［３－（アゼチジン－１－イル）プロピル］ウレア

３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１

ーメチルー１－［３－（アゼチジンー１ーイル）プロピル］ウレア（１０４ｍｇ）より合成した３－［６－（４ーアミノー２ーフルオロフェノキシ）ピリミジンー４ーイル］－１ーメチルー１－［３－（アゼチジンー１ーイル）プロピル］ウレア（ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，３９７［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$）、（１Ｓ）－（＋）－１０ーカンファースルホン酸（１４２ｍｇ）、（４ーフルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート　０．２Ｍトルエン溶液、２．７３ｍｌ）より、白色粉末として表題化合物（１２．９ｍｇ、８．８１％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６３（２Ｈ，ｍ），２．２６（２Ｈ，ｍ），２．４６（２Ｈ，ｍ），２．８９（３Ｈ，ｓ），３．２９（４Ｈ，ｍ），３．３７（２Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），７．１２（２Ｈ，ｍ），７．２９－７．３５（４Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｓ），７．８５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ），８．３５（１Ｈ，ｓ），８．４８（１Ｈ，ｓ），１２．３６（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（製造例２１８－１）　ｔｅｒｔ－ブチル　（３－アゼチジンー１ーイルー３－オキソプロピル）カルバメート

トリエチルアミン（４．４２ｍｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液にアゼチジン塩酸塩（２．９６ｇ）を加え、室温で１０分間攪拌した。ここにＢｏｃ－ｂｅｔａ－ＡＬＡ－ＯＨ（５．００ｇ）、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（７．５９ｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（５．３５ｇ）を加え、室温で３日間攪拌した。反応液を酢酸エチル－飽和食塩水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製した。目的物画分を減圧濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物（５．９９ｇ、９９．４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４３（９Ｈ，ｓ

), 2. 28 (4H, m), 3. 37 (2H, m), 4. 03 (2H, m), 4. 12 (2H, m), 5. 27 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 251 [M+Na]$^+$.

(製造例218−2) メチル−(3−アゼチジン−1−イルプロピル)アミン

tert−ブチル (3−アゼチジン−1−イル−3−オキソプロピル)カルバメート(5. 99g)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に、氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム(2. 98g)を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを15分間氷浴上、45分間室温で攪拌した。その後、窒素雰囲気下80℃で8時間加熱攪拌した。さらに、窒素雰囲気下、反応液を100℃で34時間加熱還流した。その後、反応液を氷冷した。ここに攪拌下、水(2. 98ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液(2. 98ml)、水(8. 94ml)を順次加え、これを室温で3日間攪拌した。不溶物をろ別した。ろ液を減圧濃縮し、褐色油状物として表題化合物(2. 78g、82. 8%)を得た。

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 52 (2H, m), 2. 05 (2H, m), 2. 41 (3H, s), 2. 43 (2H, m), 2. 59 (2H, m), 3. 15 (4H, m).

ESI−MS (m/z): 129 [M+H]$^+$.

(製造例218−3) 3−[6−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ)ピリミジン−4−イル]−1−メチル−1−[3−(アゼチジン−1−イル)プロピル]ウレア

6−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ)ピリミジン−4−イルアミン(120mg、トリエチルアミン(0.334ml)、クロロギ酸フェニル(0.181ml)、メチル−(3−アゼチジン−1−イルプロピル)アミン(341mg)より、表題化合物(104mg、53. 6%)を得た。

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 65 (2H, m), 2. 27 (2H, m), 2. 47 (2H, t, J=6. 0Hz), 2. 91 (3

H, s), 3.30 (4H, m), 3.38 (2H, t, J=5.6Hz), 7.41 (1H, dd, J=7.0, 9.0Hz), 7.61 (1H, s), 8.07−8.13 (2H, m), 8.34 (1H, s), 12.56 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 405 $[M+H]^+$.

(実施例219) (3S)−3−ジメチルアミノメチルピロリジン−1−カルボキシリック アシド [4−(3−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン−2−イル] アミド

ベンジル (4−{2−[(3S)−3−ジメチルアミノメチルピロリジン−1−カルボニル] アミノ} ピリジン−4−イルオキシ) −2−フルオロフェニル) カルバメートの粗生成物 (128mg) より合成した (3S)−3−ジメチルアミノメチルピロリジン−1−カルボキシリック アシド [4−(4−アミノ−3−フルオロフェノキシ) ピリジン−2−イル] アミド、(1S)−(+)−10−カンファースルホン酸 (58.5mg)、2−(4−フルオロフェニル) アセチル イソチオシアネート (1.89ml、0.2M トルエン溶液) より、白色粉末として表題化合物 (17.5mg) を得た。

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.70 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.24 (6H, s), 2.28 (2H, m), 2.47 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.54−3.68 (2H, m), 3.72 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 6.92 (2H, d, J=8.8Hz), 7.11 (3H, m), 7.26−7.31 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=2.0Hz), 8.07 (1H, d, J=6.0Hz), 8.32 (1H, m), 8.67 (1H, s), 12.29 (1H, s).

ESI−MS (m/z): 569 $[M+H]^+$.

(製造例219−1) ベンジル [(4−{2−[(3S)−3−ジメチルアミノメチルピロリジン−1−カルボニル] アミノ} ピリジン−4−イルオキシ) −2−

フルオロフェニル］カルバメート

ベンジル　［４－（２－アミノピリジン－４－イルオキシ）－２－フルオロフェニル］カルバメート（３００ｍｇ）、クロロギ酸フェニル（０．２６６ｍｌ）（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノメチル）ピロリジン　二塩酸塩（４．２５ｍｌ、１．０ＭＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液）、トリエチルアミンより、表題化合物の粗生成物（１２８ｍｇ）を得た。

（実施例２２０）　３－［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［４－（ピロリジン－１－イル）ブチル］ウレア

３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［４－（ピロリジン－１－イル）ブチル］ウレア（７６ｍｇ）より合成した３－［６－（４－アミノ－２－フルオロ－フェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［４－（ピロリジン－１－イル）ブチル］ウレア（ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）、（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（３０．８ｍｇ）、２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネートより、淡黄色粉末として表題化合物（１３．４ｍｇ、１２．７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５９（４Ｈ，ｍ），１．８１（４Ｈ，ｍ），２．５６（６Ｈ，ｍ），３．０４（３Ｈ，ｓ），３．３９（２Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），７．１２（３Ｈ，ｍ），７．１９－７．３１（３Ｈ，ｍ），７．３５（１Ｈ，ｍ），７．５７（１Ｈ，ｂｒｓ），７．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．８５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ），８．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），１２．３８（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（製造例２２０－１）　３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［４－（ピロリジン－１－イル）ブチル］

ウレア

6－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリミジン－4－イルアミン（80mg）、トリエチルアミン（0．166ml）、クロロギ酸フェニル（0．124ml）、メチル－［4－（ピロリジン－1－イル）ブチル］アミン（250mg）より、淡黄色結晶として表題化合物（76mg，54．9％）を得た。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．54－1．72（4H，m），1．80（4H，m），2．52（6H，m），3．04（3H，m），3．40（2H，m），7．41（1H，m），7．74（1H，brs），7．78（1H，s），8．11（2H，m），8．32（1H，s）．

ESI－MS（m／z）：433［M＋H］$^+$．

（実施例221） 1－［1－（3－ジメチルアミノプロピル）ピペリジン－4－イル］－3－［6－（2－フルオロ－4－｛3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチルウレア

1－［1－（3－ジメチルアミノプロピル）ピペリジン－4－イル］－3－［6－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチルウレア（135mg）、20％水酸化パラジウム炭素（50mg）、（1S）－（＋）－10－カンファースルホン酸（99mg）、2－（4－フルオロフェニル）アセチル イソチオシアネートより、白色粉末として表題化合物（41．3mg、22．7％）を得た。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．58－1．84（6H，m），2．07（2H，m），2．23（6H，s），2．29（2H，m），2．37（2H，m），2．92（3H，s），3．03（2H，m），3．71（2H，s），4．18（1H，s），7．12（2H，m），7．22（1H，m），7．26－7．31（3H，m），7．36（2H，m），7．68（1H，s），7．86（1H，dd，J＝2．4，11．4Hz），8．34（1H，s），

１２．３８（1H，s）．

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：６４１［M+H］$^{+}$．

（製造例２２１－１）　ｔｅｒｔ－ブチル　［１－（３－ジメチルアミノプロピオニル）ピペリジン－４－イル］カルバメート

４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン（１．９ｇ）のN，N－ジメチルホルムアミド（３０ｍｌ）溶液に、N，N－ジメチルアミノプロピオン酸塩酸塩（１．４６ｇ）、トリエチルアミン（１．４５ｍｌ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１．９３ｇ）、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（２．１９ｇ）を加え、窒素雰囲気下室温で２７．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２００ｍｌ）、飽和食塩水（５０ｍｌ）、１N水酸化ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した後、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、次いで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題化合物（２．９６ｇ、定量的）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：３００［M+H］$^{+}$．

（製造例２２１－２）　N－［１－（３－ジメチルアミノプロピル）ピペリジン－４－イル］－N－メチルアミン

ｔｅｒｔ－ブチル　［１－（３－ジメチルアミノプロピオニル）ピペリジン－４－イル］カルバメート（２．７３ｇ）のテトラヒドロフラン（３０ｍｌ）溶液を氷冷撹拌し、ここに水素化リチウムアルミニウム（１．０４ｇ）を徐々に加えた。これを窒素雰囲気下氷浴上で１５分間、室温で１５分間撹拌した。その後、窒素雰囲気下７時間加熱還流した。反応液を氷冷し、ここに、水（１．０ｍｌ）、５N水酸化ナトリウム水溶液（１．０ｍｌ）、水（５．０ｍｌ）を順次加え、氷浴上で撹拌した。不溶物をろ別した。ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物（１．５１ｇ、８３．２%）を得た。

^{1}H－NMR　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．３２－１．４２

（2H, m), 1. 67 (2H, m), 1. 89 (2H, m), 1. 98 (2H, m), 2. 22 (6H, s), 2. 28 (2H, m), 2. 32−2. 38 (2H, m), 2. 43 (3H, s), 2. 90 (2H, m), 3. 16−3. 24 (1H, m).

ＥＳＩ−ＭＳ（ｍ／ｚ）：２００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例２２１−３）　１−［１−（３−ジメチルアミノプロピル）ピペリジン−４−イル］−３−［６−（２−フルオロ−４−ニトロフェノキシ）ピリミジン−４−イル］−１−メチルウレア

６−（２−フルオロ−４−ニトロフェノキシ）ピリミジン−４−イルアミン（１２０ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１９１ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１５０ｍｌ）、Ｎ−［１−（３−ジメチルアミノプロピル）ピペリジン−４−イル］−Ｎ−メチルアミン（４７８ｍｇ）より、淡黄色粉末として表題化合物（１３５ｍｇ、５９．１％）を得た。

^{1}Ｈ−ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６３−１．８６（６Ｈ, ｍ), ２．０８（２Ｈ, ｍ), ２．２３（６Ｈ, ｓ), ２．２９（２Ｈ, ｔ, Ｊ＝７．０Ｈｚ), ２．３８（２Ｈ, ｔ, Ｊ＝７．８Ｈｚ), ２．９４（３Ｈ, ｓ), ３．０３（２Ｈ, ｍ), ４．１８（１Ｈ, ｍ), ７．４０−７．４３（２Ｈ, ｍ), ７．７８（１Ｈ, ｄ, Ｊ＝１．２Ｈｚ), ８．０３−８．１４（２Ｈ, ｍ), ８．３３（１Ｈ, ｄ, Ｊ＝１．２Ｈｚ).

ＥＳＩ−ＭＳ（ｍ／ｚ）：４７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例２２２）　１−［１−（３−ジメチルアミノプロピル）ピペリジン−４−イル］−３−［４−（３−フルオロ−４−｛３−［２−（４−フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン−２−イル］−１−メチルウレア

ベンジル　［４−（２−｛３−［１−（３−ジメチルアミノプロピル）ピペリジン−４−イル］−３−メチルウレイド｝ピリジン−４−イルオキシ）−２−フルオロフェニル］カルバメート（２０６ｍｇ）、２０％水酸化パラジウム炭素（５０ｍｇ

)、(1S)－(+)－10－カンファースルホン酸(116mg)、2－(4－フルオロフェニル)アセチル　イソチオシアネート(0.2Mトルエン溶液、2.67ml)より、白色粉末として表題化合物(51.3mg、22.5%)を得た。

^{1}H－NMR　Spectrum($CDCl_3$) δ(ppm):1.62－1.85(6H, m), 2.07(2H, m), 2.27(6H, s), 2.33－2.40(4H, m), 2.90(3H, s), 3.01(2H, m), 3.72(2H, s), 4.17(1H, m), 6.57(1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.92(2H, d, J=8.8Hz), 7.12(2H, m), 7.14－7.31(4H, m), 7.74(1H, d, J=2.0Hz), 8.09(1H, d, J=5.6Hz), 8.33(1H, m), 12.30(1H, s).

ESI－MS(m/z):640 $[M+H]^+$.

(製造例222－1)　ベンジル　[4－(2－{3－[1－(3－ジメチルアミノプロピル)ピペリジン－4－イル]－3－メチルウレイド}ピリジン－4－イルオキシ)－2－フルオロフェニル]カルバメート

ベンジル　[4－(2－アミノピリジン－4－イルオキシ)－2－フルオロフェニル]カルバメート(150mg)、トリエチルアミン(0.169ml)、クロロギ酸フェニル(0.133ml)、N－[1－(3－ジメチルアミノプロピル)ピペリジン－4－イル]－N－メチルアミン(424mg)より、表題化合物を淡黄色油状物(206mg、83.8%)として得た。

^{1}H－NMR　Spectrum($CDCl_3$) δ(ppm):1.62－1.74(6H, m), 2.02(2H, m), 2.22(6H, s), 2.26－2.38(4H, m), 2.89(3H, S), 3.00(2H, m), 4.16(1H, m), 5.23(2H, S), 6.52(1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.85－6.90(3H, m), 7.21(1H, brs), 7.34－7.42(5H, m), 7.68(1H, d, J=2.4Hz), 8.05(1H, d, J=5.6Hz), 8.12(1H, brs).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例２２３）　１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－３－｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝－１－メチルウレア

３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレア（１００ｍｇ）、（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（１１６ｍｇ）、２－フェニルアセチルイソチオシアネート（０．２Ｍ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液、１．７４ｍｌ）より、白色粉末として表題化合物（１９．４ｍｇ、１３．８％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６４（２Ｈ，ｍ），１．７８（２Ｈ，ｍ），２．１１（２Ｈ，ｍ），２．２８（６Ｈ，ｓ），２．４８（４Ｈ，ｍ），２．８８（３Ｈ，ｓ），３．０１（２Ｈ，ｍ），３．７４（２Ｈ，ｓ），４．１６（１Ｈ，ｍ），６．５５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．０Ｈｚ），７．１７（２Ｈ，ｍ），７．３０－７．４５（６Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．８９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．６９（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．４５（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例２２３－１）　３－［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレア

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（２００ｍｇ）、トリエチルアミン（０．２５２ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．２５２ｍｌ）、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（５９５ｍｇ）より、表題化合物（２９６ｍｇ、８０．０％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６３（２Ｈ，ｍ

), 1. 79 (2H, m), 2. 10 (2H, m), 2. 26 (6H, s), 2. 47 (4H, m), 2. 88 (3H, s), 3. 01 (2H, m), 4. 14 (1H, m), 6. 65 (1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 23 (1H, brs), 7. 30 (1H, m), 7. 75 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 11 (2H, m), 8. 16 (1H, d, J=5. 6Hz).

ESI−MS (m/z): 461 $[M+H]^+$.

(製造例223−2) 3−[4−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ) ピリジン−2−イル]−1−[1−(2−ジメチルアミノエチル) ピペリジン−4−イル]−1−メチルウレア

3−[4−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ) ピリジン−2−イル]−1−[1−(2−ジメチルアミノエチル) ピペリジン−4−イル]−1−メチルウレア (296mg)、20%水酸化パラジウム炭素 (70mg) より、黄色油状物として表題化合物 (260mg、93. 9%) を得た。

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 63 (2H, m), 1. 72−1. 82 (2H, m), 2. 10 (2H, m), 2. 26 (6H, s), 2. 27−2. 50 (4H, m), 2. 85 (3H, s), 3. 00 (2H, m), 3. 75 (2H, brs), 4. 15 (1H, m), 6. 42−6. 45 (1H, m), 6. 48−6. 53 (2H, m), 6. 95 (1H, m), 7. 21 (1H, m), 7. 64 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 02 (1H, d, J=6. 0Hz).

ESI−MS (m/z): 431 $[M+H]^+$.

(実施例224) 1−[1−(2−ジメチルアミノエチル) ピペリジン−4−イル]−3−[4−(2−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン−2−イル]−1−メチルウレア

3−[4−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ) ピリジン−2−イル]−1−[1−(2−ジメチルアミノエチル) ピペリジン−4−イル]−1−メチルウレア

（１００ｍｇ）、（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（１１６ｍｇ）、２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートより、白色粉末として表題化合物（１９．２ｍｇ、１３．２％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６５（２Ｈ，ｍ），１．７２－１．９０（２Ｈ，ｍ），２．１４（２Ｈ，ｍ），２．３６（６Ｈ，ｓ），２．５４（４Ｈ，ｍ），２．８８（３Ｈ，ｓ），３．０３（２Ｈ，ｍ），３．７２（２Ｈ，ｓ），４．１８（１Ｈ，ｍ），６．５５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．０Ｈｚ），７．１０－７．３６（７Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．８９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．５７（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．４０（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例２２５）　１－［１－（３－ジメチルアミノプロピル）ピペリジン－４－イル］－３－［４－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチルウレア

３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－［１－（３－ジメチルアミノプロピル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレアの粗生成物（１０２ｍｇ）、（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（９０．４ｍｇ）、２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート（１，８３ｍｌ、０．２５Ｍトルエン溶液）より、白色粉末として表題化合物（１２．８ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６７（２Ｈ，ｍ），１．８３－１．９３（４Ｈ，ｍ），２．１４（２Ｈ，ｍ），２．４３（６Ｈ，ｓ），２．４６（２Ｈ，ｍ），２．５７（２Ｈ，ｍ），２．８９（３Ｈ，ｓ），３．０５（２Ｈ，ｍ），３．７３（２Ｈ，ｓ），４．１９（１Ｈ，ｍ），６．５５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．０Ｈｚ），７．１０－７．２０（４Ｈ，ｍ），７．２７－７．３５（４Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．９０（１Ｈ，ｄｄ

，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１２．４１（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（製造例２２５－１）　３－［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－［１－（３－ジメチルアミノプロピル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレア

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（２００ｍｇ）、トリエチルアミン（０．２５２ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．２５２ｍｌ）、Ｎ－［１－（３－ジメチルアミノプロピル）ピペリジン－４－イル］－Ｎ－メチルアミン（５９５ｍｇ）より、白色粉末として表題化合物（２２６ｍｇ、５９．３％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６０－１．８４（６Ｈ，ｍ），２．０５（２Ｈ，ｍ），２．２６（６Ｈ，ｓ），２．３５（４Ｈ，ｍ），２．９０（３Ｈ，ｓ），３．０１（２Ｈ，ｍ），４．１５（１Ｈ，ｍ），６．６５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．２５（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３０（１Ｈ，ｍ），７．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．１１（２Ｈ，ｍ），８．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（製造例２２５－２）　３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－［１－（３－ジメチルアミノプロピル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレア

３－［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－［１－（３－ジメチルアミノプロピル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレア（２２６ｍｇ）、２０％水酸化パラジウム炭素（７０ｍｇ）より、淡黄色油状物として表題化合物（２０５ｍｇ、９６．８％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６４－１．７８

(4H, m), 2.05 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.31−2.38 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.16 (1H, m), 6.49−6.52 (3H, m), 6.95 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=2.0Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

ESI−MS (m/z): 445 $[M+H]^+$.

(実施例226) 4−(2−ジメチルアミノエチル)−[1, 4]ジアゼパン−1−カルボキシリック アシド [6−(2−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン−4−イル]アミド

4−(2−ジメチルアミノエチル)−[1, 4]ジアゼパン−1−カルボキシリック アシド [6−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ)ピリミジン−4−イル]アミド(144mg)より合成した4−(2−ジメチルアミノエチル)−[1, 4]ジアゼパン−1−カルボキシリック アシド [6−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)ピリミジン−4−イル]アミドの粗生成物(68.6mg)、D−10−カンファースルホン酸(76.4mg)、0.25M 2−(4−フルオロフェニル)アセチルイソチオシアネート−トルエン溶液(1.31ml)より表題化合物(20.5mg、20.4%)を白色粉末として得た。

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.95 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.42 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.71 (2H, m), 2.80 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.12 (2H, m), 7.16−7.38 (5H, m), 7.68 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.33 (1H, m), 8.49 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 613 $[M+H]^+$.

(製造例226−1) (2−[1,4]ジアゼパン−1−イルエチル)ジメチル

アミン　三塩酸塩

窒素雰囲気下、[1，4]ジアゼパン－1－カルボキシリック　アシド　ベンジルエステル（2ml）にN，N－ジメチルホルムアミド（20ml）を加えた後、炭酸カリウム（6．67g）と2－ジメチルアミノエチルクロライド（1．67g）を室温にて加えた。反応液を70℃まで昇温させ、2時間攪拌した。その後、反応液を80℃まで昇温させ、1時間攪拌した。反応液に2－ジメチルアミノエチルクロライド（420mg）をさらに加え、2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。反応液を酢酸エチル（100ml）と飽和塩化アンモニウム水溶液（50ml）で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（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。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI　SILYSIA　NH、溶出液；ヘプタン:酢酸エチル＝4：1）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の4－（2－ジメチルアミノエチル）－[1，4]ジアゼパン－1－カルボキシリック　アシド　ベンジルエステル（724mg、24．5%）を淡黄色油状物として得た。

上記粗精製物（724mg）にメタノール（72ml）を加えた後、窒素雰囲気下、20%水酸化パラジウム（1．07g）を加え、加圧水素添加装置にて4時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ別した。メタノール洗浄した後にろ液を濃縮した。残渣に4N塩酸－酢酸エチル溶液（4．15ml）を加えて攪拌した。攪拌下、反応系内を減圧し、過剰の塩酸を留去した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を減圧乾燥することにより表題化合物（660mg、99．2%）を褐色固体として得た。

ESI－MS（m／z）：172 $[M+H]^+$.

（製造例226－2）　4－（2－ジメチルアミノエチル）－[1，4]ジアゼパン－1－カルボキシリック　アシド　[6－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリミジン－4－イル]アミド

６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イルアミン（１００ｍｇ）、テトラヒドロフラン（４ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１５１ｍｌ）、（２－［１，４］ジアゼパン－１－イルエチル）ジメチルアミン　三塩酸塩（３３７ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１６７ｍｌ）より、表題化合物（１４４ｍｇ、８０．３％）を淡黄色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例２２７）　１－［１－（３－ジメチルアミノプロピル）ピペリジン－４－イル］－３－［４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチルウレア

３－［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－［１－（３－ジメチルアミノプロピル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレア（１０４ｍｇ）、（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（９６．４ｍｇ）、２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート（１．９５ｍｌ、０．２５Ｍトルエン溶液）より、白色粉末として表題化合物（２６．４ｍｇ、１７．４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６２－１．９４（６Ｈ，ｍ），２．０５（２Ｈ，ｍ），２．２６（６Ｈ，ｓ），２．３５（４Ｈ，ｍ），２．８９（３Ｈ，ｓ），３．００（２Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），４．１５（１Ｈ，ｍ），６．５５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，５．６Ｈｚ），７．０９－７．１３（４Ｈ，ｍ），７．１８（１Ｈ，ｓ），７．２６－７．３１（３Ｈ，ｍ），７．６７－７．６９（３Ｈ，ｍ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１２．２８（１Ｈ，ｓ）.

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例２２７－１）　１－［１－（３－ジメチルアミノプロピル）ピペリジン－４－イル］－１－メチル－３－［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］ウレア

4－（4－ニトロフェノキシ）ピリジン－2－イルアミン（92．5mg）、トリエチルアミン（0．167ml）、クロロギ酸フェニル（0．157ml）、N－［1－（3－ジメチルアミノプロピル）ピペリジン－4－イル］－N－メチルアミン（319mg）より、淡黄色油状物として表題化合物（140mg、76．7%）を得た。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．62－1．80（6H，m），2．04（2H，m），2．22（6H，s），2．26－2．31（2H，m），2．34－2．39（2H，m），2．90（3H，s），3．00（2H，m），4．15（1H，m），6．65（1H，dd，J＝2．4，6．0Hz），7．19（2H，d，J＝9．0Hz），7．25（1H，brs），7．81（1H，d，J＝2．4Hz），8．17（1H，d，J＝6．0Hz），8．27（2H，d，J＝9．0Hz）．

ESI－MS（m／z）：457［M＋H］$^+$．

（製造例227－2）　3－［4－（4－アミノフェノキシ）ピリジン－2－イル］－1－［1－（3－ジメチルアミノプロピル）ピペリジン－4－イル］－1－メチルウレア

1－［1－（3－ジメチルアミノプロピル）ピペリジン－4－イル］－1－メチル－3－［4－（4－ニトロフェノキシ）ピリジン－2－イル］ウレア（140mg）、10%パラジウム炭素（100mg）より、淡黄色油状物として表題化合物（104mg、79．4%）を得た。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．64－1．82（6H，m），2．06（2H，m），2．62（6H，s），2．32－2．40（4H，m），2．71（2H，brs），2．88（3H，s），3．01（2H，m），4．17（1H，m），6．48（1H，dd，J＝2．0，6．0Hz），6．70（2H，d，J＝8．8Hz），6．90（2H，d，J＝8．8Hz），7．25（1H，brs），7．62（1H，d，J＝2．0Hz），7．98

（1H, d, J＝6．0Hz）.

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：４２７［M+H］$^{+}$.

（実施例２２８）　３－［６－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

３－［６－（４－アミノフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア（１３１mg）、（＋）－１０－カンファースルホン酸（８１mg）、２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネート－トルエン溶液（０．２５M, ３．０ml）より、表題化合物（４６．３mg、２３％）を白色結晶として得た。

^{1}H－NMR Spectrum（CDCl$_{3}$）δ（ppm）：1．60－2．00（4H, m），2．10－2．20（2H, m），2．33（3H, s），2．90－3．05（5H, m），3．71（2H, s），4．21（1H, m），7．10－7．35（7H, m），7．59（1H, d, J＝0．8Hz），7．69－7．74（2H, m），8．37（1H, d, J＝0．8Hz），8．44（1H, brs），12．27（1H, brs）.

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：５５２［M+H］$^{+}$.

（製造例２２８－１）　１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）－３－［６－（４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］ウレア

４－アミノ－６－（４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（１００mg）、トリエチルアミン（０．１５０ml）、クロロギ酸フェニル（０．１３５ml）、１－メチル－４－（メチルアミノ）ピペリジン（３３１mg）より表題化合物（１６０mg、９６％）を無色油状物として得た。

^{1}H－NMR Spectrum（CDCl$_{3}$）δ（ppm）：1．60－2．00（4H, m），2．09－2．16（2H, m），2．32（3H, s），2．80－3．00（5H, m），4．20（1H, m），7．29－7．38（3H, m

), 7. 70 (1H, d, J=0. 8Hz), 8. 14−8. 33 (2H, m), 8. 39 (1H, d, J=0. 8Hz).

(製造例228−2) 3−[6−(4−アミノフェノキシ) ピリミジン−4−イル] −1−メチル−1−(1−メチルピペリジン−4−イル) ウレア

1−メチル−1−(1−メチルピペリジン−4−イル) −3−[6−(4−ニトロフェノキシ) ピリミジン−4−イル] ウレア (160mg)、20%水酸化パラジウム炭素 (120mg) より表題化合物 (132mg、90%) を白色粉末として得た。

ESI−MS (m/z): 357 $[M+H]^+$.

(実施例229) 4−{[4−(ジメチルアミノメチル) ピペリジン−1−イル] カルボニルアミノ} −6−(4−{3−[2−(4−フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン

4−(4−アミノフェノキシ) −6−{[4−(ジメチルアミノメチル) ピペリジン−1−イル] カルボニルアミノ} ピリミジン (120mg)、(+) −10−カンファースルホン酸 (71. 5mg)、2−(4−フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネートトルエン溶液 (0. 25M, 2. 6ml) より、表題化合物 (46mg、25%) を白色粉末として得た。

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 10−1. 30 (2H, m), 1. 75 (1H, m), 1. 80−2. 00 (2H, m), 2. 10−2. 45 (8H, m), 2. 85−3. 00 (2H, m), 3. 71 (2H, s), 4. 00−4. 20 (2H, m), 7. 10−7. 35 (7H, m), 7. 54 (1H, d, J=0. 8Hz), 7. 69−7. 73 (2H, m), 8. 36 (1H, d, J=0. 8Hz), 8. 44 (1H, brs), 12. 27 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 566 $[M+H]^+$.

(製造例229−1) 4−{[4−(ジメチルアミノメチル) ピペリジン−1−

イル］カルボニルアミノ｝－６－（４－ニトロフェノキシ）ピリミジン

４－アミノ－６－（４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（１００ｍｇ）、クロロギ酸フェニル（０．１３５ｍｌ）、４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン　二塩酸塩（４６４ｍｇ）、トリエチルアミン（１．０６ｍｌ）より、表題化合物（１３７ｍｇ、７９％）を淡黄色結晶として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．１０－１．３０（２Ｈ，ｍ），１．７３（１Ｈ，ｍ），１．８０－１．９０（２Ｈ，ｍ），２．１０－２．２０（２Ｈ，ｍ），２．２４（６Ｈ，ｓ），２．８０－３．００（２Ｈ，ｍ），４．００－４．２０（２Ｈ，ｍ），７．２９－７．３３（２Ｈ，ｍ），７．３９（１Ｈ，ｂｒｓ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．２８－８．３３（２Ｈ，ｍ），８．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ）．

（製造例２２９－２）　４－（４－アミノフェノキシ）－６－｛［４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン

４－｛［４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－６－（４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（１３７ｍｇ）、２０％水酸化パラジウム炭素（１００ｍｇ）より、表題化合物（１２０ｍｇ、９５％）を白色粉末として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３７１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例２３０）　４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）－６－｛［４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン

４－（４－アミノフェノキシ）－６－｛［４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン（１３３ｍｇ）、（＋）－１０－カンファースルホン酸（１３５ｍｇ）、２－（４－フルオロフェニル）アセチルイソチオシアネートトルエン溶液（０．２５Ｍ，２．６ｍｌ）より、表題化合物（４５．３ｍｇ、２３％）を白色粉末として得た。

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 1.40−2.00 (5H, m), 2.33 (3H, s), 2.40−3.00 (10H, m), 3.71 (2H, s), 4.05−4.20 (2H, m), 7.10−7.40 (7H, m), 7.54 (1H, d, J=0.8Hz), 7.69−7.73 (2H, m), 8.37 (1H, d, J=0.8Hz), 8.45 (1H, brs), 12.27 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 607 [M+H]$^+$.

(製造例230−1) 4−{[4−(1−メチルピペラジン−4−イル) ピペリジン−1−イル] カルボニルアミノ}−6−(4−ニトロフェノキシ) ピリミジン

4−アミノ−6−(4−ニトロフェノキシ) ピリミジン (100mg)、トリエチルアミン (0.150ml)、クロロギ酸フェニル (0.135ml)、4−(1−メチルピペラジン−4−イル) ピペリジン (400mg) より、表題化合物 (148mg、78%) を淡黄色油状物として得た。

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 1.40−2.00 (5H, m), 2.31 (3H, s), 2.40−3.00 (10H, m), 4.00−4.20 (2H, m), 7.27−7.33 (2H, m), 7.41 (1H, brs), 7.65 (1H, d, J=0.8Hz), 8.29−8.32 (2H, m), 8.38 (1H, d, J=0.8Hz).

(製造例230−2) 4−(4−アミノフェノキシ)−6−{[4−(1−メチルピペラジン−4−イル) ピペリジン−1−イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

4−{[4−(1−メチルピペラジン−4−イル) ピペリジン−1−イル] カルボニルアミノ}−6−(4−ニトロフェノキシ) ピリミジン (148mg)、20%水酸化パラジウム炭素 (100mg) より、表題化合物 (133mg、97%) を淡黄色粉末として得た。

ESI−MS (m/z): 412 [M+H]$^+$.

(実施例231) 4−(4−{3−[2−(4−フルオロフェニル) アセチル]

チオウレイド} フェノキシ) －6－ {[4－ (1－メチルピペリジン－4－イル) ピペラジン－1－イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

4－ (4－アミノフェノキシ) －6－ {[4－ (1－メチルピペリジン－4－イル) ピペラジン－1－イル] カルボニルアミノ} ピリミジン (131mg)、(+) －10－カンファースルホン酸 (133mg)、2－ (4－フルオロフェニル) アセチルイソチオシアネート－トルエン溶液 (0. 25M, 2. 6ml) より、表題化合物 (44. 3mg、23%) を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 50－2. 00 (6H, m), 2. 26－2. 36 (4H, m), 2. 54－2. 64 (4H, m), 2. 90－3. 04 (2H, m), 3. 48－3. 56 (4H, m), 3. 71 (2H, s), 7. 10－7. 35 (7H, m), 7. 54 (1H, d, J=0. 8Hz), 7. 69－7. 73 (2H, m), 8. 37 (1H, d, J=0. 8Hz), 8. 44 (1H, brs), 12. 27 (1H, brs).

ESI－MS (m/z): 607 $[M+H]^+$.

(製造例231－1) 4－ {[4－ (1－メチルピペリジン－4－イル) ピペラジン－1－イル] カルボニルアミノ} －6－ (4－ニトロフェノキシ) ピリミジン

4－アミノ－6－ (4－ニトロフェノキシ) ピリミジン (100mg)、トリエチルアミン (0. 150ml)、クロロギ酸フェニル (0. 135ml)、4－ (1－メチルピペリジン－4－イル) ピペラジン (452mg) より、表題化合物 (142mg、75%) を淡黄色油状物として得た。

^{1}H－NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 60－2. 00 (6H, m), 2. 20－2. 40 (4H, m), 2. 50－2. 70 (4H, m), 2. 80－3. 00 (2H, m), 3. 40－3. 60 (4H, m), 7. 29－7. 34 (2H, m), 7. 37 (1H, brs), 7. 66 (1H, d, J=0. 8Hz), 8. 28－8. 33 (2H, m), 8. 38 (1H, d, J=0. 8Hz).

(製造例２３１－２)　４－（４－アミノフェノキシ）－６－{[４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル]カルボニルアミノ}ピリミジン

４－{[４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル]カルボニルアミノ}－６－（４－ニトロフェノキシ）ピリミジン（１４２ｍｇ)、２０％水酸化パラジウム炭素（１００ｍｇ）より、表題化合物（１３１ｍｇ、９９％）を淡黄色粉末として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４１２ $[M+H]^+$.

(実施例２３２)　Ｎ－（３－フルオロ－４－{２－[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）－Ｎ´－（４－フルオロフェニル）マロナミド

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.50－2.07（4H, m), 2.24（2H, m), 2.32（3H, s), 2.76（2H, m), 3.63（2H, s), 3.81（1H, m), 6.27（1H, m), 6.66（1H, dd, J＝1.2, 6.0Hz), 7.01（2H, m), 7.14（1H, m), 7.28（1H, m), 7.54（2H, m), 7.67（1H, m), 8.05（1H, d, J＝6.0Hz), 8.35（1H, brs), 9.35（1H, brs), 9.72（2H, m).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５３９ $[M+H]^+$.

(実施例２３３)　Ｎ－（４－{２－[(４－ジメチルアミノピペリジン－１－カルボニル）アミノ]ピリジン－４－イルオキシ}－３－フルオロフェニル）－Ｎ´－（４－フルオロフェニル）マロナミド

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1.45（2H, m), 1.86（2H, m), 2.28（6H, s), 2.34（1H, m), 2.90（2H, m), 3.49（2H, s), 4.07（2H, m), 6.59（1H, dd, J＝2.4, 6.0Hz), 7.03（2H, m), 7.13（1H, m), 7.16－7.40（2H, m), 7.45－7.60（3H, m), 7.70（1H

, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.06 (1H, d, J=6.0Hz), 8.68 (1H, brs), 9.24 (1H, s).

ESI−MS (m/z): 553 $[M+H]^+$.

(実施例234) 4−{2−フルオロ−4−[3−(2−フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ}−2−[(4−オキソピペリジン−1−イル)カルボニルアミノ]ピリジン

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.40−2.60 (4H, m), 3.76 (2H, s), 3.76−3.83 (4H, m), 6.54 (1H, m), 7.00−7.65 (11H, m), 8.04 (1H, m), 10.58 (1H, s).

ESI−MS (m/z): 528 $[M+Na]^+$.

(製造例234−1) 4−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ)−2−[(4−オキソピペリジン−1−イル)カルボニルアミノ]ピリジン

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.40−2.70 (4H, m), 3.70−3.90 (4H, m), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.33 (1H, m), 7.48 (1H, brs), 7.73 (1H, d, J=2.4Hz), 8.10−8.30 (3H, m).

(製造例234−2) 4−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)−2−[(4−オキソピペリジン−1−イル)カルボニルアミノ]ピリジン

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.50−2.60 (4H, m), 3.76 (2H, brs), 3.79−3.83 (4H, m), 6.45 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.50−6.52 (1H, m), 6.90−7.00 (1H, m), 7.43 (1H, br), 7.61 (1H, brs), 8.03 (1H, m).

(実施例235) 2−{[4−(ジメチルアミノ)ピペリジン−1−イル]カルボニルアミノ}−4−{2−フルオロ−4−[3−(2−フェニルアセチル)ウレ

イド] フェノキシ} ピリジン

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_{3}$) δ (ppm): 1.40−1.60 (2H, m), 1.80−2.00 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.35 (1H, m), 2.80−3.00 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.00−4.20 (2H, m), 6.53 (1H, m), 7.10−7.69 (10H, m), 7.70 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 10.57 (1H, s).

ESI−MS (m/z): 535 [M+H]$^{+}$.

(実施例236) 2−{[4−(アゼチジン−1−イル) ピペリジン−1−イル] カルボニルアミノ} −4−{2−フルオロ−4−[3−(2−フェニルアセチル) ウレイド] フェノキシ} ピリジン

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_{3}$) δ (ppm): 1.20−1.35 (2H, m), 1.60−1.80 (2H, m), 2.00−2.10 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.95−3.05 (2H, m), 3.10−3.20 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.80−3.95 (2H, m), 6.52 (1H, m), 7.05−7.45 (8H, m), 7.55−7.65 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz), 8.11 (1H, s), 10.60 (1H, s).

ESI−MS (m/z): 547 [M+H]$^{+}$.

(実施例237) 4−ジメチルアミノピペリジン−1−カルボキシリック アシド {6−[2−フルオロ−4−(3−フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジン−4−イル} アミド

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_{3}$) δ (ppm): 1.50 (2H,m), 1.91 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.39 (1H, m), 2.96 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.12 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.28−7.32 (2H, m), 7.32−7.48 (5H, m), 7.63

（1H, m), 7. 86（1H, dd, J＝2. 4, 11. 6Hz), 8. 33（1H, m), 8. 40（1H, brs), 12. 42（1H, brs).

ESI－MS（m／z）：552 [M+H]$^{+}$.

（製造例237－1）　4－ジメチルアミノピペリジン－1－カルボキシリックアシド　[6－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル]アミド

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1. 49（2H, m), 1. 90（2H, m), 2. 30（6H, m), 2. 37（1H, m), 2. 95（2H, m), 3. 73（2H, brs), 4. 11（2H, m), 6. 45（1H, m), 6. 50（1H, m), 6. 97（1H, m), 7. 32（1H, brs), 7. 56（1H, s), 8. 37（1H, s).

ESI－MS（m／z）：375 [M+H]$^{+}$.

（実施例238）　N－（2－フルオロ－4－{2－[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）－N′－（4－フルオロフェニル）マロナミド

^{1}H－NMR Spectrum（DMSO－d_6）δ（ppm）：1. 34－1. 44（2H, m), 1. 78（2H, m), 2. 03（2H, m), 2. 15（3H, s), 2. 58（2H, m), 3. 48（1H, m), 3. 58（2H, m), 6. 57（1H, dd, J＝2. 4, 6. 0Hz), 7. 01（2H, m), 7. 17（2H, m), 7. 25（1H, dd, J＝2. 4, 7. 6Hz), 7. 63（2H, dd, J＝5. 0, 8. 6Hz), 7. 91（1H, m), 8. 04（1H, m), 8. 09（1H, d, J＝6. 0Hz), 9. 03（1H, s), 10. 11（1H, s), 11. 26（1H, s).

ESI－MS（m／z）：539 [M+H]$^{+}$.

（実施例239）　N－[4－（2－{[4－（アゼチジン－1－イル）ピペリジン－1－カルボニル]アミノ}ピリジン－4－イルオキシ）－2－フルオロフェニ

ル]－N´－（4－フルオロフェニル）マロナミド

^{1}H－NMR Spectrum (DMSO－d_6) δ (ppm)：1.06 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.98 (2H, m), 3.05 (4H, m), 3.58 (2H, s), 3.79 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J＝2.0, 5.6Hz), 7.00 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J＝2.6, 7.4Hz), 7.40 (1H, d, J＝2.0Hz), 7.63 (2H, dd, J＝5.4, 9.2Hz), 8.03 (1H, m), 8.12 (1H, d, J＝5.2Hz), 9.17 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.25 (1H, s).

ESI－MS (m／z)：565 [M+H]$^+$.

（実施例240） N－（4－{2－[(4－ジメチルアミノピペリジン－1－カルボニル）アミノ]ピリジン－4－イルオキシ}－2－フルオロフェニル）－N´－（4－フルオロフェニル）マロナミド

^{1}H－NMR Spectrum (DMSO－d_6) δ (ppm)：1.18－1.31 (2H, m), 1.72 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.23 (1H, m), 2.75 (2H, m), 3.58 (2H, s), 4.09 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J＝2.0, 5.2Hz), 7.01 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J＝2.8, 7.6Hz), 7.40 (1H, d, J＝2.0Hz), 7.63 (2H, dd, J＝5.0, 9.0Hz), 8.03 (1H, m), 8.13 (1H, d, J＝5.2Hz), 9.21 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.25 (1H, s).

ESI－MS (m／z)：553 [M+H]$^+$.

（実施例241） 4－ジメチルアミノピペリジン－1－カルボキシリック アシド {6－[2－フルオロ－4－（3－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ]ピリミジン－4－イル}アミド ^{1}H－NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm)：1.40－1.78 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.33 (6

H, brs), 2.30−2.52 (1H, m), 2.96 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.13 (2H, m), 7.10−7.20 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.32−7.46 (4H, m), 7.55−7.66 (3H, m), 8.34 (1H, s), 10.55 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 536 $[M+H]^+$.

(実施例242) 4−(アゼチジン−1−イル)ピペリジン−1−カルボキシリック アシド {6−[2−フルオロ−4−(3−フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリミジン−4−イル}アミド

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.32 (2H, m), 1.73 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.24 (1H, m), 3.11 (2H, m), 3.19 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.89 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.22−7.46 (6H, m), 7.58−7.65 (2H, m), 7.80 (1H, brs), 8.33 (1H, m), 10.57 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 548 $[M+H]^+$.

(実施例243) 4−(アゼチジン−1−イル)ピペリジン−1−カルボキシリック アシド {4−[3−フルオロ−4−(3−フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン−2−イル}アミド

^{1}H−NMR Spectrum (CD_3OD) δ (ppm): 1.15 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.34 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.31 (4H, m), 3.72 (2H, s), 4.08 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.0, 5.8Hz), 6.95 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.26−7.36 (6H, m), 8.08 (1H, d, J=5.8Hz), 8.20 (1H, m).

ESI−MS (m/z): 547 $[M+H]^+$.

(実施例244) 4−ジメチルアミノピペリジン−1−カルボキシリック アシ

ド　{4－［3－フルオロ－4－（3－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－2－イル} アミド

^{1}H－NMR Spectrum (CD_3OD) δ (ppm)：1.40 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.43 (1H, m), 2.87 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.18 (2H, m), 6.61 (1H, dd, J＝2.4, 5.8Hz), 6.95 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J＝2.4, 11.2Hz), 7.26－7.36 (6H, m), 8.09 (1H, d, J＝5.8Hz), 8.21 (1H, m).

ESI－MS (m／z)：535 $[M+H]^+$.

（実施例245）　2－{[(3R)－3－ジメチルアミノピロリジン－1－イル] カルボニルアミノ} －4－{2－フルオロ－4－［3－（2－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ} ピリジン

^{1}H－NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.86 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.74 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.70－3.80 (1H, m), 3.74 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J＝2.4, 5.6Hz), 7.00 (1H, s), 7.18 (1H, m), 7.30－7.47 (6H, m), 7.69 (1H, d, J＝2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J＝2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J＝5.6Hz), 8.49 (1H, brs), 12.44 (1H, s).

ESI－MS (m／z)：537 $[M+H]^+$.

（製造例245－1）　2－{[(3R)－3－ジメチルアミノピロリジン－1－イル] カルボニルアミノ} －4－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリジン

^{1}H－NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.91 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.76 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.60－3.80 (2H, m), 6.6

7（1H, dd, J＝2．4, 5．6Hz), 6．83（1H, m), 7．10（1H, brs), 7．78（1H, d, J＝2．4Hz), 8．09－8．17（3H, m).

（製造例245－2）　4－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）－2－{[（3R）－3－ジメチルアミノピロリジン－1－イル] カルボニルアミノ} ピリジン

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．86（1H, m), 2．17（1H, m), 2．27（6H, s), 2．73（1H, m), 3．21（1H, m), 3．40（1H, m), 3．65（1H, m), 3．70－3．80（3H, m), 6．42－6．55（3H, m), 6．90－7．00（2H, m), 7．65（1H, d, J＝2．4Hz), 8．01（1H, d, J＝5．6Hz).

（実施例246）　2－{[(3S）－3－ジメチルアミノピロリジン－1－イル] カルボニルアミノ} －4－{2－フルオロ－4－［3－（2－フェニルアセチル）チオウレイド] フェノキシ} ピリジン

（製造例246－1）　2－{[(3S）－3－ジメチルアミノピロリジン－1－イル] カルボニルアミノ} －4－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリジン

ESI－MS（m／z）（neg.）：388 $[M-H]^-$.

（製造例246－2）　4－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）－2－{[（3S）－3－ジメチルアミノピロリジン－1－イル] カルボニルアミノ} ピリジン

（実施例247）　N－（4－フルオロフェニル）－N′－[3－フルオロ－4－（2－{[（3R）－3－ジメチルアミノピロリジン－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]マロナミド

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．84（1H, m), 2．14（1H, m), 2．24（6H, s), 2．74（1H, m), 3．1

9（1H, m), 3．38（1H, m), 3．48（2H, s), 3．61（1H, m), 3．67（1H, m), 6．66（1H, dd, J＝2．4, 5．6Hz), 6．95－7．05（3H, m), 7．11（1H, m), 7．22（1H, m), 7．49－7．54（2H, m), 7．59（1H, d, J＝2．4Hz), 7．66（1H, dd, J＝2．4, 12．0Hz), 8．08（1H, d, J＝8．8Hz), 8．93（1H, brs), 9．47（1H, brs).

（実施例248）　N－（4－フルオロフェニル）－N´－[3－フルオロ－4－（2－{[（3S）－3－ジメチルアミノピロリジン－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]マロナミド

（実施例249）　2－{[(3R）－3－ジメチルアミノピロリジン－1－イル]カルボニルアミノ}－4－{2－フルオロ－4－[3－（2－フェニルアセチル）ウレイド] フェノキシ} ピリジン

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．86（1H, m), 2．17（1H, m), 2．27（6H, s), 2．73（1H, m), 3．20（1H, m), 3．40（1H, m), 3．65（1H, m), 3．73（1H, m), 3．75（2H, s), 6．54（1H, dd, J＝2．4, 5．6Hz), 7．01（1H, s), 7．10－7．20（2H, m), 7．29－7．45（5H, m), 7．64（1H, dd, J＝2．4, 12．0Hz), 7．66（1H, d, J＝2．4Hz), 7．93（1H, brs), 8．04（1H, d, J＝5．6Hz), 10．59（1H, s).

ESI－MS（m／z）：521 $[M+H]^+$.

（実施例250）　2－{[(3S）－3－ジメチルアミノピロリジン－1－イル]カルボニルアミノ}－4－{2－フルオロ－4－[3－（2－フェニルアセチル）ウレイド] フェノキシ} ピリジン

（実施例251）　4－{2－フルオロ－4－[3－（2－フェニルアセチル）チオウレイド] フェノキシ}－2－{[(2S）－2－ヒドロキシメチルピロリジン－

1－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

^{1}H－NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.60－1.70 (1H, m), 1.90－2.10 (3H, m), 3.40－3.80 (4H, m), 3.75 (2H, s), 4.15 (1H, m), 6.52 (1H, m), 7.10－7.50 (8H, m), 7.89 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.45 (1H, brs), 12.45 (1H, brs).

ESI－MS (m／z): 524 $[M+H]^+$.

(製造例251－1) 4－(2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ)－2－｛[(2S)－2－ヒドロキシメチルピロリジン－1－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

^{1}H－NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.69 (1H, m), 1.90－2.00 (2H, m), 2.06 (1H, m), 3.40－3.80 (4H, m), 4.14 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.30 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=2.4Hz), 8.08－8.16 (3H, m).

(製造例251－2) 4－(4－アミノ－2－フルオロフェノキシ)－2－｛[(2S)－2－ヒドロキシメチルピロリジン－1－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

^{1}H－NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.66 (1H, m), 1.90－2.20 (3H, m), 3.40－3.80 (6H, m), 4.15 (1H, m), 6.45 (1H, m), 6.47－6.53 (2H, m), 6.95 (1H, m), 7.63 (1H, brs), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

(実施例252) 4－｛2－フルオロ－4－［3－(2－フェニルアセチル)チオウレイド］フェノキシ｝－2－｛[(2R)－2－ヒドロキシメチルピロリジン－1－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

（製造例２５２－１）　４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－２－｛[（２Ｒ）－２－ヒドロキシメチルピロリジン－１－イル] カルボニルアミノ｝ピリジン

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３９９［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$.

（製造例２５２－２）　４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－｛[（２Ｒ）－２－ヒドロキシメチルピロリジン－１－イル] カルボニルアミノ｝ピリジン

（実施例２５３）　Ｎ－（４－｛２－［(３－ジメチルアミノアゼチジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝－２－フルオロフェニル）－Ｎ′－（４－フルオロフェニル）マロナミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．１８（６Ｈ，ｓ），３．１３（１Ｈ，ｍ），３．５５（２Ｈ，ｓ），３．９０（２Ｈ，ｍ），４．０４（２Ｈ，ｍ），６．５５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），６．８１（１Ｈ，ｓ），６．９１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），７．０４（２Ｈ，ｍ），７．５３（２Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．２７（１Ｈ，ｍ），８．６７（１Ｈ，ｓ），８．７８（１Ｈ，ｓ）.

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，５４７［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$.

（実施例２５４）　４－｛[（３Ｓ）－３－ジメチルアミノピロリジン－１－イル] カルボニルアミノ｝－６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９２（１Ｈ，ｍ），２．２１（１Ｈ，ｍ），２．３０（６Ｈ，ｓ），２．７８（１Ｈ，ｍ），３．２６（１Ｈ，ｍ），３．４０－３．５２（１Ｈ，ｍ），３．６４－３．８４（２Ｈ，ｍ），３．７２（２Ｈ，ｓ），７．１０－７．４０（７Ｈ，ｍ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ），８．３

4（1H, d, J＝0. 8Hz), 8. 44（1H, brs), 12. 39（1H, brs).

ESI－MS（m／z）（neg.）：554 [M－H]$^-$.

（製造例254－1） 4－{[(3S)－3－ジメチルアミノピロリジン－1－イル] カルボニルアミノ}－6－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリミジン

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1. 92（1H, m), 2. 21（1H, m), 2. 30（6H, s), 2. 80（1H, m), 3. 28（1H, m), 3. 47（1H, m), 3. 60－3. 85（2H, m), 7. 19（1H, s), 7. 42（1H, m), 7. 80（1H, d, J＝1. 2Hz), 8. 08－8. 15（2H, m), 8. 33（1H, d, J＝1. 2Hz).

（製造例254－2） 4－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）－6－{[(3S)－3－ジメチルアミノピロリジン－1－イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1. 89（1H, m), 2. 20（1H, m), 2. 30（6H, s), 2. 77（1H, m), 3. 25（1H, m), 3. 44（1H, m), 3. 60－3. 90（4H, m), 6. 30－6. 55（2H, m), 6. 97（1H, m), 7. 12（1H, s), 7. 61（1H, s), 8. 37（1H, s).

（実施例255） 3－（4－{2－フルオロ－4－[3－（2－フェニルアセチル）チオウレイド] フェノキシ} ピリジン－2－イル）－1－[(2R)－2－ヒドロキシ－3－（ピロリジン－1－イル）プロピル] －1－メチルウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1. 76－1. 84（4H, m), 2. 37（1H, dd, J＝4. 0, 12. 0Hz), 2. 46－2. 56（2H, m), 2. 64－2. 74（3H, m), 3. 00（3H, s), 3. 32－3. 44（2H, m), 3. 74（2H, s), 3. 93（1H, m),

6．49（1H，dd，J＝2．4，5．6Hz），7．16（1H，m），7．30－7．46（7H，m），7．57（1H，d，J＝2．4Hz），7．88（1H，dd，J＝2．4，12．0Hz），8．08（1H，d，J＝5．6Hz），12．42（1H，s）．

ESI－MS（m／z）：581 $[M+H]^+$．

（製造例255－1）　N－ベンジル－N－メチル－N－（2S）－オキシラニルメチルアミン

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム（60％、88mg）をテトラヒドロフラン（5ml）に室温にて懸濁させ、攪拌下にN－メチルベンジルアミン（0．284ml）を滴下した。1時間後、（2R）－グリシジル　トシレート（457mg）を加え、室温で一晩、50℃で7．5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、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）により精製することにより、表記化合物（225mg、64％）を無色油状物として得た。

^{1}H－NMR　Spectrum　（$CDCl_3$）δ（ppm）：2．33（3H，s），2．36（1H，m），2．49（1H，m），2．72－2．79（2H，m），3．12（1H，m），3．52（1H，d，J＝13．2Hz），3．67（1H，d，J＝13．2Hz），7．20－7．40（5H，m）．

（製造例255－2）　（2R）－1－（ベンジルメチルアミノ）－3－（ピロリジン－1－イル）－2－プロパノール

窒素雰囲気下、N－ベンジル－N－メチル－N－（2S）－オキシラニルメチルアミン（318mg）をテトラヒドロフラン（3．5ml）に室温にて溶解させた後、攪拌下にピロリジン（1．5ml）を滴下した。室温で一晩、70℃で一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji　Silysia　NH、溶出液；酢酸エチル）により精製することに

より、表記化合物（４２０ｍｇ、９５％）を無色油状物として得た。

^{1}H－NMR Ｓｐｅｃｔｒｕｍ （ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．７４－１．８０（4H, m），２．２５（3H, s），２．３７－２．６５（8H, m），３．５２（1H, d, J＝１３．２Hｚ），３．６３（1H, d, J＝１３．２Hｚ），３．８７（1H, m），７．２０－７．４０（5H, m）.

（製造例２５５－３）　（２Ｓ）－１－（メチルアミノ）－３－（ピロリジン－１－イル）－２－プロパノール

（２Ｒ）－１－（ベンジルメチルアミノ）－３－（ピロリジン－１－イル）－２－プロパノール（４２０ｍｇ）をメタノール（１０ｍｌ）に溶解させた。１０％水酸化パラジウム炭素（４６０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下で４．５時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物（２３２ｍｇ、８７％）を無色油状物として得た。

^{1}H－NMR Ｓｐｅｃｔｒｕｍ （ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．７５－１．８５（4H, m），２．３４（1H, m），２．４０－２．６０（3H, m），２．４６（3H, s），２．６０－２．７５（4H, m），３．８２（1H, m）.

（製造例２５５－４）　３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－［（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－（ピロリジン－１－イル）プロピル］－１－メチルウレア

^{1}H－NMR Ｓｐｅｃｔｒｕｍ （ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．７０－１．９０（4H, m），２．３７（1H, dd, J＝４．０，１２．０Hｚ），２．４０－２．６０（2H, m），２．６０－２．８０（3H, m），３．０１（3H, s），３．３０－３．５０（2H, m），３．７２（2H, brs），３．９３（1H, m），６．４０－６．６０（3H, m），６．９５（1H, m），７．５３（1H, d, J＝１．６Hｚ），８．０４（1H, d, J＝６．０Hｚ）.

（実施例２５６）　３－（４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチ

ル）チオウレイド］フェノキシ｝ピリジン－２－イル）－１－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシ－３－（ピロリジン－１－イル）プロピル］－１－メチルウレア

（製造例２５６－１）　Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル－Ｎ－（２Ｒ）－オキシラニルメチルアミン

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム（６０％、２２０ｍｇ）、Ｎ－メチルベンジルアミン（０．７１０ｍｌ）、（２Ｓ）－グリシジル　トシレート（１．１４ｇ）から、表記化合物（５３４ｍｇ、６０％）を無色油状物として得た。

（製造例２５６－２）　（２Ｓ）－１－（ベンジルメチルアミノ）－３－（ピロリジン－１－イル）－２－プロパノール

窒素雰囲気下、Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル－Ｎ－（２Ｒ）－オキシラニルメチルアミン（５３３ｍｇ）から、表記化合物（７１８ｍｇ、９６％）を無色油状物として得た。

（製造例２５６－３）　（２Ｒ）－１－（メチルアミノ）－３－（ピロリジン－１－イル）－２－プロパノール

（２Ｓ）－１－（ベンジルメチルアミノ）－３－（ピロリジン－１－イル）－２－プロパノール（７１８ｍｇ）から、表記化合物（４１８ｍｇ、９１％）を無色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：１５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例２５６－４）　３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシ－３－（ピロリジン－１－イル）プロピル］－１－メチルウレア

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例２５７）　Ｎ－（３－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）－Ｎ’－フェニルマロナミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５０－１．８０

(4H, m), 2.01 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.90 (2H, m), 3.51 (2H, s), 4.10 (1H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.08−7.20 (2H, m), 7.20−7.30 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.56 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=2.4Hz), 7.71 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.07 (1H, d, J=6.0Hz), 8.75 (1H, brs), 9.48 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 535 $[M+H]^+$.

(実施例258) 4−{2−フルオロ−4−[3−(2−フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}−2−{[4−(モルホリン−4−イル)ピペリジン−1−イル]カルボニルアミノ}ピリジン

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.40−1.55 (2H, m), 1.85−1.95 (2H, m), 2.38 (1H, m), 2.50−2.60 (4H, m), 2.85−2.95 (2H, m), 3.70−3.73 (4H, m), 3.74 (2H, s), 4.05−4.15 (2H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16 (1H, m), 7.30−7.45 (7H, m), 7.61 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.2Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.71 (1H, brs), 12.46 (1H, s).

ESI−MS (m/z) (neg.): 591 $[M-H]^-$.

(製造例258−1) 4−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ)−2−{[4−(モルホリン−4−イル)ピペリジン−1−イル]カルボニルアミノ}ピリジン

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.43−1.60 (2H, m), 1.85−1.95 (2H, m), 2.39 (1H, m), 2.50−2.60 (4H, m), 2.85−2.97 (2H, m), 3.65−3.80

(4H, m), 4.00−4.15 (2H, m), 6.64 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.20−7.36 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=2.0Hz), 8.06−8.18 (3H, m).

(製造例258−2)　4−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)−2−{[4−(モルホリン−4−イル)ピペリジン−1−イル]カルボニルアミノ}ピリジン

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.45−1.60 (2H, m), 1.80−1.95 (2H, m), 2.39 (1H, m), 2.50−2.60 (4H, m), 2.85−2.95 (2H, m), 3.65−3.80 (6H, m), 4.05−4.15 (2H, m), 6.46 (1H, m), 6.48−6.56 (2H, m), 6.96 (1H, m), 7.21 (1H, brs), 7.58 (1H, d, J=1.6Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

(実施例259)　4−{2−フルオロ−4−[3−(2−フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ}−2−{[4−(モルホリン−4−イル)ピペリジン−1−イル]カルボニルアミノ}ピリジン

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.30−1.45 (2H, m), 1.65−1.80 (2H, m), 2.31 (1H, m), 2.40−2.50 (4H, m), 2.70−2.80 (2H, m), 3.50−3.60 (4H, m), 3.74 (2H, s), 4.05−4.15 (2H, m), 6.58 (1H, m), 7.20−7.50 (8H, m), 7.76 (1H, d, J=12.0Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 9.21 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.05 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 577 $[M+H]^+$.

(実施例260)　N−(4−フルオロフェニル)−N′−(2−フルオロ−4−{2−[(3−ピロリジン−1−イルアゼチジン−1−カルボニル)アミノ]ピリジン−4−イルオキシ}フェニル)マロナミド

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.83 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.35 (1H, m), 3.55 (2H, s), 3.96 (2H, m), 4.10 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.81 (1H, s), 6.91 (2H, m), 7.04 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.65 (1H, d, J=2.4Hz), 8.05 (1H, d, J=5.8Hz), 8.26 (1H, m), 8.72 (1H, brs), 8.81 (1H, brs).

ESI−Ms: 551 $[M+H]^+$, 573 $[M+Na]^+$.

(実施例261) 3−(ピロリジン−1−イル) アゼチジン−1−カルボキシリック アシド {4−[2−フルオロ−4−(3−フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン−2−イル} アミド

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.83 (4H, m), 2.51 (4H, m), 3.36 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.96 (2H, m), 4.08 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.83 (1H, s), 7.17 (1H, m), 7.30−7.46 (5H, m), 7.66 (1H, d, J=2.0Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.8, 11.8Hz), 8.04 (1H, d, J=6.0Hz), 8.59 (1H, s), 12.44 (1H, s).

ESI−Ms: 549 $[M+H]^+$.

(製造例261−1) 3−(ピロリジン−1−イル) アゼチジン−1−カルボキシリック アシド [4−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ) ピリジン−2−イル] アミド

^{1}H−NMR Spectrum (CD_3OD) δ (ppm): 1.84 (4H, m), 2.56 (4H, m), 3.36 (1H, m), 3.93 (2H, m), 4.13 (2H, m), 6.71 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.0, 8.8Hz), 7.57 (1H, d, J=2.4Hz), 8.

１５－８．１９（２H，m），８．２５（１H，ｄｄ，Ｊ＝２．８，１０．２Ｈｚ）．

（製造例２６１－２）　３－（ピロリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

^{1}H－NMR　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．８３（４H，ｍ），２．５０（４H，ｍ），３．３６（１H，ｍ），３．７３（２H，ｓ），３．９６（２H，ｍ），４．０７（２H，ｍ），６．４４（１H，ｍ），６．４９（１H，ｄｄ，Ｊ＝２．８，１１．６Ｈｚ），６．５３（１H，ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．０Ｈｚ），６．７５（１H，ｂｒｓ），６．９５（１H，ｍ），７．６１（１H，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．００（１H，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）．

（実施例２６２）　Ｎ－（２－フルオロ－４－｛２－［（３－ヒドロキシアゼチジン－１－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）マロナミド

^{1}H－NMR　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：３．６０（２H，ｓ），３．９１－３．９４（２H，ｍ），４．２４（２H，ｍ），４．６０（１H，ｍ），５．０９（１H，ｍ），６．５２（１H，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），６．８９（２H，ｍ），７．０１（２H，ｍ），７．１９（１H，ｓ），７．５９（２H，ｄｄ，Ｊ＝４．０，７．６Ｈｚ），７．６７（１H，ｓ），８．０５（１H，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．２３（１H，ｍ），９．９１（１H，ｓ），９．９７（１H，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４９８［M＋H］$^{+}$，５２０［M＋Ｎａ］$^{+}$．

（実施例２６３）　３－［４－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（２－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

^{1}H－NMR　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．４０－１．８８（４H，ｍ），２．０８（２H，ｍ），２．２８（３H，ｓ），２．８８（３H，ｓ），２

.92(2H, m), 3.77 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.54 (1H, m), 7.10−7.26 (4H, m), 7.27−7.47 (3H, m), 7.69 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.65 (1H, brs), 12.37 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 569 $[M+H]^+$.

(実施例264) 3−[4−(2−フルオロ−4−{3−[2−(4−メトキシフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン−2−イル]−1−メチル−1−(1−メチルピペリジン−4−イル)ウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.57−1.70 (2H, m), 1.76 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.92 (2H, m), 3.69 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.17 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.8, 5.6Hz), 6.96 (2H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.10−7.31(4H, m), 7.35 (1H, m), 7.69 (1H, brs), 7.89 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.06 (1H, m), 8.44 (1H, brs), 12.46 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 581 $[M+H]^+$.

(実施例265) 3−[4−(2−フルオロ−4−{3−[2−(2−メトキシフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン−2−イル]−1−メチル−1−(1−メチルピペリジン−4−イル)ウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.66 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.92 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.17 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.01 (3H, m), 7.13−7.20(2H, m), 7.31−7.40 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.

4, 12. 0Hz), 8. 05 (1H, brs), 9. 41 (1H, brs), 12. 36 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 581 $[M+H]^+$.

(実施例266) 3−[4−(2−フルオロ−4−{3−[2−(3−フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン−2−イル] −1−メチル−1−(1−メチルピペリジン−4−イル) ウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 50−1. 70 (2H, m), 1. 77 (2H, m), 2. 07 (2H, m), 2. 28 (3H, s), 2. 88 (3H, s), 2. 92 (2H, m), 3. 73 (2H, s), 4. 16 (1H, m), 6. 55 (1H, m), 7. 00−7. 13 (3H, m), 7. 30 (2H, m), 7. 32−7. 46 (2H, m), 7. 68 (1H, m), 7. 88 (1H, m), 8. 06 (1H, m), 8. 60 (1H, brs), 12. 38 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 569 $[M+H]^+$.

(実施例267) 4−(2−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) −6−{[(3S) −3−(ピロリジン−1−イル) ピロリジン−1−イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 78−1. 90 (4H, m), 1. 99 (1H, m), 2. 17 (1H, m), 2. 50−2. 63 (4H, m), 2. 83 (1H, m), 3. 34 (1H, m), 3. 47 (1H, m), 3. 62−3. 78 (2H, m), 3. 71 (2H, s), 7. 10−7. 40 (7H, m), 7. 70 (1H, d, J=0. 8Hz), 7. 86 (1H, dd, J=2. 4, 11. 2Hz), 8. 33 (1H, d, J=0. 8Hz), 8. 47 (1H, brs), 12. 38 (1H, brs).

(製造例267−1) 4−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ) −6−{[(3S) −3−(ピロリジン−1−イル) ピロリジン−1−イル] カルボニルアミ

ノ} ピリミジン

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 1.80−1.85 (4H, m), 2.01 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.50−2.65 (4H, m), 2.85 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.71 (1H, m), 6.92 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=7.6, 8.8Hz), 8.02 (1H, s), 8.08−8.15 (2H, m), 8.33 (1H, s).

(製造例267−2) 4−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)−6−{[(3S)−3−(ピロリジン−1−イル) ピロリジン−1−イル] カルボニルアミノ} ピリミジン

ESI−MS (m/z): 387 [M+H]$^+$.

(実施例268) 3−[6−(2−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン−4−イル] −1−メチル−1−[(3R) −1−メチルピロリジン−3−イル] ウレア

(製造例268−1) 3−[6−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ) ピリミジン−4−イル] −1−メチル−1−[(3R) −1−メチルピロリジン−3−イル] ウレア

(製造例268−2) 3−[6−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ) ピリミジン−4−イル] −1−メチル−1−[(3R) −1−メチルピロリジン−3−イル] ウレア

(実施例269) 3−[4−(2−フルオロ−4−{3−[2−(3−メトキシフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン−2−イル] −1−メチル−1−(1−メチルピペリジン−4−イル) ウレア

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 1.50−1.72 (2H, m), 1.79 (2H,m) ,2.00−2.16 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.82−3.00 (5H, m), 3.72 (2H, s), 3.85 (3

H, s), 4.17 (1H, m), 6.55 (1H, m), 6.75−7.88 (3H, m), 7.05−7.42 (4H, m), 7.69 (1H, m), 7.90 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.07 (1H, d, J=6.0Hz), 8.55 (1H, m), 12.44 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 581 $[M+H]^+$.

(実施例270) 3−(4−{2−フルオロ−4−[3−(2−o−トルイルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} ピリジン−2−イル) −1−メチル−1−(1−メチルピペリジン−4−イル) ウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.50−1.72 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.80−2.98 (5H, m), 3.77 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.02−7.40 (7H, m), 7.69 (1H, d, J=2.4Hz), 7.80 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.06 (1H, d, J=6.0Hz), 8.39 (1H, m), 12.47 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 565 $[M+H]^+$.

(実施例271) 3−(4−{2−フルオロ−4−[3−(2−m−トルイルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} ピリジン−2−イル) −1−メチル−1−(1−メチルピペリジン−4−イル) ウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.50−1.90 (4H, m), 2.08 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.80−3.10 (5H, m), 3.70 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.00−7.50 (7H, m), 7.69 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.59 (1H, brs), 12.47 (1H, brs).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例２７２）　４－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）－６－｛［（２Ｒ）－２－（ピロリジン－１－イルメチル）ピロリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６３（１Ｈ，ｍ），１．７５－２．１８（７Ｈ，ｍ），２．４９（１Ｈ，ｍ），２．５５－２．６５（２Ｈ，ｍ），２．７０－２．９５（３Ｈ，ｍ），３．３７（１Ｈ，ｍ），３．７０（２Ｈ，ｓ），３．７９（１Ｈ，ｍ），３．９３（１Ｈ，ｍ），７．００－７．４０（７Ｈ，ｍ），７．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ），８．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．４４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

（製造例２７２－１）　４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－６－｛［（２Ｒ）－２－（ピロリジン－１－イルメチル）ピロリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリミジン

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６３（１Ｈ，ｍ），１．７７－２．１６（７Ｈ，ｍ），２．４９（１Ｈ，ｍ），２．５５－２．６５（２Ｈ，ｍ），２．７０－２．９５（３Ｈ，ｍ），３．３７（１Ｈ，ｍ），３．７０（２Ｈ，ｂｒｓ），３．７８（１Ｈ，ｍ），３．９３（１Ｈ，ｍ），６．４２（１Ｈ，ｍ），６．４５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．８，１１．６Ｈｚ），６．９７（１Ｈ，ｍ），７．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），８．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），１２．８７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例２７３）　３－メチルイミダゾリジン－１－カルボキシリック　アシド［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．４４（３Ｈ，

s), 2.90−3.02 (2H, m), 3.52−3.61 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.14 (2H, s), 7.00−7.40 (7H, m), 7.61 (1H, d, J=0.8Hz), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.2Hz), 8.34 (1H, d, J=0.8Hz), 8.57 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 550 $[M+Na]^+$.

(製造例273−1) 1−[6−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ)ピリミジン−4−イル]−3−(2−メチルアミノエチル)ウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.49 (3H, s), 2.83 (2H, m), 3.50 (2H, m), 6.63 (1H, brs), 7.41 (1H, m), 8.09−8.15 (2H, m), 8.37 (1H, s), 8.85 (1H, br).

(製造例273−2) 1−[6−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)ピリミジン−4−イル]−3−(2−メチルアミノエチル)ウレア

ESI−MS (m/z): 321 $[M+H]^+$.

(製造例273−3) 3−メチルイミダゾリジン−1−カルボキシリック アシド [6−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)ピリミジン−4−イル]アミド

1−[6−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)ピリミジン−4−イル]−3−(2−メチルアミノエチル)ウレア(56.8mg)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解させた後、パラホルムアルデヒド(59mg)を加えて、80℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと2N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を分離した後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル〜酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製することにより表記化合物(22.4mg、38

%）を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm)：2.44 (3H, d, J＝2.8Hz), 2.98 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.73 (2H, brs), 4.13 (2H, d, J＝2.8Hz), 6.46 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J＝2.4, 12.0Hz), 6.96 (1H, m), 7.05 (1H, brs), 7.61 (1H, d, J＝0.8Hz), 8.37 (1H, d, J＝0.8Hz).

（実施例２７４）　３－（４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－ｐ－トルイルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝ピリジン－２－イル）－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

^{1}H－NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm)：1.65 (2H, m), 1.72 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.92 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J＝2.0, 6.0Hz), 7.15－7.30 (6H, m), 7.34 (1H, m), 7.69 (1H, d, J＝2.0Hz), 7.89 (1H, dd, J＝2.8, 11.6Hz), 8.06 (1H, d, J＝6.0Hz), 8.44 (1H, brs), 12.45 (1H, brs).

ESI－MS (m／z)：565 $[M+H]^+$.

（実施例２７５）　１－（２－ジメチルアミノエチル）－３－［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチルウレア

^{1}H－NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm)：2.41 (6H, s), 2.58－2.64 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.32－3.40 (2H, m), 3.71 (2H, s), 7.10－7.40 (7H, m), 7.48 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J＝2.4, 11.2Hz), 8.33 (

1H, s), 8.44 (1H, brs), 12.36 (1H, brs).

(製造例275−1) 1−(2−ジメチルアミノエチル)−3−[6−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ)ピリミジン−4−イル]−1−メチルウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.42 (6H, s), 2.60−2.63 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.36−3.39 (2H, m), 7.40 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=0.8Hz), 8.07−8.13 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=0.8Hz).

(製造例275−2) 3−[6−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)ピリミジン−4−イル]−1−(2−ジメチルアミノエチル)−1−メチルウレア

ESI−MS (m/z): 371 $[M+Na]^+$.

(実施例276) 1−[4−(2−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン−2−イル]−3−(4−メチルピペラジン−1−イル)ウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 2.36 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.71 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.00−7.38 (7H, m), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 8.50−8.80 (2H, m), 12.40 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 556 $[M+H]^+$.

(製造例276−1) 1−[4−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ)ピリジン−2−イル]−3−(4−メチルピペラジン−1−イル)ウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.20−2.46 (5H, m), 2.50−3.60 (6H, m), 6.65 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10−7.40 (2H, m), 7.81 (1H, m), 8.10 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=2.4Hz), 8.21 (1H, d,

J＝5．6Hz)，8．71（1H，m)．

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z)：413［M+Na］$^{+}$．

（製造例276－2）　1－［4－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリジン－2－イル］－3－（4－メチルピペラジン－1－イル）ウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm)：2．32（3H，s)，2．36（2H，m)，2．64（2H，m)，2．77（2H，m)，3．04（2H，m)，3．75（2H，m)，5．44（1H，m)，6．38－6．47（1H，m)，6．48－6．60（2H，m)，6．91－6．99（1H，m)，7．70（1H，m)，8．07（1H，d，J＝12．0Hz)，8．60（1H，m)．

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z)：383［M+Na］$^{+}$．

（実施例277）　3－［6－（2－フルオロ－4－｛3－［2－（4－フルオロフェノキシ）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－［(1－メチルアゼチジン－3－イル）メチル］ウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm)：2．35（3H，s)，2．75（1H，m)，3．04（3H，s)，3．07（2H，m)，3．39（2H，m)，3．63（2H，m)，3．71（2H，s)，7．12（2H，s)，7．21（1H，m)，7．28（2H，m)，7．35（1H，s)，7．68（1H，s)，7．84（2H，m)，8．34（1H，s)，8．54（1H，brs)，12．38（1H，s)．

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z)：556［M+H］$^{+}$．

（製造例277－1）　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　メチルアミド

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（654mg）のN，N－ジメチルホルムアミド（4．0ml）溶液に、トリエチルアミン（1．0ml)、ベンゾトリアゾール－1－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニ

ウム　ヘキサフルオロホスフェート（１．６３ｇ)、塩酸メチルアミン（２４８ｍｇ）を加え、室温で６１．５時間攪拌した。　反応液を酢酸エチル－水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮後、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、黄色結晶として表題化合物（５０９ｍｇ、７４．１％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．８５（3Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），３．１１（1Ｈ，ｍ），３．３５（2Ｈ，ｍ），３．４５（2Ｈ，ｍ），４．５１（1Ｈ，ｓ），６．１０（1Ｈ，ｂｒ），７．２１（2Ｈ，ｍ），７．２９（4Ｈ，ｍ），７．３９（4Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：２８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，３０３［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

（製造例２７７－２）　ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチルカルバモイルアゼチジン－１－カルボキシレート

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　メチルアミドの粗体（２．７２ｇ）のメタノール（２００ｍｌ）溶液に塩酸（３．０ｍｌ)、２０％水酸化パラジウム炭素（１．０ｇ）を加え，水素雰囲気下（０．４０ＭＰａ）５時間攪拌した。触媒をろ別、メタノールで洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加え、しばらく放置した後、上清をピペットで取り除いた。この残りをさらに溶媒留去し、アゼチジン－３－カルボキシリック　アシド　メチルアミド塩酸塩の粗体を得た（ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：１１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$)。この粗体に水（２０ｍｌ）を加えて氷冷攪拌し、ここにテトラヒドロフラン（１０ｍｌ)、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　ジカルボネート（２．３４ｇ)、炭酸水素ナトリウム（２．２５ｇ）を加え、室温でこれを１２．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（２００ｍｌ)、飽和食塩水（５０ｍｌ）に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘプタン:酢酸エチル＝１：１～１：２～酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール＝１０：１

～５：１）で精製し、無色結晶として表題化合物（６９６ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．４３（９Ｈ，ｓ），２．８５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），３．１５（１Ｈ，ｍ），４．０１－４．１４（４Ｈ，ｍ），５．５３（１Ｈ，ｂｒ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：２３７［Ｍ＋Ｎａ］$^+$．

（製造例２７７－３）　Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチルアゼチジン－３－イル）メチル］アミン　二塩酸塩

ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチルカルバモイルアゼチジン－１－カルボキシレート（６９６ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）溶液を氷浴上で攪拌し、ここに水素化リチウムアルミニウム（２９６ｍｇ）を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを氷浴上で５分間攪拌し、次いで室温で５分間攪拌した。さらに、反応液を窒素雰囲気下６５℃で１時間攪拌した後、３時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、ここにテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）を加えた。これを氷浴上で攪拌し、ここに水素化リチウムアルミニウム（２９６ｍｇ）を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを５分間氷浴上で攪拌し、次いで５分間室温で攪拌した後、７時間加熱還流した。反応液を氷浴上で攪拌し、ここに水（０．６０ｍｌ）、５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．６０ｍｌ）、水（１．８ｍｌ）を順次加えた。反応液を氷浴上で１時間攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液に４Ｎ塩酸－酢酸エチル（１．６ｍｌ）を加え、溶媒を減圧留去した。 得られた結晶を乾燥し、無色結晶として表題化合物（５５２ｍｇ、９０．８％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤ$_3$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：２．７１（３Ｈ，ｓ），２．９４（３Ｈ，ｓ），３．３０（２Ｈ，ｍ），３．３８（２Ｈ，ｍ），４．１１（２Ｈ，ｍ），４．３０（２Ｈ，ｍ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：１１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

（製造例２７７－４）　３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［（１－メチルアゼチジン－３－イル）メ

チル］ウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：2．34（3H，s），2．72（1H，m），3．05（5H，m），3．35（2H，m），3．65（2H，m），7．41（1H，m），7．77（1H，s），8．08－8．14（3H，m），8．33（1H，s）．

ESI－MS（m／z）：391［M＋H］$^+$．

（実施例278）　3－［6－（2－フルオロ－4－｛3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－（1－メチルアゼチジン－3－イル）ウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：2．50（3H，s），2．85（2H，m），2．93（3H，s），3．71（3H，m），3．93（1H，m），4．13（1H，m），7．10（2H，m），7．22（1H，m），7．26－7．36（3H，m），7．54（1H，m），7．52－7．87（2H，m），8．42（1H，s），8．55（1H，brs），12．38（1H，s）．

ESI－MS（m／z）：542［M＋H］$^+$．

（製造例278－1）　tert－ブチル　3－メチルアミノアゼチジン－1－カルボキシレート

1－Boc－アゼチジン－3－オン（240mg）のメタノール（20ml）溶液に、塩酸メチルアミン（1．42g）、10％パラジウム炭素（1．0g）を加え、水素雰囲気下室温で60時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液に再度10％パラジウム炭素（1．0g）を加え、室温で水素雰囲気下（0．40MPa）9時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチル、炭酸カリウムを加え、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物の粗生成物（216mg）を得た。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．44（9H，s），2．38（3H，s），3．50（1H，m），3．64（2H，m），4．07（2H，m）．

（製造例278－2） メチル－（1－メチルアゼチジン－3－イル）アミン 二塩酸塩

tert－ブチル 3－メチルアミノアゼチジン－1－カルボキシレート粗生成物（627mg）のテトラヒドロフラン（20ml）溶液を氷冷上で攪拌し、ここに水素化リチウムアルミニウム（256mg）を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを5分間氷浴上で攪拌し、次いで5分間室温で攪拌した後、80℃で5時間攪拌した。 反応液を氷浴上で攪拌し、ここに水（0．256ml）、5N水酸化ナトリウム水溶液（0．256ml）、水（0．768ml）を加えた。これを氷浴上で2時間攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液に4N塩酸－酢酸エチル（1．6ml）を加えた。溶媒を留去し、淡黄色油状物として表題化合物の粗生成物（395mg）を得た。

ESI－MS（m／z）：101 $[M+H]^+$．

（製造例278－3） 3－［6－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－（1－メチルアゼチジン－3－イル）ウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：2．49（3H，s），2．84（2H，m），2．95（3H，s），3．73（1H，m），3．94（1H，m），4．14（1H，m），7．41（1H，m），7．96（1H，s），8．08－8．14（3H，m），8．41（1H，s）．

ESI－MS（m／z）：377 $[M+H]^+$，399 $[M+Na]^+$．

（実施例279） 4－｛［（2R）－2－（ジメチルアミノメチル）ピロリジン－1－イル］カルボニルアミノ｝－6－（2－フルオロ－4－｛3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 1.55−1.65 (1H, m), 1.75−1.90 (2H, m), 2.09 (1H, m), 2.30−2.50 (7H, m), 2.63 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.79 (1H, m), 3.93 (1H, m), 7.00−7.40 (6H, m), 7.56 (1H, s), 7.84 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.70 (1H, brs), 12.38 (1H, brs), 13.12 (1H, brs).

(製造例279−1) 4−{[(2R)−2−(ジメチルアミノメチル)ピロリジン−1−イル]カルボニルアミノ}−6−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ)ピリミジン

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 1.64 (1H, m), 1.80−1.90 (2H, m), 2.14 (1H, m), 2.40−2.48 (7H, m), 2.65 (1H, dd, J=10.0, 13.2Hz), 3.39 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.96 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=0.8Hz), 8.07−8.13 (2H, m), 8.32 (1H, d, J=0.8Hz), 13.32 (1H, brs).

(製造例279−2) 4−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)−6−{[(2R)−2−(ジメチルアミノメチル)ピロリジン−1−イル]カルボニルアミノ}ピリミジン

ESI−MS (m/z): 375 [M+H]$^+$.

(実施例280) 3−[6−(2−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン−4−イル]−1−メチル−1−[(2R)−(1−メチルピロリジン−2−イル)メチル]ウレア

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 1.68 (1H, m), 1.76−1.88 (2H, m), 1.97 (1H, m), 2.41 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.77 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.1

6－3．28（2H，m），3．50（1H，m），3．71（2H，s），7．10－7．40（7H，m），7．49（1H，dd，J＝2．4，11．2Hz），8．33（1H，s），8．42（1H，brs），12．36（1H，brs）．

（製造例280－1）　3－［6－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－［（2R）－（1－メチルピロリジン－2－イル）メチル］ウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．64－2．08（4H，m），2．38－2．46（2H，m），2．50（3H，s），2．80（1H，m），3．03（3H，s），3．25（1H，m），3．53（1H，m），7．40（1H，m），7．59（1H，s），8．06－8．14（2H，m），8．32（1H，s）．

（製造例280－2）　3－［6－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－［（2R）－（1－メチルピロリジン－2－イル）メチル］ウレア

ESI－MS（m／z）：397［M＋Na］$^+$．

（実施例281）　3－［6－（3－フルオロ－4－｛3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－［（3S）－1－メチルピロリジン－3－イル］ウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．99（1H，m），2．13（1H，m），2．32－2．45（2H，m），2．45（3H，s），3．05（1H，m），3．07（3H，s），3．25（1H，m），3．72（2H，s），4．10（1H，m），6．97－7．04（2H，m），7．09－7．14（2H，m），7．20－7．35（3H，m），7．67（1H，s），8．34－8．39（2H，m），8．50（1H，brs），12．30（1H，brs）．

(製造例２８１－１)　ベンジル　Ｎ－［２－フルオロ－４－（６－｛３－メチル－３－［(３Ｓ)－１－メチルピロリジン－３－イル］ウレイド｝ピリミジン－４－イルオキシ）フェニル］カルバメート

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　(ＣＤＣｌ$_3$) δ (ｐｐｍ)：１．９９ (１Ｈ, ｍ), ２．１３ (１Ｈ, ｍ), ２．３０－２．４０ (２Ｈ, ｍ), ２．４４ (３Ｈ, ｓ), ３．０５ (１Ｈ, ｍ), ３．０７ (３Ｈ, ｓ), ３．２４ (１Ｈ, ｍ), ４．１３ (１Ｈ, ｍ), ５．２３ (２Ｈ, ｓ), ６．８６ (１Ｈ, ｍ), ６．９０－６．９５ (２Ｈ, ｍ), ７．２０－７．４５ (６Ｈ, ｍ), ７．６２ (１Ｈ, ｄ, Ｊ＝０．８Ｈｚ); ８．１４ (１Ｈ, ｍ), ８．３８ (１Ｈ, ｄ, Ｊ＝０．８Ｈｚ).

(実施例２８２)　４－｛［(３Ｓ)－３－ジメチルアミノピロリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－６－（３－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　(ＣＤＣｌ$_3$) δ (ｐｐｍ)：１．９１ (１Ｈ, ｍ), ２．２０ (１Ｈ, ｍ), ２．２９ (６Ｈ, ｓ), ２．７８ (１Ｈ, ｍ), ３．２６ (１Ｈ, ｍ), ３．４５ (１Ｈ, ｍ), ３．６０－３．８０ (４Ｈ, ｍ), ６．９０－７．０５ (２Ｈ, ｍ), ７．０９－７．１５ (２Ｈ, ｍ), ７．２０－７．４０ (３Ｈ, ｍ), ７．６４ (１Ｈ, ｄ, Ｊ＝０．８Ｈｚ), ８．３６－８．４２ (２Ｈ, ｍ), ８．５０ (１Ｈ, ｂｒｓ), １２．３２ (１Ｈ, ｂｒｓ).

(製造例２８２－１)　ベンジル　Ｎ－（４－｛６－［(３Ｓ)－（３－ジメチルアミノピロリジン－１－イルカルボニル）アミノ］ピリミジン－４－イルオキシ｝－２－フルオロフェニル）カルバメート

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　(ＣＤＣｌ$_3$) δ (ｐｐｍ)：１．９０ (１Ｈ, ｍ), ２．２０ (１Ｈ, ｍ), ２．２９ (６Ｈ, ｓ), ２．７８ (１Ｈ, ｍ), ３．２５ (１Ｈ, ｍ), ３．４６ (１Ｈ, ｍ), ３．６０－３．９０ (２Ｈ, ｍ), ５．２３ (２Ｈ, ｓ), ６．８８ (１Ｈ, ｍ), ６．９２－６．９６ (２Ｈ, ｍ), ７．１３ (１Ｈ, ｂｒｓ), ７．３３－７．４５ (５Ｈ, ｍ), ７．６０ (１Ｈ, ｄ, Ｊ＝

0．8Hz)，8．17（1H，m)，8．37（1H，d，J＝0．8Hz)．

（実施例283）　3－（6－{2－フルオロ－4－［3－（2－o－トルイルアセチル）チオウレイド］フェノキシ}ピリミジン－4－イル）－1－メチル－1－（1－メチルピペリジン－4－イル）ウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm)：1．20－3．00（17H，m)，3．76（2H，m)，4．19（1H，m)，7．18－7．50（7H，m)，7．68（1H，m)，7．87（1H，dd，J＝2．4，11．6Hz)，8．34（2H，m)，12．45（1H，m)．

ESI－MS（m／z)：566［M＋H］$^+$．

（実施例284）　3－［6－（2－フルオロ－4－{3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド}フェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－（1－メチルピペリジン－4－イルメチル）ウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm)：1．20－1．80（5H，m)，1．99（2H，m)，2．20－2．36（3H，m)，2．84－3．00（2H，m)，3．02－3．14（3H，m)，3．22－3．34（2H，m)，3．68－3．80（2H，m)，7．03－7．54（7H，m)，7．68－7．80（1H，m)，7．82－7．96（1H，m)，8．30－8．43（1H，m)，8．46－8．66（1H，m)，12．34－12．56（1H，m)．

ESI－MS（m／z)：584［M＋H］$^+$．

（製造例284－1）　3－［6－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－（1－メチルピペリジン－4－イルメチル）ウレア

ESI－MS（m／z)：389［M＋H］$^+$．

（実施例285）　1－（1－エチルピペリジン－4－イル）－3－［6－（2－フルオロ－4－{3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド}

フェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチルウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：１．１０（３H，t，J＝７．２Hz），１．７０（２H，m），１．７８（２H，m），２．０５（２H，m），２．４３（２H，m），２．８８－２．９６（３H，m），３．０５（２H，m），３．６８－３．７８（２H，m），４．１９（１H，m），７．０２－７．１６（２H，m），７．１７－７．５０（５H，m），７．６０－７．７５（１H，m），７．８６（１H，dd，J＝２．８，１１．６Hz），８．２９－８．４０（１H，m），８．４８（１H，m），１２．３０－１２．５０（１H，m）．

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：５８４［M+H］$^+$．

（製造例２８５－１）　Ｎ－（１－エチルピペリジン－４－イル）－Ｎ－メチルアミン

４０％メチルアミン－メタノール溶液（１．２６ｇ）にアセトニトリル（１５０ｍｌ）、１－エチル－４－ピペリドン（２．０ｍｌ）、酢酸（０．９３２ｍｌ）を加えた後、ソジウムトリアセトキシボロハイドライド（６．５９ｇ）を加え、１時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）を加えた後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール（２０ｍｌ）を加えて懸濁させた後、固体をろ別し、メタノール（２０ｍｌ）で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた残渣にテトラヒドロフラン（５０ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ別し、テトラヒドロフラン（１００ｍｌ）で洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物の表記化合物（３．３３ｇ）を淡黄色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：１４３［M+H］$^+$．

（製造例２８５－２）　３－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－（１－エチルピペリジン－４－イル）－１－メチルウレア

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：３８９［M+H］$^+$．

（実施例２８６）　１－シクロプロピル－３－［６－（２－フルオロ－４－｛３－

［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－（1－メチルピペリジン－4－イル）ウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：0．89（1H，m），0．98（2H，m），1．08（2H，m），1．02－1．90（2H，m），2．12（4H，m），2．34（3H，s），2．99（2H，m），3．72（2H，s），4．10（1H，m），7．00－7．42（6H，m），7．71（1H，s），7．86（1H，m），8．26（1H，s），8．36（1H，m），8．51（1H，brs），12．39（1H，brs）．

ESI－MS（m／z）：596［M＋H］$^+$．

（製造例286－1）　3－［6－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－シクロプロピル－1－（1－メチルピペリジン－4－イル）ウレア

ESI－MS（m／z）：401［M＋H］$^+$．

（実施例287）　1－エチル－3－［6－（2－フルオロ－4－｛3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－（1－メチルピペリジン－4－イル）ウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．28（3H，m），1．60－1．88（4H，m），1．98－2．20（2H，m），2．24－2．48（3H，m），2．95（2H，m），3．32（2H，m），3．64－3．76（2H，m），4．16（1H，m），7．00－7．16（2H，m），7．16－7．46（5H，m），7．70（1H，m），7．86（1H，dd，J＝2．4，11．2Hz），8．34（1H，m），8．46（1H，m），12．37（1H，m）．

ESI－MS（m／z）：606［M＋Na］$^+$．

（実施例288）　3－［6－（2－フルオロ－4－｛3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－

メチル－１－（テトラヒドロピラン－４－イル）ウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．64（2H，m），1．80（2H，ddd，J＝4．4，12．0，12．8Hz），2．94（3H，s），3．51（2H，m），3．71（2H，s），4．06（2H，dd，J＝4．4，11．6Hz），4．47（1H，m），7．12（2H，m），7．18－7．40（5H，m），7．68（1H，s），7．87（1H，dd，J＝2．8，11．6Hz），8．35（1H，m），8．47（1H，brs），12．38（1H，brs）．

ESI－MS（m／z）：579［M＋Na］$^+$．

（製造例２８８－１）　３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－（テトラヒドロピラン－４－イル）ウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．61（2H，m），1．81（2H，m），2．95（3H，s），3．52（2H，m），4．07（2H，dd，J＝4．8，12．0Hz），4．47（1H，m），7．20－7．52（2H，m），7．78（1H，s），8．12（2H，m），8．34（1H，s）．

（実施例２８９）　３－［４－（３－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．66（2H，m），1．80（2H，m），2．10（2H，m），2．30（3H，s），2．89（3H，s），2．93（2H，m），3．72（2H，s），4．18（1H，m），6．58（1H，dd，J＝2．4，6．0Hz），6．92（2H，d，J＝8．8Hz），7．09－7．14（2H，m），7．24－7．32（3H，m），7．74（1H，d，J＝2．4Hz），8．09（1H，d，J＝6．0Hz），8．32（1H，m），8．80（1H，brs），12．31（1H，s）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例２９０）　３－［４－（３－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８３（４Ｈ，ｍ），２．１５（２Ｈ，ｍ），２．３４（３Ｈ，ｓ），２．８９（３Ｈ，ｓ），２．９９（２Ｈ，ｍ），３．７３（２Ｈ，ｓ），４．２０（１Ｈ，ｍ），６．５４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．２，５．８Ｈｚ），６．８７－６．９２（２Ｈ，ｍ），７．０６－７．１２（２Ｈ，ｍ），７．２２－７．２８（３Ｈ，ｍ），７．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），８．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ），８．１５（２Ｈ，ｍ），１０．６６（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，５７５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$.

（実施例２９１）　１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－［４－（３－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチルウレア

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８３（２Ｈ，ｍ），２．３７－２．６３（８Ｈ，ｍ），２．９３（３Ｈ，ｓ），３．４２（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．７２（２Ｈ，ｓ），６．５１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），６．８９（２Ｈ，ｍ），７．１１（２Ｈ，ｍ），７．２９（３Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．２７（１Ｈ，ｍ），８．７１（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．２７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５５７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例２９１－１）　ベンジル　（４－｛２－［３－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－メチルウレイド］ピリジン－４－イルオキシ｝－２－フルオロフェニル）カルバメート

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７４（２Ｈ，ｍ

), 2. 28 (6H, s), 2. 35 (2H, t, J=6. 0Hz), 2. 88 (3H, s), 3. 40 (3H, t, J=6. 0Hz), 5. 23 (2H, s), 6. 43 (1H, dd, J=2. 4, 6. 0Hz), 6. 83−6. 89 (3H, m), 7. 35−7. 42 (5H, m), 7. 61 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 05 (1H, d, J=6. 0Hz), 8. 10 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 496 $[M+H]^+$, 518 $[M+Na]^+$.

(実施例292) 1−[4−(3−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)ピリジン−2−イル]−3−(1−メチルピペリジン−4−イル)ウレア

^{1}H−NMR Spectrum (DMSO−d_6) δ (ppm): 1. 38 (2H, m), 1. 78 (2H, m), 2. 02 (2H, m), 2. 15 (3H, s), 2. 58 (2H, m), 3. 47 (1H, m), 3. 75 (2H, s), 6. 55 (1H, dd, J=2. 4, 5. 8Hz), 7. 00 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 03 (1H, m), 7. 17 (2H, m), 7. 29 (1H, dd, J=2. 4, 11. 6Hz), 7. 35−7. 38 (2H, m), 7. 86 (1H, brs), 8. 08 (1H, d, J=5. 8Hz), 8. 17 (1H, m), 9. 02 (1H, s), 10. 73 (1H, brs), 11. 16 (1H, s).

ESI−MS (m/z): 539 $[M+H]^+$.

(実施例293) 1−(3−ジメチルアミノプロピル)−3−[4−(3−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)ピリジン−2−イル]−1−メチルウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 77 (2H, m), 2. 32 (6H, brs), 2. 37 (2H, m), 2. 89 (3H, s), 3. 40 (2H, m), 3. 73 (2H, s), 6. 46 (1H, dd, J=2. 4, 5. 8Hz), 6. 85−6. 90 (2H, m), 7. 10 (2H, m), 7. 27−7. 35 (3H, m), 7. 61 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 99 (1H,

m), 8.06 (1H, d, J=5.8Hz), 8.12 (1H, m), 10.62 (1H, s).

ESI−MS (m/z): 541 $[M+H]^+$.

(実施例294) 3−[6−(2−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン−4−イル]−1−イソプロピル−1−(1−メチルピペリジン−4−イル)ウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.60−5.50 (21H, m), 6.90−7.75 (8H, m), 7.85 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.49 (1H, m), 12.38 (1H, m).

ESI−MS (m/z): 598 $[M+H]^+$.

(実施例295) N−{3−フルオロ−4−[2−(3−メチル−3−フェニルウレイド)ピリジン−4−イルオキシ]フェニル}−N'−(4−フルオロフェニル)マロナミド

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.27 (3H, s), 3.51 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.96−7.08 (3H, m), 7.14 (1H, m), 7.19−7.33 (3H, m), 7.34−7.42 (1H, m), 7.43−7.58 (4H, m), 7.66 (1H, d, J=2.4Hz), 7.71 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 7.98 (1H, d, J=5.6Hz), 8.90 (1H, brs), 9.40 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 554 $[M+Na]^+$.

(製造例295−1) 3−[4−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ)ピリジン−2−イル]−1−メチル−1−フェニルウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.31 (3H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.10 (1H, m), 7.25−7.36 (3H, m), 7.40 (1H, m), 7.49 (2H, m), 7

．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．１３（２Ｈ，ｍ）．

（製造例２９５－２）　３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－フェニルウレア

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：３．３１（３Ｈ，ｓ），３．７５（２Ｈ，ｂｒｓ），６．４２－６．５７（３Ｈ，ｍ），６．９６（１Ｈ，ｍ），７．００（１Ｈ，ｍ），７．２７－７．３３（２Ｈ，ｍ），７．３６（１Ｈ，ｍ），７．４７（２Ｈ，ｍ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３７５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

（実施例２９６）　Ｎ－［４－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）アセタミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．３０－１．５０（２Ｈ，ｍ），１．７０－１．８０（２Ｈ，ｍ），１．８７（１Ｈ，ｍ），１．９６－２．０６（２Ｈ，ｍ），２．２２－２．３２（５Ｈ，ｍ），２．８２－２．９２（２Ｈ，ｍ），３．７３（２Ｈ，ｓ），６．５９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．１０－７．３０（６Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，１２．０Ｈｚ），７．７９（１Ｈ，ｍ），７．９０（１Ｈ，ｍ），７．９４（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１０．５６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

（製造例２９６－１）　ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルカルバモイル］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレート

２－アミノ－４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン（４００ｍｇ）を窒素雰囲気下、ジメチルホルムアミド（４．０ｍｌ）に溶解させた。室温にて２－［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］アセティッ

ク　アシド（４８７ｍｇ）、トリエチルアミン（０．３３５ｍｌ）、ＢＯＰ試薬（１．０６ｇ）を加えた。６０℃にて３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、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：ヘプタン＝１：２～１：１）により精製することにより表題化合物（３２８ｍｇ，４３％）を淡黄色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２０－１．５０（２Ｈ，ｍ），１．４５（９Ｈ，ｓ），１．５５－１．７５（２Ｈ，ｍ），２．０２（１Ｈ，ｍ），２．２８－２．３０（２Ｈ，ｍ），２．６０－２．８０（２Ｈ，ｍ），４．００－４．２０（２Ｈ，ｍ），６．７１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，５．６Ｈｚ），７．３２（１Ｈ，ｍ），７．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．０１（１Ｈ，ｂｒｓ），８．１０－８．１６（２Ｈ，ｍ），８．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）．

（製造例２９６－２）　ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イルカルバモイル］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレート

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４６７［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

（製造例２９６－３）　ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［４－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イルカルバモイル］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレート

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６４６［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

（実施例２９７）　Ｎ－［４－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］－２－（モルホリン－４－イル）アセタミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．５６－２．６４（４Ｈ，ｍ），３．１３（２Ｈ，ｓ），３．７２（２Ｈ，ｓ），３．７６－３．８

2（4H, m), 6．63（1H, dd, J＝2．4, 5．6Hz), 7．10－7．40（6H, m), 7．86（1H, d, J＝2．4Hz), 7．91（1H, dd, J＝2．4, 12．0Hz), 8．17（1H, d, J＝5．6Hz), 8．48（1H, brs), 9．52（1H, brs), 12．41（1H, brs).

ESI－MS（m／z）：564 $[M+Na]^+$.

（製造例297－1） N－［4－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリジン－2－イル］－2－（モルホリン－4－イル）アセタミド

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：2．60－2．65（4H, m), 3．14（2H, s), 3．78－3．82（4H, m), 6．72（1H, dd, J＝2．4, 5．6Hz), 7．32（1H, m), 7．92（1H, d, J＝2．4Hz), 8．10－8．16（2H, m), 8．26（1H, d, J＝5．6Hz), 9．61（1H, brs).

（製造例297－2） N－［4－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリジン－2－イル］－2－（モルホリン－4－イル）アセタミド

ESI－MS（m／z）：369 $[M+Na]^+$.

（実施例298） N－［4－（2－フルオロ－4－｛3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－2－イル］－2－（4－メチルピペラジン－1－イル）アセタミド

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：2．32（3H, s), 2．44－2．70（8H, m), 3．12（2H, s), 3．72（2H, s), 6．62（1H, dd, J＝2．4, 5．6Hz), 7．10－7．40（6H, m), 7．87（1H, d, J＝2．4Hz), 7．91（1H, dd, J＝2．4, 12．0Hz), 8．17（1H, d, J＝5．6Hz), 8．48（1H, brs), 9．57（1H, brs), 12．41（1H, brs).

ESI－MS（m／z）：555 $[M+H]^+$.

（製造例298－1） N－［4－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリ

ジン－２－イル］－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）アセタミド

^{1}H－NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm)：2.33 (3H, s), 2.40－2.80 (8H, m), 3.14 (2H, s), 6.72 (1H, dd, J＝2.4, 5.6Hz), 7.32 (1H, m), 7.93 (1H, d, J＝2.4Hz), 8.19－8.17 (2H, m), 8.27 (1H, d, J＝5.6Hz), 9.66 (1H, brs).

（製造例２９８－２） N－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）アセタミド

ESI－MS (m／z)：382 [M+Na]$^+$.

（実施例２９９） ４－メチルピペラジン－１－カルボキシリック アシド ［４－（３－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

^{1}H－NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm)：2.32 (3H, s), 2.44 (4H, m), 3.52 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J＝2.0, 5.6Hz), 6.92 (2H, d, J＝9.2Hz), 7.10 (2H, m), 7.28 (2H, m), 7.31 (1H, d, J＝2.0Hz), 7.69 (1H, d, J＝2.0Hz), 8.08 (1H, d, J＝5.6Hz), 8.33 (1H, m), 8.65 (1H, brs), 12.29 (1H, s).

ESI－Ms：541 [M+H]$^+$, 563 [M+Na]$^+$.

（製造例２９９－１） ベンジル （２－フルオロ－４－｛２－［(４－メチルピペラジン－１－カルボニル）アミノ］ピリジン－４－イルオキシ｝フェニル）カルバメート

^{1}H－NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm)：2.31 (3H, s), 2.42 (4H, m), 3.51 (4H, m), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J＝2.0, 5.8Hz), 6.85－6.95 (3H, m), 7.

３４－７．４４（６Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．１３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－Ｍｓ：４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，５０２［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

（実施例３００）　３－［４－［２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ］ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－フェニルウレア

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：３．３１（３Ｈ，ｓ），３．７２（２Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．０Ｈｚ），７．０３（１Ｈ，ｂｒｓ），７．１０－７．３３（７Ｈ，ｍ），７．３８（２Ｈ，ｍ），７．４８（２Ｈ，ｍ），７．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．９１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ），７．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．５７（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．４１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３０１）　１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－［４－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチルウレア

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．１０－１．９０（４Ｈ，ｍ），２．１２（３Ｈ，ｓ），２．５９（１Ｈ，ｍ），２．８７（３Ｈ，ｍ），３．１６（１Ｈ，ｍ），３．７２（２Ｈ，ｓ），３．８９（１Ｈ，ｍ），４．４６（１Ｈ，ｍ），４．７６（１Ｈ，ｍ），６．５７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．０８－７．４０（７Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．９１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ），８．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．６０（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．４２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６１９［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

（製造例３０１－１）　１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチルウレ

ア

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 1.44−1.82 (4H, m), 2.12 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.16 (1H, m), 3.89 (1H, m), 4.44 (1H, m), 4.76 (1H, m), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16−7.44 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=2.4Hz), 8.02−8.26 (3H, m).

(製造例301−2) 1−(1−アセチルピペリジン−4−イル)−3−[4−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)ピリジン−2−イル]−1−メチルウレア

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 1.30−1.90 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.86 (3H, m), 3.16 (1H, m), 3.76 (2H, brs), 3.89 (1H, m), 4.46 (1H, m), 4.75 (1H, m), 6.50−6.60 (3H, m), 6.96 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz).

ESI−MS (m/z): 424 [M+Na]$^+$.

(実施例302) 3−[6−[2−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ]ピリミジン−4−イル]−1−(4−メトキシフェニル)−1−メチルウレア

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 3.31 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.99 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.18−7.40 (7H, m), 7.74 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J=2.4, 11.2Hz), 8.24 (1H, s), 8.51 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 601 [M+Na]$^+$.

（製造例３０２－１）　３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－（４－メトキシフェニル）－１－メチルウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：３．３３（３H，s），３．８６（３H，s），７．０１（２H，m），７．１９（１H，brs），７．２０－７．３７（２H，m），７．４１（１H，m），７．８４（１H，s），８．１１（２H，m），８．２３（１H，s）．

ESI－MS（m／z）：４３６［M＋Na］$^+$．

（製造例３０２－２）　３－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－（４－メトキシフェニル）－１－メチルウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：３．３０（３H，s），３．７３（２H，brs），３．８５（３H，s），６．４８（２H，m），６．９０－７．０２（３H，m），７．０９（１H，m），７．１８－７．３０（２H，m），７．６６（１H，m），８．２７（１H，m）．

ESI－MS（m／z）：４０６［M＋Na］$^+$．

（実施例３０３）　１－（４－ジメチルアミノフェニル）－３－［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチルウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：３．００（６H，s），３．２９（３H，s），３．７１（２H，s），６．７４（２H，d，J＝８．８Hz），７．００－７．１８（４H，m），７．１９－７．３６（５H，m），７．７５（１H，m），７．８５（１H，dd，J＝２．４，１１．２Hz），８．２３（１H，m），８．５４（１H，brs），１２．３８（１H，brs）．

ESI－MS（m／z）：６１４［M＋Na］$^+$．

（製造例３０３－１）　３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－（４－ジメチルアミノフェニル）－１－メチルウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：３．０１（６H，s

), 3. 31 (3H, s), 6. 75 (2H, m), 7. 14 (2H, m), 7. 28 (1H, m), 7. 41 (1H, m), 7. 85 (1H, s), 8. 10 (2H, m), 8. 22 (1H, s).

(製造例303−2)　3−[6−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)ピリミジン−4−イル]−1−(4−ジメチルアミノフェニル)−1−メチルウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3. 00 (6H, s), 3. 29 (3H, s), 3. 73 (2H, brs), 6. 45 (1H, m), 6. 50 (1H, dd, J=2. 8, 12. 0Hz), 6. 74 (2H, m), 6. 97 (1H, m), 7. 13 (2H, m), 7. 19 (1H, brs), 7. 67 (1H, m), 8. 27 (1H, m).

ESI−MS (m/z): 419 $[M+Na]^+$.

(実施例304)　1−(2−シアノエチル)−3−{4−[2−フルオロ−4−(3−フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン−2−イル}−1−メチルウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2. 67 (2H, t, J=6. 4Hz), 3. 20 (3H, s), 3. 66 (2H, t, J=6. 4Hz), 3. 75 (2H, s), 6. 56 (1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 10−7. 58 (8H, m), 7. 65 (1H, m), 7. 91 (1H, dd, J=2. 4, 12. 0Hz), 8. 08 (1H, d, J=5. 6Hz), 8. 54 (1H, brs), 12. 46 (1H, m).

ESI−MS (m/z): 507 $[M+H]^+$.

(製造例304−1)　3−[4−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ)ピリジン−2−イル]−1−(2−シアノエチル)−1−メチルウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2. 67 (2H, t, J=6. 4Hz), 3. 22 (3H, s), 3. 66 (2H, t, J=6. 4Hz), 6. 66 (1H, dd, J=2. 0, 5. 6Hz), 7. 20−7. 40 (2H

, m), 7. 72 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 07−8. 19 (3H, m)
.

(製造例304−2) 3−[4−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)ピリジン−2−イル]−1−(2−シアノエチル)−1−メチルウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2. 67 (2H, t, J=6. 4Hz), 3. 19 (3H, s), 3. 66 (2H, t, J=6. 4Hz), 3. 76 (2H, brs), 6. 46 (1H, m), 6. 52 (2H, m), 6. 96 (1H, m), 7. 26 (1H, m), 7. 60 (1H, brs), 8. 03 (1H, d, J=6. 0Hz).

(実施例305) 4−アセチルピペラジン−1−カルボキシリック アシド {4−[2−フルオロ−4−(3−フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン−2−イル} アミド

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2. 13 (3H, s), 3. 44−3. 65 (6H, m), 3. 69 (2H, m), 3. 75 (2H, s), 6. 56 (1H, m), 7. 10−7. 50 (8H, m), 7. 61 (1H, brs), 7. 90 (1H, dd, J=2. 4, 11. 6Hz), 8. 06 (1H, d, J=5. 6Hz), 8. 54 (1H, brs), 12. 45 (1H, brs).
ESI−MS (m/z): 573 $[M+Na]^+$.

(製造例305−1) 4−アセチルピペラジン−1−カルボキシリック アシド [4−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)ピリジン−2−イル] アミド

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2. 13 (3H, s), 3. 43−3. 60 (6H, m), 3. 68 (2H, m), 3. 76 (2H, brs), 6. 45 (1H, dd, J=2. 4, 8. 8Hz), 6. 48−6. 54 (2H, m), 6. 98 (1H, m), 7. 34 (1H, brs), 7. 57 (1H, brs), 8. 02 (1H, d, J=6. 0Hz).

(実施例306) N−[4−(2−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロ

フェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］－２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）アセタミド

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：１．６０－１．７５（2H, m），１．９０－２．００（2H, m），２．３５－２．４５（2H, m），２．８０－２．９０（2H, m），３．１１（2H, s），３．７２（2H, s），３．７８（1H, m），６．６２（1H, dd, J＝2．4，5．6Hz），７．１０－７．４０（6H, m），７．８６（1H, d, J＝2．4Hz），７．９１（1H, dd, J＝2．4，12．0Hz），８．１７（1H, d, J＝5．6Hz），８．４７（1H, brs），９．６２（1H, brs），１２．４１（1H, brs）．

ESI－MS（m／z）：５７８［M+Na］$^+$．

（製造例３０６－１）　N－［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）アセタミド

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：１．６５－１．８０（2H, m），１．９０－２．１０（2H, m），２．３０－２．４５（2H, m），２．８０－２．９０（2H, m），３．１２（2H, s），３．７９（2H, s），６．７２（1H, dd, J＝2．4，5．6Hz），７．３２（1H, m），７．９２（1H, d, J＝2．4Hz），８．０９－８．１６（2H, m），８．２６（1H, d, J＝5．6Hz），９．７０（1H, brs）．

（製造例３０６－２）　N－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）アセタミド

ESI－MS（m／z）：３８３［M+Na］$^+$．

（実施例３０７）　N－［４－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）アセタミド

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：１．２８－１．４

0（2H, m), 1. 70−1. 80（2H, m), 1. 86（1H, m), 1. 90−2. 00（2H, m), 2. 20−2. 30（5H, m), 2. 78−2. 88（2H, m), 3. 72（2H, s), 6. 61（1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 10−7. 40（6H, m), 7. 83（1H, d, J=2. 4Hz), 7. 91（1H, dd, J=2. 4, 12. 0Hz), 7. 94（1H, brs), 8. 11（1H, d, J=5. 6Hz), 8. 52（1H, brs), 12. 42（1H, brs).

ESI−MS（m／z）：554 $[M+H]^+$.

（製造例307−1） tert−ブチル 4−{[4−（2−フルオロ−4−{3−[2−（4−フルオロフェニル）アセチル] チオウレイド} フェノキシ）ピリジン−2−イルカルバモイル] メチル} ピペリジン−1−カルボキシレート

^{1}H−NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1. 10−1. 30（2H, m), 1. 45（9H, s), 1. 70−1. 80（2H, m), 2. 02（1H, m), 2. 25−2. 30（2H, m), 2. 60−2. 80（2H, m), 3. 72（2H, s), 4. 00−4. 20（2H, m), 6. 61（1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 10−7. 40（6H, m), 7. 82（1H, d, J=2. 4Hz), 7. 91（1H, dd, J=2. 4, 12. 0Hz), 8. 02（1H, brs), 8. 11（1H, d, J=5. 6Hz), 8. 49（1H, brs), 12. 42（1H, brs).

（実施例308） 2−{[4−（2−ヒドロキシエチル）ピペラジン−1−イル] カルボニルアミノ} −4−（2−フルオロ−4−{3−[2−（フェニル）アセチル] チオウレイド} フェノキシ）ピリジン

^{1}H−NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：2. 50−2. 60（6H, m), 3. 50−3. 56（4H, m), 3. 62−3. 68（2H, m), 3. 75（2H, s), 6. 55（1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 16−7. 50（8H, m), 7. 63（1H, d, J=2. 4Hz), 7. 90

(1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.51 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 575 $[M+Na]^+$.

(製造例308−1) 2−{[4−(2−ヒドロキシエチル)ピペラジン−1−イル]カルボニルアミノ}−4−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ)ピリジン

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.40−2.70 (6H, m), 3.40−3.60 (4H, m), 3.66 (2H, t, J=5.6Hz), 6.65 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.26−7.35 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=2.4Hz), 8.00−8.16 (3H, m).

(製造例308−2) 4−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)−2−{[4−(2−ヒドロキシエチル)ピペラジン−1−イル]カルボニルアミノ}ピリジン

ESI−MS (m/z): 398 $[M+Na]^+$.

(実施例309) 2−{[4−(2−ジメチルアミノエチル)ピペラジン−1−イル]カルボニルアミノ}−4−(2−フルオロ−4−{3−[2−(フェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.26 (6H, s), 2.40−2.56 (8H, m), 3.48−3.56 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10−7.50 (8H, m), 7.64 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.48 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 580 $[M+H]^+$.

(製造例309−1) 2−{[4−(2−ジメチルアミノエチル)ピペラジン−

1－イル］カルボニルアミノ｝－4－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリジン

^{1}H－NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm)：2.25 (6H, s), 2.40－2.55 (8H, m), 3.45－3.55 (4H, m), 6.64 (1H, dd, J＝2.4, 5.6Hz), 7.26－7.40 (2H, m), 7.71 (1H, d, J＝2.4Hz), 8.05－8.16 (3H, m).

（製造例309－2） 4－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）－2－｛［4－（2－ジメチルアミノエチル）ピペラジン－1－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

ESI－MS (m／z)：403 [M+H]$^+$.

（実施例310） N－［4－（2－フルオロ－4－｛3－［2－（4－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－2－イル］－2－（4－ジメチルアミノピペリジン－1－イル）アセタミド

^{1}H－NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm)：1.50－1.70 (2H, m), 1.78－1.86 (2H, m), 2.10－2.28 (3H, m), 2.29 (6H, s), 2.90－2.98 (2H, m), 3.09 (2H, s), 3.72 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J＝2.4, 5.6Hz), 7.10－7.40 (6H, m), 7.86 (1H, d, J＝2.4Hz), 7.90 (1H, dd, J＝2.4, 12.0Hz), 8.16 (1H, d, J＝5.6Hz), 8.48 (1H, m), 9.60 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).

ESI－MS (m／z)：583 [M+H]$^+$.

（製造例310－1） N－［4－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリジン－2－イル］－2－（4－ジメチルアミノピペリジン－1－イル）アセタミド

^{1}H－NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm)：1.50－1.90 (4H, m), 2.10－2.28 (3H, m), 2.30 (6H, s), 2.9

0－3．00（2H, m), 3．11（2H, s), 6．72（1H, dd, J＝2．4, 5．6Hz), 7．30（1H, m), 7．93（1H, d, J＝2．4Hz), 8．10－8．14（2H, m), 8．26（1H, d, J＝5．6Hz), 9．70（1H, brs).

（製造例310－2）　N－［4－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリジン－2－イル］－2－（4－ジメチルアミノピペリジン－1－イル）アセタミド

ESI－MS（m／z）：388 $[M+H]^+$.

（実施例311）　2－{［4－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－1－イル］カルボニルアミノ}－4－（2－フルオロ－4－{3－［2－（フェニル）アセチル］チオウレイド}フェノキシ）ピリジン

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．10－1．20（2H, m), 1．65（1H, m), 1．75－1．85（2H, m), 2．10－2．15（2H, m), 2．20（6H, s), 2．80－2．95（2H, m), 3．74（2H, s), 4．00－4．10（2H, m), 6．53（1H, dd, J＝2．4, 5．6Hz), 7．17（1H, m), 7．20－7．50（7H, m), 7．64（1H, d, J＝2．4Hz), 7．89（1H, dd, J＝2．4, 12．0Hz), 8．05（1H, d, J＝5．6Hz), 8．53（1H, brs), 12．44（1H, brs).

ESI－MS（m／z）：565 $[M+H]^+$.

（製造例311－1）　2－{［4－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－1－イル］カルボニルアミノ}－4－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリジン

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．10－1．30（2H, m), 1．60－1．90（3H, m), 2．10－2．20（2H, m), 2．21（6H, s), 2．80－3．00（2H, m), 4．00－4．20（2H, m), 6．64（1H, dd, J＝2．4, 5．6Hz), 7．26－7．

40（2H, m), 7. 72（1H, d, J=2. 4Hz), 8. 00−8. 20（3H, m).

（製造例311−2） 4−（4−アミノ−2−フルオロフェノキシ）−2−{[4−（ジメチルアミノメチル）ピペリジン−1−イル]カルボニルアミノ}ピリジン

ESI−MS（m／z）：388 $[M+H]^+$.

（実施例312） 3−[6−（2−フルオロ−4−{3−[2−（4−フルオロフェニル）アセチル]チオウレイド}フェノキシ）ピリミジン−4−イル]−1−メチル−1−[(3R)−1−メチルピペリジン−3−イル]ウレア

^{1}H−NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1. 50−1. 85（4H, m), 2. 00（1H, m), 2. 16（1H, m), 2. 31（3H, s), 2. 74（1H, m), 2. 82（1H, m), 2. 96（3H, s), 3. 72（2H, s), 4. 10（1H, m), 7. 06−7. 16（3H, m), 7. 17−7. 32（3H, m), 7. 35（1H, m), 7. 69（1H, s), 7. 85（1H, dd, J=2. 4, 11. 2Hz), 8. 33（1H, s), 8. 62（1H, brs), 12. 39（1H, brs).

ESI−MS（m／z）：592 $[M+Na]^+$.

（製造例312−1） 3−[6−（4−アミノ−2−フルオロフェノキシ）ピリミジン−4−イル]−1−メチル−1−[(3R)−1−メチルピペリジン−3−イル]ウレア

^{1}H−NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1. 43−1. 84（4H, m), 1. 97（1H, m), 2. 11（1H, m), 2. 30（3H, s), 2. 74（1H, m), 2. 81（1H, dd, J=3. 6, 10. 8Hz), 2. 94（3H, s), 3. 73（2H, brs), 4. 00−4. 10（1H, m), 6. 45（1H, dd, J=2. 8, 8. 4Hz), 6. 50（1H, m), 6. 97（1H, m), 7. 22−7. 27（1H, m), 7. 61（1H, s), 8

．３６（１Ｈ，ｓ）．

（実施例３１３）　３－［６－（４－｛３－［２－（４－クロロフェニル）アセチル］チオウレイド｝－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６９（２Ｈ，ｍ），１．８３（２Ｈ，ｍ），２．１４（２Ｈ，ｍ），２．３２（３Ｈ，ｓ），２．８５－３．０４（５Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），４．２１（１Ｈ，ｍ），７．１８－７．３１（３Ｈ，ｍ），７．３６（２Ｈ，ｍ），７．３７－７．４４（２Ｈ，ｍ），７．６８（１Ｈ，ｍ），７．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．８，１１．６Ｈｚ），８．３４（１Ｈ，ｍ），８．５５（１Ｈ，ｍ），１２．３６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３１４）　１－（１－アセチルピペリジン－４－イル）－３－［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチルウレア

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５０－１．６８（２Ｈ，ｍ），１．６９－１．８５（２Ｈ，ｍ），２．１３（３Ｈ，ｓ），２．６２（１Ｈ，ｍ），２．９０（３Ｈ，ｍ），３．１９（１Ｈ，ｍ），３．７２（２Ｈ，ｓ），３．９２（１Ｈ，ｍ），４．４８（１Ｈ，ｍ），４．７９（１Ｈ，ｍ），７．１２（２Ｈ，ｍ），７．１８－７．３２（３Ｈ，ｍ），７．３４－７．４０（２Ｈ，ｍ），７．７０（１Ｈ，ｍ），７．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ），８．３５（１Ｈ，ｓ），８．６０（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．４０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６２０［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

（実施例３１５）　４－（２－ジメチルアミノアセチル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２８（６Ｈ，ｓ

), 3. 13 (2H, s), 3. 44−3. 60 (4H, m), 3. 62−3. 70 (4H, m), 3. 75 (2H, s), 6. 56 (1H, m), 7. 00−7. 52 (8H, m), 7. 62 (1H, s), 7. 90 (1H, dd, J=2. 4, 11. 6Hz), 8. 06 (1H, m), 8. 59 (1H, m), 12. 46 (1H, br s).

ESI−MS (m/z): 594 $[M+H]^+$.

(製造例315−1) 4−(2−ジメチルアミノアセチル) ピペラジン−1−カルボキシリック アシド [4−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ) ピリジン−2−イル] アミド

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.28 (6H, s), 3.13 (2H, s), 3.59 (4H, m), 3.68 (4H, m), 6. 65 (1H, dd, J=2. 0, 5. 6Hz), 7. 28−7. 35 (1H, m), 7. 38 (1H, m), 7. 70 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 06−8. 19 (3H, m).

(実施例316) 3−[6−(4−{3−[2−(3−クロロフェニル) アセチル] チオウレイド}−2−フルオロフェノキシ) ピリミジン−4−イル]−1−メチル−1−(1−メチルピペリジン−4−イル) ウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 58−1. 74 (2H, m), 1. 81 (2H, m), 2. 11 (2H, m), 2. 30 (3H, s), 2. 86−3. 00 (5H, m), 3. 88 (2H, s), 4. 19 (1H, m), 7. 21 (1H, m), 7. 30−7. 42 (5H, m), 7. 49 (1H, m), 7. 68 (1H, m), 7. 92 (1H, dd, J=2. 4, 11. 6Hz), 8. 34 (1H, s), 8. 60 (1H, brs), 12. 37 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 608 $[M+Na]^+$.

(実施例317) 3−[6−(4−{3−[2−(2−クロロフェニル) アセチル] チオウレイド}−2−フルオロフェノキシ) ピリミジン−4−イル]−1−メ

チル－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ウレア

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．10－2．25（6H，m），2．34（3H，brs），2．93（3H，s），3．00（2H，m），3．71（2H，s），4．23（1H，m），7．08－7．49（7H，m），7．69（1H，m），7．86（1H，dd，J＝2．4，11．2Hz），8．35（1H，m），8．56（1H，brs），12．36（1H，brs）．

ESI－MS（m／z）：608［M＋Na］$^+$．

（実施例３１８）　４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝－２－（｛４－［（２－ヒドロキシエチル）－メチル－アミノ］ピペリジン－１－イル｝カルボニルアミノ）ピリジン

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．40－1．85（4H，m），2．26（3H，s），2．55－2．70（3H，m），2．85（2H，m），3．56（2H，m），3．75（2H，s），4．10－4．20（2H，m），6．54（1H，dd，J＝2．4，5．6Hz），7．10－7．50（8H，m），7．63（1H，d，J＝2．4Hz），7．90（1H，dd，J＝2．4，12．0Hz），8．05（1H，d，J＝5．6Hz），8．50（1H，brs），12．44（1H，brs）．

ESI－MS（m／z）：581［M＋H］$^+$．

（製造例３１８－１）　４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－２－（｛４－［（２－ヒドロキシエチル）－メチル－アミノ］ピペリジン－１－イル｝カルボニルアミノ）ピリジン

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．40－1．60（2H，m），1．70－1．90（2H，m），2．27（3H，s），2．60－2．70（3H，m），2．80－2．90（2H，m），3．55－3．59（2H，m），4．00－4．20（2H，m），6．64（1H，dd，J＝2．

4，5．6Hz)，7．20－7．40（2H，m)，7．71（1H，d，J＝2．4Hz)，8．05－8．16（3H，m)．

（製造例318－2）　4－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）－2－（{4－［(2－ヒドロキシエチル）－メチル－アミノ］ピペリジン－1－イル} カルボニルアミノ）ピリジン

ESI－MS（m／z）：404［M＋H］$^{+}$.

（実施例319）　4－{2－フルオロ－4－［3－（2－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ} －2－（{4－［(3R）－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル］ピペリジン－1－イル} カルボニルアミノ）ピリジン

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm)：1．40－2．00（5H，m)，2．10－2．40（3H，m)，2．60（1H，m)，2．76（1H，m)，2．90－3．05（3H，m)，3．74（2H，s)，3．90－4．10（2H，m)，4．34（1H，m)，6．54（1H，dd，J＝2．4，5．6Hz)，7．10－7．50（8H，m)，7．62（1H，d，J＝2．4Hz)，7．89（1H，dd，J＝2．4，12．0Hz)，8．05（1H，d，J＝5．6Hz)，8．53（1H，brs)，12．44（1H，brs)．

ESI－MS（m／z）：593［M＋H］$^{+}$.

（製造例319－1）　2－({4－［(3R）－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル］ピペリジン－1－イル} カルボニルアミノ）－4－（2－フルオロ－4－ニトロフェノキシ）ピリジン

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm)：1．35－1．55（2H，m)，1．70－1．95（3H，m)，2．10－2．40（3H，m)，2．60（1H，m)，2．76（1H，m)，2．90－3．10（3H，m)，3．99（1H，m)，4．20（1H，m)，4．36（1H，m)，6．64（1H，dd，J＝2．4，5．6Hz)，7．20－7．40（2H，m)，7．

70（1H, d, J=2. 4Hz), 8. 05−8. 15（3H, m).

（製造例319−2） 4−（4−アミノ−2−フルオロフェノキシ）−2−（{4−［(3R）−3−ヒドロキシピロリジン−1−イル］ピペリジン−1−イル}カルボニルアミノ）ピリジン

ESI−MS（m／z）：416［M+H］$^{+}$.

（実施例320） 4−（2−メトキシアセチル）ピペラジン−1−カルボキシリック アシド {4−［2−フルオロ−4−（3−フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン−2−イル} アミド

^{1}H−NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：3. 43（3H, s), 3. 44−3. 62（6H, m), 3. 68（2H, m), 3. 75（2H, s), 4. 13（2H, s), 6. 56（1H, m), 7. 18（1H, m), 7. 22−7. 52（7H, m), 7. 61（1H, brs), 7. 90（1H, m), 8. 06（1H, d, J=5. 6Hz), 8. 55（1H, brs), 12. 46（1H, brs).

ESI−MS（m／z）：603［M+Na］$^{+}$.

（製造例320−1） 4−（2−メトキシアセチル）ピペラジン−1−カルボキシリック アシド ［4−（2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ）ピリジン−2−イル］アミド

^{1}H−NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：3. 43（3H, s), 3. 46−3. 75（8H, m), 4. 13（2H, s), 6. 66（1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 31（1H, m), 7. 39（1H, brs), 7. 69（1H, d, J=2. 4Hz), 8. 05−8. 24（3H, m).

（実施例321） 4−{2−フルオロ−4−［3−（2−フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ} −2−{［4−（3−ヒドロキシアゼチジン−1−イル）ピペリジン−1−イル］カルボニルアミノ} ピリジン

^{1}H−NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1. 20−1. 4

0（2H, m), 1．65−1．80（2H, m), 2．25（1H, m), 2．85−2．90（2H, m), 3．00−3．10（2H, m), 3．60−3．70（2H, m), 3．74（2H, s), 3．80−3．95（2H, m), 4．45（1H, m), 6．53（1H, dd, J=2．4, 5．6Hz), 7．10−7．50（8H, m), 7．62（1H, d, J=2．4Hz), 7．89（1H, dd, J=2．4, 11．6Hz), 8．04（1H, d, J=5．6Hz), 8．50（1H, m), 12．43（1H, brs).

ESI−MS（m／z）：579 $[M+H]^+$.

（製造例321−1）　4−（2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ）−2−{[4−（3−ヒドロキシアゼチジン−1−イル）ピペリジン−1−イル]カルボニルアミノ}ピリジン

^{1}H−NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．20−1．40（2H, m), 1．60−1．80（2H, m), 2．26（1H, m), 2．80−3．00（2H, m), 3．00−3．15（2H, m), 3．60−3．70（2H, m), 3．80−3．90（2H, m), 4．46（1H, m), 6．64（1H, dd, J=2．4, 5．6Hz), 7．20−7．40（2H, m), 7．69（1H, d, J=2．4Hz), 8．00−8．20（3H, m).

（製造例321−2）　4−（4−アミノ−2−フルオロフェノキシ）−2−{[4−（3−ヒドロキシアゼチジン−1−イル）ピペリジン−1−イル]カルボニルアミノ}ピリジン

ESI−MS（m／z）：402 $[M+H]^+$.

（実施例322）　3−[6−（2−フルオロ−4−{3−[2−（4−フルオロフェニル）アセチル]チオウレイド}フェノキシ）ピリミジン−4−イル]−1−メチル−1−[(3S)−1−メチルピペリジン−3−イル]ウレア

^{1}H−NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．47−1．80（4H, m), 2．01（1H, m), 2．16（1H, m), 2．31（3H, s

), 2. 72 (1H, m), 2. 81 (1H, m), 2. 96 (3H, m), 3. 71 (2H, s), 4. 09 (1H, m), 7. 00−7. 42 (7H, m), 7. 69 (1H, m), 7. 86 (1H, dd, J=2. 4, 11. 6Hz), 8. 33 (1H, m), 8. 49 (1H, brs), 12. 38 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 570 $[M+H]^+$.

(実施例323) 3−{4−[2−フルオロ−4−(3−フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン−2−イル} −1−(2−ヒドロキシエチル) −1−メチルウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3. 02 (3H, s), 3. 44−3. 60 (3H, m), 3. 74 (2H, s), 3. 85 (2H, t, J=4. 8Hz), 6. 52 (1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 16 (1H, m), 7. 27−7. 48 (8H, m), 7. 57 (1H, brs), 7. 89 (1H, dd, J=2. 4, 11. 6Hz), 8. 05 (1H, d, J=5. 6Hz), 8. 61 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 498 $[M+H]^+$.

(製造例323−1) 3−[4−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ) ピリジン−2−イル] −1−(2−ヒドロキシエチル) −1−メチルウレア

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 3. 03 (3H, s), 3. 35 (1H, brs), 3. 52 (2H, t, J=4. 8Hz), 3. 87 (2H, t, J=4. 8Hz), 6. 61 (1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 31 (1H, m), 7. 65 (1H, m), 8. 05−8. 16 (4H, m).

ESI−MS (m/z): 373 $[M+Na]^+$.

(実施例324) 3−{6−[2−フルオロ−4−(3−フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジン−4−イル} −1−(2−メトキシエチル) −1−メチルウレア

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 3.04 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.52 (2H, t, J=4.4Hz), 3.62 (2H, t, J=4.4Hz), 3.74 (2H, s), 7.18−7.49 (8H, m), 7.53 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.35 (1H, m), 8.43 (1H, brs), 12.41 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 535 [M+Na]$^+$.

(実施例325) 4−{2−フルオロ−4−[3−(2−フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}−2−({4−[(3S)−3−ヒドロキシピロリジン−1−イル]ピペリジン−1−イル}カルボニルアミノ)ピリジン

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 1.40−2.00 (5H, m), 2.10−2.40 (3H, m), 2.60 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.90−3.05 (3H, m), 3.74 (2H, s), 3.90−4.10 (2H, m), 4.34 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10−7.50 (8H, m), 7.62 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.53 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

(製造例325−1) 2−({4−[(3S)−3−ヒドロキシピロリジン−1−イル]ピペリジン−1−イル}カルボニルアミノ)−4−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ)ピリジン

ESI−MS (m/z): 446 [M+H]$^+$.

(製造例325−2) 4−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ)−2−({4−[(3S)−3−ヒドロキシピロリジン−1−イル]ピペリジン−1−イル}カルボニルアミノ)ピリジン

ESI−MS (m/z): 416 [M+H]$^+$.

(実施例326) 4−{2−フルオロ−4−[3−(2−フェニルアセチル)チ

オウレイド］フェノキシ｝－２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

^{1}H－NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm)：1.50－2.00 (6H, m), 2.20－2.45 (4H, m), 2.50－2.65 (4H, m), 2.85－2.95 (2H, m), 3.45－3.55 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J＝2.4, 5.6Hz), 7.10－7.50 (8H, m), 7.63 (1H, d, J＝2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J＝2.4, 11.6Hz), 8.04 (1H, d, J＝5.6Hz), 8.50 (1H, m), 12.44 (1H, brs).

ESI－MS (m／z)：606 [M+H]$^+$.

（製造例３２６－１）　４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）－２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

^{1}H－NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm)：1.70－2.00 (5H, m), 2.20－2.30 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.55－2.60 (4H, m), 2.80－3.00 (3H, m), 3.40－3.60 (4H, m), 6.64 (1H, dd, J＝2.4, 5.6Hz), 7.20－7.40 (2H, m), 7.70 (1H, d, J＝2.4Hz), 8.08－8.16 (3H, m).

（製造例３２６－２）　４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

ESI－MS (m／z)：429 [M+H]$^+$.

（実施例３２７）　２－｛［４－（２－ジメチルアミノエチル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 2.25 (6H, s), 2.40−2.56 (8H, m), 3.48−3.56 (4H, m), 3.71 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10−7.40 (7H, m), 7.60−7.75 (3H, m), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 8.56 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 580 [M+H]$^+$.

(製造例327−1) 4−(4−アミノ−3−クロロフェノキシ)−2−{[4−(2−ジメチルアミノエチル)ピペラジン−1−イル]カルボニルアミノ}ピリジン

ESI−MS (m/z): 419 [M+H]$^+$.

(製造例327−2) 4−(4−アミノフェノキシ)−2−{[4−(2−ジメチルアミノエチル)ピペラジン−1−イル]カルボニルアミノ}ピリジン

ESI−MS (m/z): 385 [M+H]$^+$.

(実施例328) 4−[3−(ジメチルアミノ)アゼチジン−1−イル]ピペリジン−1−カルボキシリック アシド [6−(2−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン−4−イル]アミド

ESI−MS (m/z): 625 [M+H]$^+$.

(製造例328−1) 4−[3−(ジメチルアミノ)アゼチジン−1−イル]ピペリジン−1−カルボキシリック アシド [6−(2−フルオロ−4−ニトロフェノキシ)ピリミジン−4−イル]アミド

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 1.31−1.39 (2H, m), 1.76 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.31 (1H, m), 2.86 (3H, m), 3.14 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.90 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.11 (2H, m), 8.31 (1H, s).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例３２９）　４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）－２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５０－２．０５（６Ｈ，ｍ），２．２０－２．４０（４Ｈ，ｍ），２．５０－２．６５（４Ｈ，ｍ），２．８５－３．００（２Ｈ，ｍ），３．４０－３．６０（４Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．１０－７．４０（７Ｈ，ｍ），７．６０－７．７５（３Ｈ，ｍ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．５０（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．２６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例３２９－１）　２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．７０－２．００（６Ｈ，ｍ），２．２０－２．３０（１Ｈ，ｍ），２．２８（３Ｈ，ｓ），２．５５－２．６５（４Ｈ，ｍ），２．８０－３．００（２Ｈ，ｍ），３．４０－３．６０（４Ｈ，ｍ），６．６４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．１５－７．４０（３Ｈ，ｍ），７．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．２５－８．３０（２Ｈ，ｍ）．

（製造例３２９－２）　４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例３３０）　３－｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝－１－メチル－１－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］ウレア

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６４－１．７７

（4H, m), 1．91（2H, m), 2．39（3H, s), 2．81（2H, m), 2．88（3H, s), 2．93（3H, m), 3．57（2H, m), 3．74（2H, s), 4．17（1H, m), 6．55（1H, dd, J＝2．4, 5．6Hz), 7．14－7．50（9H, m), 7．67（1H, d, J＝2．4Hz), 7．90（1H, dd, J＝2．4, 11．6Hz), 8．06（1H, d, J＝5．6Hz), 11．46（1H, s).

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：６０６［M+H］$^{+}$, ６２８［M+Ｎａ］$^{+}$.

（製造例３３０－１）　ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

１－Ｂｏｃ－アゼチジン－３－オン（１．００ｇ）、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン（１．１７ｇ）をメタノール（５０ｍｌ）に溶解し，ここに酢酸（０．３６８ｍｌ）、１０％パラジウム炭素（１．０ｇ）を加え、水素雰囲気下室温で１２時間攪拌した。反応液を水素雰囲気下（０．４ＭＰａ）室温で４時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を減圧濃縮した。ここに酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、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。乾燥後の有機層を濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテル－ヘキサンに懸濁させた。これをろ取し、ヘキサンで洗浄した。これを通気乾燥し、無色結晶として表題化合物（１．２１ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（m／z）：３５６［M+H］$^{+}$.

（製造例３３０－２）　メチル－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］アミン　三塩酸塩

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノピペリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（６７５ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（２５ｍｌ）に、氷浴上、水素化リチウムアルミニウム（２１６ｍｇ）を加え、氷浴上で０．５時間攪拌した。反応液を８０℃で４時間攪拌した。反応液を氷

浴上で冷却した。ここに攪拌下、水（０．２１６ｍｌ）、５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．２１６ｍｌ）、水（１．０８ｍｌ）を加え、氷浴上で３時間攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液に４Ｎ塩酸－酢酸エチル溶液（１．４３ｍｌ）を加えた。これを濃縮し、淡黄色固体として表題化合物の粗生成物（５５５ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：１８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例３３０－３）　３－［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］ウレア

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例３３０－４）　３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチル－１－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］ウレア

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，４５１［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$.

（実施例３３１）　３－（４－｛４－［３－（４－フルオロフェニル）アセチルチオウレイド］フェノキシ｝ピリジン－２－イル）－１－メチル－１－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］ウレア

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６２－１．７８（４Ｈ，ｍ），１．９２（２Ｈ，ｍ），２．４４（３Ｈ，ｓ），２．８１（２Ｈ，ｍ），２．８９（３Ｈ，ｓ），３．００（３Ｈ，ｍ），３．６５（２Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｓ），４．１８（１Ｈ，ｍ），６．５５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．８Ｈｚ），７．０４－７．１８（４Ｈ，ｍ），７．２５－７．３１（３Ｈ，ｍ），７．６６－７．７０（３Ｈ，ｍ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ），８．６４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．２７（１Ｈ，ｓ）.

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，６２８［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$.

（製造例３３１－１）　１－メチル－１－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］－３－［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２

ーイル] ウレア

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 1.64−1.98 (6H, m), 2.34 (3H, s), 2.79−2.93 (8H, m), 3.51 (2H, m), 4.17 (1H, m), 6.65 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.18 (2H, d, J=9.0Hz), 7.26 (1H, brs), 7.80 (1H, d, J=2.0Hz), 8.17 (1H, d, J=5.6Hz), 8.27 (2H, d, J=9.0Hz).

ESI−MS (m/z): 441 [M+H]$^+$.

(製造例331−2) 3−[4−(4−アミノフェノキシ) ピリジン−2−イル]−1−メチル−1−[1−(1−メチルアゼチジン−3−イル) ピペリジン−4−イル] ウレア

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 1.64−1.77 (4H, m), 1.92 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.81 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.18 (5H, m), 3.60 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.48 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.70 (2H, d, J=8.8Hz), 6.90 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (1H, brs), 7.61 (1H, d, J=2.0Hz), 7.98 (1H, d, J=5.6Hz).

ESI−MS (m/z): 411 [M+H]$^+$, 433 [M+Na]$^+$.

(実施例332) (3S)−3−ジメチルアミノメチルピペリジン−1−カルボキシリック アシド [6−(2−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン−4−イル] アミド

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm): 1.43−1.74 (3H, m), 1.80 (1H, m), 1.92−2.08 (2H, m), 2.31(6H, s), 2.61(1H, m), 2.82(1H, m), 3.14(1H, m), 3.71 (2H, s), 3.89 (1H, m), 4.30 (1H, m), 7.12 (2

H, m), 7. 21 (1H, m), 7. 25−7. 31 (2H, m), 7. 34 (1H, m), 7. 46 (1H, s), 7. 84 (1H, dd, J=2. 4, 11. 6Hz), 8. 33 (1H, s), 8. 51 (1H, brs), 10. 80 (1H, brs), 12. 37 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 584 $[M+H]^+$.

(製造例332−1) (3S)−3−ジメチルアミノメチルピペリジン−1−カルボキシリック アシド [6−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ) ピリミジン−4−イル] アミド

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 44−1. 88 (4H, m), 1. 90−2. 09 (2H, m), 2. 23−2. 35 (6H, m), 2. 60 (1H, m), 2. 84 (1H, m), 3. 16 (1H, m), 3. 71 (2H, m), 3. 87 (1H, m), 4. 27 (1H, m), 6. 43 (1H, dd, J=1. 2, 2. 8Hz), 6. 50 (1H, dd, J=2. 8, 11. 6Hz), 6. 97 (1H, m), 7. 39 (1H, m), 8. 36 (1H, m), 10. 64 (1H, m).

(実施例333) (3R)−3−ジメチルアミノメチルピペリジン−1−カルボキシリック アシド [6−(2−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン−4−イル] アミド

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 46−1. 72 (3H, m), 1. 80 (1H, m), 1. 94−2. 10 (2H, m), 2. 31 (6H, s), 2. 61 (1H, m), 2. 82 (1H, m), 3. 15 (1H, m), 3. 71(2H, s), 3. 89 (1H, m), 4. 30 (1H, m), 7. 12 (2H, m), 7. 21 (1H, m), 7. 24−7. 40 (3H, m), 7. 46 (1H, s), 7. 86 (1H, dd, J=2. 4, 11. 6Hz), 8. 32 (1H, s), 8. 51 (1H, brs), 10. 79 (1H, brs), 12. 34 (1H, brs).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例３３３－１）　（３Ｒ）－３－ジメチルアミノメチルピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４３－１．８６（４Ｈ，ｍ），１．９５－２．０８（２Ｈ，ｍ），２．３０（６Ｈ，ｍ），２．６０（１Ｈ，ｍ），２．８３（１Ｈ，ｍ），３．１５（１Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｍ），３．８３－３．７９（２Ｈ，ｍ），４．２７（１Ｈ，ｍ），６．４０－６．５５（２Ｈ，ｍ），６．９７（１Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｍ），１０．６４（１Ｈ，ｍ）.

（実施例３３４）　４－（２－ジメチルアミノエチル）－［１，４］ジアゼパン－１－カルボキシリック　アシド　｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９３（２Ｈ，ｍ），２．２４（６Ｈ，ｍ），２．４１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．６３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．７０（２Ｈ，ｍ），２．７７（２Ｈ，ｍ），３．５７（２Ｈ，ｍ），３．６２（２Ｈ，ｍ），３．７５（２Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．００－７．５３（８Ｈ，ｍ），７．７０（１Ｈ，ｍ），７．９０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．５３（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．４５（１Ｈ，ｂｒｓ）.

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例３３４－１）　４－（２－ジメチルアミノエチル）－［１，４］ジアゼパン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９３（２Ｈ，ｍ），２．２５（６Ｈ，ｓ），２．４１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．６３（２

H, t, J=7.2Hz), 2.69 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.74 (2H, brs), 6.44 (1H, dd, J=2.8, 8.4Hz), 6.49 (1H, d, J=2.8Hz), 6.52 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.01 (1H, m).

(実施例335) (3S)−3−ジメチルアミノメチルピペリジン−1−カルボキシリック アシド {4−[2−フルオロ−4−(3−フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン−2−イル} アミド

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.26 (1H, m), 1.36−1.56 (2H, m), 1.78 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.55 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.74 (2H, s), 4.05 (1H, m), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.15 (1H, m), 7.31 (3H, m), 7.42 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=2.0Hz), 7.87 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.56 (1H, brs), 9.72 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 565 $[M+H]^+$.

(製造例335−1) (3S)−3−ジメチルアミノメチルピペリジン−1−カルボキシリック アシド [4−(4−アミノ−2−フルオロフェノキシ) ピリジン−2−イル] アミド

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25−1.50 (3H, m), 1.76 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.53 (1H, m), 2.99 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.50−3.82 (3H, m), 4.01 (1H, m), 6.25−6.60 (3H, m), 6.93 (1H, m), 7.51 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=5.6

Ｈｚ)，９．５３（1Ｈ，ｂｒｓ）．

（実施例３３６）　（３Ｒ）－３－ジメチルアミノメチルピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　{４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル}アミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２７（1Ｈ，ｍ），１．３６－１．６０（2Ｈ，ｍ），１．７８（1Ｈ，ｍ），１．９５（2Ｈ，ｍ），２．２８（6Ｈ，ｓ），２．５５（1Ｈ，ｍ），２．９５（1Ｈ，ｍ），３．２４（1Ｈ，ｍ），３．７０（1Ｈ，ｍ），３．７４（2Ｈ，ｓ），４．０５（1Ｈ，ｍ），６．４８（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．１５（1Ｈ，ｍ），７．３２（3Ｈ，ｍ），７．４１（3Ｈ，ｍ），７．５４（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．８７（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１２．０Ｈｚ），８．０６（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．６１（1Ｈ，ｂｒｓ），９．７３（1Ｈ，ｂｒｓ），１２．４２（1Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（製造例３３６－１）　（３Ｒ）－３－ジメチルアミノメチルピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２８－２．０８（6Ｈ，ｍ），２．３２（6Ｈ，ｓ），２．５７（1Ｈ，ｍ），３．０８（1Ｈ，ｍ），３．３７（1Ｈ，ｍ），３．５９（1Ｈ，ｍ），３．７２（2Ｈ，ｍ），３．９１（1Ｈ，ｍ），６．３８－６．５８（4Ｈ，ｍ），６．９５（1Ｈ，ｍ），７．５２（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．０１（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）．

（実施例３３７）　４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－{３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド}フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３３（4Ｈ，ｍ

), 2. 40 (3H, s), 2. 98 (3H, m), 3. 51 (4H, m), 3. 57 (2H, m), 3. 71 (2H, s), 6. 55 (1H, m), 7. 12 (4H, m), 7. 20−7. 38 (3H, m), 7. 63 (1H, s), 7. 69 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 05 (1H, d, J=1. 6Hz), 8. 60 (1H, brs), 12. 27 (1H, s).

ESI−MS (m/z): 578 $[M+H]^+$.

(製造例337−1) 4−(1−メチルアゼチジン−3−イル) ピペラジン−1−カルボキシリック アシド [4−(4−ニトロフェノキシ) ピリジン−2−イル] アミド

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2. 32−2. 38 (7H, m), 2. 93 (3H, m), 3. 52 (6H, m), 6. 65 (1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 19 (2H, d, J=9. 2Hz), 7. 36 (1H, m), 7. 75 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 16 (1H, d, J=5. 6Hz), 8. 28 (2H, d, J=9. 2Hz).

ESI−MS (m/z): 413 $[M+H]^+$.

(製造例337−2) 4−(1−メチルアゼチジン−3−イル) ピペラジン−1−カルボキシリック アシド [4−(4−アミノフェノキシ) ピリジン−2−イル] アミド

ESI−MS (m/z): 383 $[M+H]^+$, 405 $[M+Na]^+$.

(実施例338) 4−(アゼチジン−1−イル) ピペリジン−1−カルボキシリック アシド [4−(4−{3−[2−(4−フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン−2−イル] アミド

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 24−1. 27 (2H, m), 1. 72 (2H, m), 2. 06 (2H, m), 2. 21 (1H, m), 3. 04 (2H, m), 3. 19 (4H, m), 3. 71 (2H, s), 3. 90 (2H, m), 6. 53 (1H, dd, J=2. 0, 6. 0Hz), 7. 08−7.

13 (4H, m), 7. 24−7. 31 (3H, m), 7. 63 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 68 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 04 (1H, d, J=6. 0Hz), 8. 62 (1H, brs), 12. 26 (1H, s).

ESI−MS (m/z): 563 [M+H]$^+$.

(製造例338−1) 4−(アゼチジン−1−イル) ピペリジン−1−カルボキシリック アシド [4−(4−ニトロフェノキシ) ピリジン−2−イル] アミド

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 31 (2H, m), 1. 72 (2H, m), 2. 07 (2H, m), 2. 22 (1H, m), 3. 06 (2H, m), 3. 19 (4H, m), 3. 89 (2H, m), 6. 64 (1H, dd, J=2. 0, 5. 6Hz), 7. 19 (2H, d, J=9. 2Hz), 7. 29 (1H, brs), 7. 74 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 15 (1H, d, J=5. 6Hz), 8. 28 (2H, d, J=9. 2Hz).

ESI−MS (m/z): 398 [M+H]$^+$.

(製造例338−2) 4−(アゼチジン−1−イル) ピペリジン−1−カルボキシリック アシド [4−(4−アミノフェノキシ) ピリジン−2−イル] アミド

ESI−MS (m/z): 368 [M+H]$^+$.

(実施例339) 4−(2−ピロリジン−1−イルエチル) ピペラジン−1−カルボキシリック アシド [6−(2−フルオロ−4−{3−[2−(4−フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリミジン−4−イル] アミド

^{1}H−NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1. 81 (4H, m), 2. 45−2. 67 (10H, m), 2. 68 (2H, m), 3. 55 (4H, t, J=4. 8Hz), 3. 71 (2H, s), 7. 00−7. 52 (7H, m), 7. 64 (1H, m), 7. 86 (1H, dd, J=2. 4, 11. 6Hz), 8. 33 (1H, brs), 8. 49 (1H, m), 12. 38 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 625 [M+H]$^+$.

（実施例３４０）　４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）ウレイド］フェノキシ｝－２－｛［４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－｛［４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（６６．２ｍｇ）のテトラヒドロフラン（４．０ｍｌ）溶液に２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（０．２５Ｍ，１．５ｍｌ）を室温にて加え、一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝９７：３）により精製し、表題化合物（４９．５ｍｇ、５５％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４０－１．９５（５Ｈ，ｍ），２．３２（３Ｈ，ｓ），２．４０－２．８０（８Ｈ，ｍ），２．８８（２Ｈ，ｍ），３．７５（２Ｈ，ｓ），４．０４－４．１５（２Ｈ，ｍ），６．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．１０－７．４５（８Ｈ，ｍ），７．５８－７．６５（２Ｈ，ｍ），７．６８（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１０．５７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３４１）　４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）ウレイド］フェノキシ｝－２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（８１１ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５０ｍｌ）溶液に２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（０．２５Ｍ，１７ｍｌ）を室温にて加え、５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を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、残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９７：３）により精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチル（８ｍｌ）とヘキサン（１６ｍｌ）を加えて結晶を懸濁させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物（６２９ｍｇ、６１％）を白色結晶として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５０－２．１０（６Ｈ，ｍ），２．２０－２．４０（４Ｈ，ｍ），２．５０－２．６０（４Ｈ，ｍ），２．９０－３．００（２Ｈ，ｍ），３．４５－３．５５（４Ｈ，ｍ），３．７５（２Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．１０－７．４５（８Ｈ，ｍ），７．５５－７．７０（３Ｈ，ｍ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１０．５７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３４２）　２－｛［４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－４－｛２－フルオロ－４－［３－（２－フェニルアセチル）ウレイド］フェノキシ｝ピリジン

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－｛［４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（６２．７ｍｇ）のテトラヒドロフラン（４．０ｍｌ）溶液に２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（０．２５Ｍ，１．６ｍｌ）を室温にて加え、一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル）により精製し、表題化合物（４８．０ｍｇ、５４％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．１０－１．２０（２Ｈ，ｍ），１．６５（１Ｈ，ｍ），１．７５－１．８５（２Ｈ，ｍ），２．１０－２．１５（２Ｈ，ｍ），２．２３（６Ｈ，ｓ），２．８０－２．９０（２Ｈ，ｍ），３．７５（２Ｈ，ｓ），４．００－４．１０（２Ｈ，ｍ），６．５２（１Ｈ，ｄ

d, J＝2．4, 5．6Hz), 7．10－7．45 (8H, m), 7．60－7．65 (2H, m), 8．03 (1H, brs), 8．30 (1H, d, J＝5．6Hz), 10．58 (1H, brs).

ESI－MS (m／z)：549 [M+H]$^{+}$.

(実施例343)　4－(2－フルオロ－4－{3－[2－(4－フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) －2－{[4－(1－メチルピペラジン－4－イル) ピペリジン－1－イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4－(4－アミノ－2－フルオロフェノキシ) －2－{[4－(1－メチルピペラジン－4－イル) ピペリジン－1－イル] カルボニルアミノ} ピリジン (71mg) のテトラヒドロフラン (2．0ml) 溶液に2－(4－フルオロフェニル) アセチル　イソシアネート－テトラヒドロフラン溶液 (0．25M, 1．65ml) を室温にて加え、3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji　Silysia　NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝97：3) により精製し、表題化合物 (7．1mg、7．1%) を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR　Spectrum　($CDCl_3$) δ (ppm)：1．40－1．95 (5H, m), 2．36 (3H, s), 2．40－2．80 (8H, m), 2．88 (2H, m), 3．73 (2H, s), 4．04－4．15 (2H, m), 6．52 (1H, dd, J＝2．4, 5．6Hz), 7．00－7．30 (7H, m), 7．57－7．62 (2H, m), 7．86 (1H, m), 8．03 (1H, d, J＝5．6Hz), 10．53 (1H, brs).

ESI－MS (m／z)：608 [M+H]$^{+}$.

(実施例344)　4－(4－{3－[2－(4－フルオロフェニル) アセチル] ウレイド} フェノキシ) －2－{[4－(1－メチルピペラジン－4－イル) ピペリジン－1－イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4－(4－アミノフェノキシ) －2－{[4－(1－メチルピペラジン－4－イル

）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（８６．９ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２．５ｍｌ）溶液に２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネート－テトラヒドロフラン溶液（０．２５Ｍ，２．１２ｍｌ）を室温にて加え、３日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝９７：３）により精製し、表題化合物（２２．５ｍｇ、１８％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４０－１．９５（５Ｈ，ｍ），２．３４（３Ｈ，ｓ），２．４０－２．８０（８Ｈ，ｍ），２．８８（２Ｈ，ｍ），３．７２（２Ｈ，ｓ），４．０５－４．１５（２Ｈ，ｍ），６．５１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．００－７．３５（７Ｈ，ｍ），７．５０－７．５４（２Ｈ，ｍ），７．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．７８（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１０．４３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３４５）　４－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）－２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（８１．２ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２．０ｍｌ）溶液に２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネート－テトラヒドロフラン溶液（０．２５Ｍ，１．９ｍｌ）を室温にて加え、３日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝９７：３～９５：５）により精製し、表題化合物（９．７ｍｇ、８．５％）を白色粉末として得た。

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_{3}$) δ (ppm): 1.50−2.10 (6H, m), 2.20−2.40 (4H, m), 2.50−2.60 (4H, m), 2.90−3.10 (2H, m), 3.45−3.55 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.00−7.30 (7H, m), 7.59−7.70 (2H, m), 7.77 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 10.53 (1H, brs).

ESI−MS (m/z): 608 [M+H]$^{+}$.

(実施例346) 4−(4−{3−[2−(4−フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)−2−{[4−(1−メチルピペリジン−4−イル)ピペラジン−1−イル]カルボニルアミノ}ピリジン

4−(4−アミノフェノキシ)−2−{[4−(1−メチルピペリジン−4−イル)ピペラジン−1−イル]カルボニルアミノ}ピリジン(834mg)のテトラヒドロフラン(45ml)溶液に2−(4−フルオロフェニル)アセチル イソシアネート−酢酸エチル溶液(0.25M, 15ml)を室温にて加え、3.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。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。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル〜酢酸エチル:メタノール=97:3)により精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチル(8ml)とヘキサン(16ml)を加えて結晶を懸濁させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物(546mg、49%)を白色結晶として得た。

^{1}H−NMR Spectrum (CDCl$_{3}$) δ (ppm): 1.50−2.02 (6H, m), 2.22−2.34 (4H, m), 2.54−2.62 (4H, m), 2.88−2.96 (2H, m), 3.44−3.54 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.00−7.30 (7H, m), 7.50−7.54 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=2

．４Ｈｚ），８．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．２７（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．４７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３４７）　２－｛［４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－４－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－｛［４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（６１．１ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２．０ｍｌ）溶液に２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネート－テトラヒドロフラン溶液（０．２５Ｍ，１．６ｍｌ）を室温にて加え、３日間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。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。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル）により精製し、表題化合物（１３．３ｍｇ、１５％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．１０－１．２５（２Ｈ，ｍ），１．６５（１Ｈ，ｍ），１．７５－１．９０（２Ｈ，ｍ），２．１０－２．３０（８Ｈ，ｍ），２．８０－２．９０（２Ｈ，ｍ），３．７２（２Ｈ，ｓ），４．００－４．１０（２Ｈ，ｍ），６．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．１０－７．３０（７Ｈ，ｍ），７．５９－７．６４（２Ｈ，ｍ），７．９５（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１０．５４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３４８）　２－｛［４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン

４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛［４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（６１．８ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２．０ｍｌ）溶液に２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネート－テトラヒドロフラン溶液（０．２５Ｍ，１．７ｍｌ）を室温にて加え、３日間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。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。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル）により精製し、表題化合物（３２．６ｍｇ、３６％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．１５－１．２５（２Ｈ，ｍ），１．６５（１Ｈ，ｍ），１．７０－１．８０（２Ｈ，ｍ），２．１０－２．３０（８Ｈ，ｍ），２．８０－２．９０（２Ｈ，ｍ），３．７２（２Ｈ，ｓ），４．００－４．１０（２Ｈ，ｍ），６．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．００－７．３０（７Ｈ，ｍ），７．５０－７．５４（２Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．９４（１Ｈ，ｍ），８．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１０．４４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３４９）　４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

窒素雰囲気下、６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イルアミン（２００ｍｇ）をテトラヒドロフラン（８ｍｌ）に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン（０．３３４ｍｌ）とクロロギ酸フェニル（０．３０１ｍｌ）を加えた。反応液を室温まで昇温させ１．５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（５０ｍｌ）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（５０ｍｌ）、水（５０ｍｌ）

、飽和食塩水（１００ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣にN，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍｌ）を加えた後、４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン　二塩酸塩（７７１ｍｇ）とトリエチルアミン（０．８９６ｍｌ）を加えて４時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（１００ｍｌ）と飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍｌ）で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（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。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（３５０ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。

４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（３５０ｍｇ）をテトラヒドロフラン（８ｍｌ）とメタノール（８ｍｌ）に溶解させ、１０％パラジウム炭素（１６２ｍｇ）を加えて水素雰囲気下６時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。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　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；酢酸エチル：メタノール＝９：１）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（２０１．４ｍｇ）を淡黄色泡状物として得た。

窒素雰囲気下、４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（１００ｍｇ）をエタノール（１ｍｌ）に溶解した後、（Ｓ）－（

＋）－１０－カンファースルホン酸（５６ｍｇ）を加え５分間攪拌した。反応液に０．２５Ｍ　２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネートートルエン溶液（１．４５ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（３０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）、水（２０ｍｌ）、飽和食塩水（２０ｍｌ）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：３）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（１．５ｍｌ）とヘキサン（２．０ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（３２．７ｍｇ）を淡黄色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．１０－１．４０（1Ｈ，ｍ），１．５０－１．７５（2Ｈ，ｍ），１．７８（4Ｈ，ｍ），１．８９（2Ｈ，ｍ），２．３５（2Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．４９（4Ｈ，ｍ），２．９２（2Ｈ，ｍ），３．７１（2Ｈ，ｓ），４．０９（2Ｈ，ｍ），７．００－７．４５（7Ｈ，ｍ），７．６４（1Ｈ，ｍ），７．８６（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ），８．３３（1Ｈ，ｍ），８．５３（1Ｈ，ｂｒｓ），１２．３８（1Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ：６１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３５０）　４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　｛６－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝アミド

窒素雰囲気下、４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（１００ｍｇ）をエタノール（１ｍｌ）に溶解した後、（Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（５６ｍｇ）を加え５分間攪拌した。反応液に

０．２５Ｍ　フェニルアセチル　イソチオシアネートートルエン溶液（１．４５ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（３０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）、水（２０ｍｌ）、飽和食塩水（２０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：３）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（１．５ｍｌ）とヘキサン（２．０ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（３７．６ｍｇ、２６．４％）を淡黄色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．１０－１．４０（1Ｈ，ｍ），１．４０－１．７２（2Ｈ，ｍ），１．７８（4Ｈ，ｍ），１．８９（2Ｈ，ｍ），２．３４（2Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．４８（4Ｈ，ｍ），２．９２（2Ｈ，ｍ），３．７４（2Ｈ，ｂｒｓ），４．０９（2Ｈ，ｍ），７．００－７．５３（8Ｈ，ｍ），７．６４（1Ｈ，ｍ），７．８６（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ），８．３３（1Ｈ，ｍ），８．４８（1Ｈ，ｂｒｓ），１２．４２（1Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３５１）　４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　｛６－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝アミド

４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（８１ｍｇ）をエタノール（１ｍｌ）に溶解した後、（Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（４４ｍｇ）を加え、５分間攪拌した。反応液に０．２５Ｍ２－フェニルアセチル　イソチオシアネートートルエン溶液（１．１４ｍｌ）を加

え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（３０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）、水（２０ｍｌ）、飽和食塩水（２０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：５～１：１０～酢酸エチル）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（１．５ｍｌ）とヘキサン（３．０ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（６１．１ｍｇ、５３．３％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２１－１．４０（1Ｈ，ｍ），１．５３（2Ｈ，ｍ），１．９３（2Ｈ，ｍ），２．３０（3Ｈ，ｓ），２．４７（4Ｈ，ｍ），２．６１（4Ｈ，ｍ），２．９５（2Ｈ，ｍ），３．７４（2Ｈ，ｓ），４．１２（2Ｈ，ｍ），７．１０－７．５０（8Ｈ，ｍ），７．６２（1Ｈ，ｓ），７．８６（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ），８．３３（1Ｈ，ｓ），８．４５（1Ｈ，ｂｒｓ），１２．４２（1Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３５２）　４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　｛６－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝アミド

４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（１１０ｍｇ）をエタノール（１ｍｌ）に溶解した後、（Ｓ）－（＋）－カンファースルホン酸（６０ｍｇ）を加え、５分間攪拌した。反応液に０．２５Ｍ　２－フェニルアセチル　イソチオシアネート－トルエン溶液（１．５４ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（３０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）

、水（２０ｍｌ）、飽和食塩水（２０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：５～１：１０～酢酸エチル）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（１．５ｍｌ）とヘキサン（３．０ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（２４．３ｍｇ、１５．６％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２１－１．３５（1Ｈ，ｍ），１．５０－１．７２（2Ｈ，ｍ），１．７８（2Ｈ，ｍ），１．９６（2Ｈ，ｍ），２．２７（3Ｈ，ｓ），２．６１（4Ｈ，ｍ），２．９２（2Ｈ，ｍ），３．５３（4Ｈ，ｍ），３．７４（2Ｈ，ｍ），７．１０－７．５０（8Ｈ，ｍ），７．６３（1Ｈ，ｓ），７．８６（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ），８．３３（1Ｈ，ｓ），８．４６（1Ｈ，ｂｒｓ），１２．４２（1Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３５３）　１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－３－｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝－１－メチルウレア

３－［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－［１－（２-ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレア（６１ｍｇ）のテトラヒドロフラン（３．０ｍｌ）溶液に、室温で、２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（０．２Ｍ、１．７０ｍｌ）を加え、室温で９．５時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ，溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮した。

残渣にジエチルエーテル（１ｍｌ）、ヘキサン（１ｍｌ）を加えた。析出した沈殿をろ取した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物（１７．８ｍｇ、２１％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６６（２Ｈ，ｍ），１．７９（２Ｈ，ｍ），２．１２（２Ｈ，ｍ），２．２８（６Ｈ，ｓ），２．４９（４Ｈ，ｍ），２．８８（３Ｈ，ｓ），３．０１（２Ｈ，ｍ），３．７６（２Ｈ，ｓ），４．１６（１Ｈ，ｍ），６．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，５．６Ｈｚ），７．１０－７．４４（８Ｈ，ｍ），７．６０－７．６５（２Ｈ，ｍ），７．７９（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１０．５７（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３５４）　１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－３－［４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－メチルウレア

３－［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレア（１５４ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍｌ）溶液に、室温で、２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネート－テトラヒドロフラン溶液（０．２５Ｍ、３．７３ｍｌ）を加え、室温で１０．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル（１．０ｍｌ）、ヘキサン（１．０ｍｌ）を加え、析出した沈殿をろ取した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物（２９．８ｍｇ、１３．５％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６６（２Ｈ，ｍ）．１．７９（２Ｈ，ｍ），２．１１（２Ｈ，ｍ），２．２７（６Ｈ，ｓ），２．４８

（4H, m), 2. 87 (3H, s), 3. 01 (2H, m), 3. 72 (2H, s), 4. 16 (1H, m), 6. 51 (1H, d, J=5. 6Hz), 7. 05−7. 11 (5H, m), 7. 29 (2H, m), 7. 53 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 66 (1H, s), 8. 03 (1H, d, J=5. 6Hz), 8. 33 (1H, brs), 10. 47 (1H, s).

ＥＳＩ−ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例３５５）　３−｛６−［２−フルオロ−４−（３−フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリミジン−４−イル｝−１−メチル−１−［１−（１−メチルアゼチジン−３−イル）ピペリジン−４−イル］ウレア

３−［６−（４−アミノ−２−フルオロフェノキシ）ピリミジン−４−イル］−１−メチル−１−［１−（１−メチルアゼチジン−３−イル）ピペリジン−４−イル］ウレア（６８．０ｍｇ）のエタノール（２．０ｍｌ）溶液に、（１Ｓ）−（＋）−１０−カンファースルホン酸（７０．２ｍｇ）を加え、室温で１０分間攪拌した。ここに、２−フェニルアセチル　イソチオシアネート−トルエン溶液（０．２５Ｍ、１．９１ｍｌ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアＮＨ、溶出液；酢酸エチル〜酢酸エチル：メタノール＝２５：１）で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル（２ｍｌ）を加え、析出した沈殿をろ取した。これをジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表記化合物（１２．９ｍｇ、１３．４％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.68-1.98 (6H, m), 2.40 (3H, s), 2.85 (2H, m), 2.92-3.00 (6H, m), 3.59 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.20 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.29-7.46 (7H, m), 7.67 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 8.34 (1H, s), 8.50 (1H, br), 12.43 (1H, s).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例３５５－１）　メチル－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］アミン

氷浴上で攪拌下、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシレート（２．４９ｇ）のテトラヒドロフラン（１００ｍｌ）溶液に水素化リチウムアルミニウム（９３０ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下氷浴上で１０分間、室温で１０分間攪拌した。反応液を窒素雰囲気下１．５時間加熱還流した。反応液を氷冷した。ここに水（０．９３ｍｌ）、５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍｌ）、水（４．６５ｍｌ）を順次加え、室温で２４時間攪拌した。不溶物をろ別し、これを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物（１．０７ｇ、８３．４％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.35 (2H, m), 1.82-1.90 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.71 (2H, m), 2.88 (3H, m), 3.52 (2H, m), 3.68 (1H, m).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：１８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例３５５－２）　３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］ウレア

６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イルアミン（２５０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）溶液にトリエチルアミン（０．３０７ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．２６４ｍｌ）を順次加え、室温で３０分間攪拌した。反応液を濃縮した。ここに、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍｌ）、メチル－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］アミン（１．０７ｇ）を加え、室温で３６時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を濃縮し、残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた粉末をヘキサン（５ｍｌ）に懸濁させた。これをろ取、通気乾燥し、黄色粉末として表記化合物（１９３ｍｇ、４２．０％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.68-1.83 (4H, m), 1.95 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.85-2.97 (8H, m), 3.53 (2H, m), 4.20 (1H, m), 7.34 (1H, brs), 7.42 (1H, m), 7.77 (1H, m), 8.08-8.14 (2H, m), 8.33 (1H, m).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

（製造例３５５－３）　３－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］ウレア

３－［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－１－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］ウレア（１９３ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１００ｍｌ）溶液に、２０％水酸化パラジウム炭素（５９０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で６．５時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を濃縮し、淡黄色固体として表記化合物（１３６ｍｇ、７５．４％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

（実施例３５６）　４－（３－ジメチルアミノアゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（３－ジメチルアミノアゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（６０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍｌ）溶液に、室温で、２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネート－テトラヒドロフラン溶液（０．２５Ｍ、１．７５ｍｌ）を加え、室温で０．５時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液（２０ｍｌ）を加え、室温で０．５時間攪拌した。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。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル（１ｍｌ）、ヘキサン（２ｍｌ）を加えてこれを懸濁させた。これをろ取した。これをジエチルエーテル：ヘキサン＝１：２で洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物（２３．２ｍｇ、２７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２７－１．３５（２Ｈ，ｍ），１．７３（２Ｈ，ｍ），２．１４（６Ｈ，ｓ），２．３１（１Ｈ，ｍ），２．９０（３Ｈ，ｍ），３．０４（２Ｈ，ｍ），３．５２（２Ｈ，ｍ），３．７２（２Ｈ，ｓ），３．８９（２Ｈ，ｍ），６．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，６．０Ｈｚ），７．０５－７．１２（４Ｈ，ｍ），７．２３（１Ｈ，ｍ），７．２９（２Ｈ，ｍ），７．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．４５（１Ｈ，ｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，６１２［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

（実施例３５７）　２－｛［４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン

４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛［４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（６７．８ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２．５ｍｌ）溶液に２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネート－テトラヒドロフラン溶液（０．２５Ｍ，２．２ｍｌ）を室温にて加え、２時間攪拌した。２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネート－テトラヒドロフラン溶液（０．２５Ｍ，１．５ｍｌ）を室温にて追加した。６時間後、２－（４

ーフルオロフェニル）アセチル　イソシアネートーテトラヒドロフラン溶液（０．２５M，１．８５ｍｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．３２２ｍｌ）を室温にて追加し、２日間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。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。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９７：３）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、残渣に酢酸エチル（１ｍｌ）を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物（１７．０ｍｇ、１７％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２０－１．３５（2Ｈ，ｍ），１．６０－１．７５（2Ｈ，ｍ），２．００－２．１０（2Ｈ，ｍ），２．１９（1Ｈ，ｍ），３．０３（2Ｈ，ｍ），３．１６－３．２０（4Ｈ，ｍ），３．７２（2Ｈ，ｓ），３．８５－３．９５（2Ｈ，ｍ），６．５０（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．００－７．３５（7Ｈ，ｍ），７．５０－７．５５（2Ｈ，ｍ），７．５９（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．０２（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．３３（1Ｈ，ｂｒｓ），１０．４７（1Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３５８）　２－｛［４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－４－｛４－［３－（２－フェニルアセチル）ウレイド］フェノキシ｝ピリジン

４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛［４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（７５．２ｍｇ）のテトラヒドロフラン（４．０ｍｌ）溶液に２－フェニルアセチル　イソシアネートーヘキサン溶液（０．２５M，１．８３ｍｌ）を室温にて加え、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。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。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９８：２）により精製し、表題化合物（４８．５ｍｇ、４６％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４０－１．９５（５Ｈ，ｍ），２．３２（３Ｈ，ｓ），２．４０－２．７５（８Ｈ，ｍ），２．８８（２Ｈ，ｍ），３．７５（２Ｈ，ｓ），４．０６－４．１６（２Ｈ，ｍ），６．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．００－７．１０（２Ｈ，ｍ），７．２１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．２５－７．４５（５Ｈ，ｍ），７．５０－７．５５（２Ｈ，ｍ），７．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．６７（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１０．４７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３５９）　２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－４－｛４－［３－（２－フェニルアセチル）ウレイド］フェノキシ｝ピリジン

４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（８０．７ｍｇ）のテトラヒドロフラン（４．０ｍｌ）溶液に２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（０．２５Ｍ，１．９６ｍｌ）を室温にて加え、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。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。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９５：５）により精製し、表題化合物（７３．７ｍｇ、６６％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５０－２．１０（６Ｈ，ｍ），２．２０－２．３６（４Ｈ，ｍ），２．５０－２．６０（４Ｈ，ｍ），２．９０－３．００（２Ｈ，ｍ），３．４４－３．５４（４Ｈ，ｍ），３．７５

(2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.17 (1H, brs), 7.26-7.45 (5H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=2.4Hz), 7.75 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz), 10.47 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 572 $[M+H]^+$.

(実施例360) 2-{[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}-4-{4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ}ピリジン

4-(4-アミノフェノキシ)-2-{[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ}ピリジン(60.6mg)のテトラヒドロフラン(4.0ml)溶液に2-フェニルアセチル イソシアネート-ヘキサン溶液(0.25M, 1.64ml)を室温にて加え、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。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。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル)により精製し、表題化合物(59.5mg、68%)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.10-1.25 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.87 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.00-4.10 (2H, m), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.21 (1H, brs), 7.25-7.45 (5H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=2.4Hz), 7.94 (1H, brs), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz), 10.49 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 531 $[M+H]^+$.

（実施例３６１）　２－｛[４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－イル]カルボニルアミノ｝－４－｛４－[３－（２－フェニルアセチル）ウレイド]フェノキシ｝ピリジン

４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛[４－（アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－イル]カルボニルアミノ｝ピリジン（６２．８ｍｇ）のテトラヒドロフラン（４．０ｍｌ）溶液に２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（０．２５Ｍ，１．７１ｍｌ）を室温にて加え、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。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。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９８：２）により精製し、表題化合物（５０．０ｍｇ、５５％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２０－１．４５（２Ｈ，ｍ），１．６５－１．７５（２Ｈ，ｍ），２．００－２．１０（２Ｈ，ｍ），２．２０（１Ｈ，ｍ），３．０３（２Ｈ，ｍ），３．１４－３．２４（４Ｈ，ｍ），３．７５（２Ｈ，ｓ），３．８５－３．９５（２Ｈ，ｍ），６．４９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．００－７．１０（２Ｈ，ｍ），７．１７（１Ｈ，ｂｒｓ），７．２５－７．４５（５Ｈ，ｍ），７．５０－７．５５（２Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．６９（１Ｈ，ｍ），８．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１０．４６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３６２）　２－｛[４－（２－ジメチルアミノエチル）ピペラジン－１－イル]カルボニルアミノ｝－４－（２－フルオロ－４－｛３－[２－（４－フルオロフェニル）アセチル]ウレイド｝フェノキシ）ピリジン

４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）－２－｛[４－（２－ジメチルアミノエチル）ピペラジン－１－イル]カルボニルアミノ｝ピリジン（８４．３ｍｇ）

のテトラヒドロフラン（２．５ｍｌ）溶液に２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネート－テトラヒドロフラン溶液（０．２５M，５．０２ｍｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．２１８ｍｌ）を室温にて加え、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。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。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９５：５）により精製し、表題化合物（３４．０ｍｇ、２８％）を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．２９（6H，ｓ），２．４０－２．５８（8H，m），３．４４－３．５４（4H，m），３．７３（2H，ｓ），６．５４（1H，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Hｚ），７．００－７．３５（7H，m），７．５９－７．６３（2H，m），８．００－８．１０（2H，m），１０．５６（1H，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－MS（m／ｚ）：６０４［M＋Ｎａ］$^{+}$．

（実施例３６３）　２－｛［４－（２－ジメチルアミノエチル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン

４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛［４－（２－ジメチルアミノエチル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（８６．７ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２．５ｍｌ）溶液に２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネート－テトラヒドロフラン溶液（０．２５M，５．４ｍｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．２３５ｍｌ）を室温にて加え、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。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。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９５：５）により精製し、表題化合物（３６．２ｍｇ、２９％）を

白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm)：2．30 (6H, s), 2．40－2．58 (8H, m), 3．44－3．54 (4H, m), 3．72 (2H, s), 6．52 (1H, dd, J＝2．4, 5．6Hz), 7．00－7．30 (7H, m), 7．50－7．55 (2H, m), 7．60 (1H, d, J＝2．4Hz), 7．91 (1H, m), 8．02 (1H, d, J＝5．6Hz), 10．44 (1H, brs).

ESI－MS (m／z)：586 [M+Na]$^+$.

（実施例364） 2－{[4－(2－ジメチルアミノエチル) ピペラジン－1－イル] カルボニルアミノ}－4－{2－フルオロ－4－[3－(2－フェニルアセチル) ウレイド] フェノキシ} ピリジン

4－(4－アミノ－2－フルオロフェノキシ) －2－{[4－(2－ジメチルアミノエチル) ピペラジン－1－イル] カルボニルアミノ} ピリジン (87．4mg) のテトラヒドロフラン (4．5ml) 溶液に2－フェニルアセチル イソシアネート－ヘキサン溶液 (0．25M, 2．2ml) を室温にて加え、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。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。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5) により精製し、表題化合物 (82mg、67%) を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum (CDCl$_3$) δ (ppm)：2．27 (6H, s), 2．40－2．54 (8H, m), 3．46－3．56 (4H, m), 3．75 (2H, s), 6．52 (1H, dd, J＝2．4, 5．6Hz), 7．00－7．45 (8H, m), 7．55－7．65 (2H, m), 7．87 (1H, brs), 8．03 (1H, d, J＝5．6Hz), 10．58 (1H, brs).

ESI－MS (m／z)：564 [M+H]$^+$.

（実施例３６５）　２－｛[４－（２－ジメチルアミノエチル）ピペラジン－１－イル] カルボニルアミノ｝－４－｛４－［３－（２－フェニルアセチル）ウレイド］フェノキシ｝ピリジン

４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛[４－（２－ジメチルアミノエチル）ピペラジン－１－イル] カルボニルアミノ｝ピリジン（９７．２ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５ｍｌ）溶液に２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（０．２５Ｍ，２．６ｍｌ）を室温にて加え、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。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。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９５：５）により精製し、表題化合物（１００ｍｇ、７２％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２８（６Ｈ，ｓ），２．４２－２．５６（８Ｈ，ｍ），３．４６－３．５４（４Ｈ，ｍ），３．７５（２Ｈ，ｓ），６．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．００－７．１０（２Ｈ，ｍ），７．１８（１Ｈ，ｂｒｓ），７．２５－７．４５（５Ｈ，ｍ），７．５０－７．５５（２Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．７７（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１０．４８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３６６）　２－｛[４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル] カルボニルアミノ｝－４－｛４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝ピリジン

４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛[４－（１－メチルピペラジン－４－イル）ピペリジン－１－イル] カルボニルアミノ｝ピリジン（１３０ｍｇ）と（＋）－１０－カンファースルホン酸（１３８ｍｇ）のエタノール（３．０ｍｌ）溶液に２

－フェニルアセチル　イソチオシアネートートルエン溶液（０．２５Ｍ，２．５ｍｌ）を室温にて加え、３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９８：２）により精製し、表題化合物（４８．５ｍｇ、２６％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．４０－２．００（５Ｈ，ｍ），２．３０（３Ｈ，ｓ），２．４０－２．９４（１０Ｈ，ｍ），３．７４（２Ｈ，ｓ），４．０５－４．１６（２Ｈ，ｍ），６．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．０９－７．１５（２Ｈ，ｍ），７．２２（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３０－７．４５（５Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．６９－７．７０（２Ｈ，ｍ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．４６（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３６７）　２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－４－｛４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝ピリジン

４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（１５３ｍｇ）と（＋）－１０－カンファースルホン酸（１６２ｍｇ）のエタノール（４．０ｍｌ）溶液に２－フェニルアセチル　イソチオシアネートートルエン溶液（０．２５Ｍ，２．９３ｍｌ）を室温にて加え、３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸

エチル：メタノール＝９８：２）により精製し、表題化合物（７１．８ｍｇ、３３％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５０－２．０５（６Ｈ，ｍ），２．２０－２．４０（４Ｈ，ｍ），２．５０－２．６５（４Ｈ，ｍ），２．８５－３．００（２Ｈ，ｍ），３．４４－３．５４（４Ｈ，ｍ），３．７５（２Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．０９－７．１５（２Ｈ，ｍ），７．１９（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３０－７．４６（５Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．６７－７．７０（２Ｈ，ｍ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．４５（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３６８）　２－｛［４－（２－ジメチルアミノエチル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－４－｛４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝ピリジン

４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛［４－（２－ジメチルアミノエチル）ピペラジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（１３７ｍｇ）と（＋）－１０－カンファースルホン酸（１５１ｍｇ）のエタノール（３．５ｍｌ）溶液に２－フェニルアセチル　イソチオシアネート－トルエン溶液（０．２５Ｍ，２．７３ｍｌ）を室温にて加え、３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９８：２）により精製し、表題化合物（８６．５ｍｇ、４５％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２７（６Ｈ，ｓ），２．４０－２．５６（８Ｈ，ｍ），３．４８－３．５６（４Ｈ，ｍ），３．７

4（2H，s），6．53（1H，dd，J＝2．4，5．6Hz），7．08－7．13（2H，m），7．19（1H，brs），7．30－7．46（5H，m），7．65（1H，d，J＝2．4Hz），7．66－7．70（2H，m），8．04（1H，d，J＝5．6Hz），8．48（1H，brs），12．30（1H，brs）．

ESI－MS（m／z）：562 $[M+H]^+$．

（実施例369）　2－{[4－（4－ヒドロキシピペリジン－1－イル）ピペリジン－1－イル]カルボニルアミノ}－4－{4－[3－（2－フェニルアセチル）チオウレイド]フェノキシ}ピリジン

4－（4－アミノフェノキシ）－2－{[4－（4－ヒドロキシピペリジン－1－イル）ピペリジン－1－イル]カルボニルアミノ}ピリジン（131mg）と（＋）－10－カンファースルホン酸（70mg）のエタノール（3．0ml）溶液に2－フェニルアセチル　イソチオシアネート－トルエン溶液（0．25M，2．54ml）を室温にて加え、2日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Fuji　Silysia　NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝97：3）により精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチル（1ml）－ヘキサン（3ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物（46．5mg、25％）を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR　Spectrum　（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．40－2．00（8H，m），2．25－2．45（2H，m），2．51（1H，m），2．75－2．95（4H，m），3．70（1H，m），3．74（2H，s），4．05－4．20（2H，m），6．53（1H，dd，J＝2．4，5．6Hz），7．09－7．13（2H，m），7．26－7．50（6H，m），7．64（1H

，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．６６－７．７１（２Ｈ，ｍ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．５１（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３７０）　４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

窒素雰囲気下、４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（１６０ｍｇ）をテトラヒドロフラン（７ｍｌ）に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン（０．２６８ｍｌ）とクロロギ酸フェニル（０．２４２ｍｌ）を加えた。反応液を室温まで昇温させ１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（５０ｍｌ）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（５０ｍｌ）、水（５０ｍｌ）、飽和食塩水（１００ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７ｍｌ）を加えた後、４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン　二塩酸塩（６１９ｍｇ）、トリエチルアミン（０．７１６ｍｌ）を加えて４時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（１００ｍｌ）と飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍｌ）で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（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。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（２９０ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。

窒素雰囲気下、４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシ

リック　アシド　［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（２９０ｍｇ）にテトラヒドロフラン（７ｍｌ）とメタノール（７ｍｌ）を加えた後、１０％パラジウム炭素（１３９ｍｇ）を加え、１０時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；酢酸エチル）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮することにより４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（２７０ｍｇ）を白色泡状物として得た。

窒素雰囲気下、４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（５０ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍｌ）に溶解した後、０．２５Ｍ　フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（１．４５ｍｌ）を加え６４．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（１００ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）で分配した。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）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル（３ｍｌ）とヘキサン（３ｍｌ）に懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（４９．６ｍｇ）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．１０－１．３５（２Ｈ，ｍ），１．５５－１．７５（１Ｈ，ｍ），１．７７（４Ｈ，ｍ），１．８４（２Ｈ，ｍ），２．３２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．４７（４Ｈ，ｍ），２．８６（２Ｈ，ｍ），３．７５（２Ｈ，ｓ），４．０６（２Ｈ，ｍ），６．５１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．０７－７．２０（２Ｈ，ｍ），７．２０

－７．５０（６Ｈ，ｍ），７．５７－７．６８（２Ｈ，ｍ），７．９４（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１０．５８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３７１）　４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　｛４－［４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

窒素雰囲気下、４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（１６０ｍｇ）をテトラヒドロフラン（７ｍｌ）に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン（０．２８９ｍｌ）とクロロギ酸フェニル（０．２６０ｍｌ）を加えた。反応液を室温まで昇温させ１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（５０ｍｌ）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（５０ｍｌ）、水（５０ｍｌ）、飽和食塩水（１００ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍｌ）を加えた。４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン　二塩酸塩（６６８ｍｇ）とトリエチルアミン（０．７７２ｍｌ）を加えて４時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（１００ｍｌ）と飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍｌ）で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（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。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（２９５ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。

窒素雰囲気下、４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（

２９５ｍｇ）をテトラヒドロフラン（７ｍｌ）とメタノール（７ｍｌ）に溶解させ、１０％パラジウム炭素（１４７ｍｇ）を加えて水素雰囲気下１０時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。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　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；酢酸エチル）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮することにより４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（２３３．７ｍｇ）を白色泡状物として得た。

窒素雰囲気下、４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（５０ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍｌ）に溶解した後、０．２５Ｍ　２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（１．４５ｍｌ）を加え６４．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（１００ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）で分配した。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）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（３ｍｌ）とヘキサン（３ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（４９．１ｍｇ）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．０８－１．３３（２Ｈ，ｍ），１．５５－１．７３（１Ｈ，ｍ），１．７７（４Ｈ，ｍ），１．８４（２Ｈ，ｍ），２．３１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．４６（４Ｈ，ｍ），２．８６（２Ｈ，ｍ），３．７５（２Ｈ，ｓ），４．０６（２Ｈ，ｍ），６．４９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．０Ｈｚ），７．００－７．１０（２Ｈ，ｍ），７．１６－７．４８（６Ｈ，ｍ），７．５２（２Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４

Ｈｚ），７．９９（1Ｈ，ｂｒｓ），８．０２（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１０．４９（1Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５５７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３７２）　１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－３－｛６－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝－１－メチルウレア

３－［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］－１－［1-（2-ジメチルアミノエチル）ピペリジン-4-イル］－１－メチルウレア（１１０ｍｇ）のエタノール（２．０ｍｌ）溶液に（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（１０１ｍｇ）を加え、室温で１５分間攪拌した。ここに２－フェニルアセチル　イソチオシアネート－トルエン溶液（０．２５Ｍ、３．０６ｍｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（３０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍｌ）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。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル：ヘキサン＝１：１を加え、これを懸濁させた。これをろ取、ジエチルエーテルでこれを洗浄し、淡黄色粉末として表記化合物（２５．３ｍｇ、１６．３％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.64-1.90 (4H, m), 2.15 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.52 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.05 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.19 (1H, m), 7.19-7.46 (8H, m), 7.68 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.0, 11.6 Hz), 8.34 (1H, s), 8.51 (1H, brs), 12.43 (1H, s).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３７３）　４－（３－ジメチルアミノアゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルア

セチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

４－（３－ジメチルアミノアゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（１５６ｍｇ）のエタノール（５．０ｍｌ）溶液に、（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（１５２ｍｇ）を加え、室温で１５分間攪拌した。ここに２－フェニルアセチル　イソチオシアネート－トルエン溶液（０．２５Ｍ、４．３７ｍｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（５０ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）を加えた。有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアＮＨ、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（５ｍｌ）、ヘキサン（５ｍｌ）を加え、析出した沈殿を懸濁させた。これをろ取、ヘキサンで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物（５６．６ｍｇ、２５．７％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.35 (4H, m), 1.72 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.27 (1H, m), 2.85 (3H, m), 3.05 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.88 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.18 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.30-7.46 (6H, m), 7.62 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.51 (1H, s), 12.43 (1H, s).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、６２８［Ｍ＋Ｎａ］$^+$.

（製造例３７３－１）　４－（３－ジメチルアミノアゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（１４０ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（７．０ｍｌ）に、室温でトリエチルアミン（０．１７２ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．１４１ｍｌ）を順次加え、窒素雰囲気

下室温で３０分間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣にN，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍｌ）、トリエチルアミン（０．９４０ｍｌ）、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　三塩酸塩（６５８ｍｇ）、水（０．０５０ｍｌ）を加え、室温で２日間攪拌した。反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）を加えて、室温で５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（１００ｍｌ）で抽出した。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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物（２５８ｍｇ、１００％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.35 (4H, m), 1.73 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.27 (1H, m), 2.83-2.89 (3H, m), 3.04 (2H, m), 3.87 (2H, m), 6.64 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.30 (1H, m), 7.43 (1H, brs), 7.69 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.08-8.16 (3H, m).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、４８１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$.

（製造例３７３－２）　４－（３－ジメチルアミノアゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（３－ジメチルアミノアゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（２５８ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５０ｍｌ）溶液に２０％水酸化パラジウム炭素（１９８ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で１２時間攪拌した。触媒をろ別し、これをテトラヒドロフラン：メタノール＝１：１で洗浄した。ろ液を濃縮し、黄色アモルファスとして表記化合物（２３６ｍｇ、９７．８％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、４５１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$.

（実施例３７４）　４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カ

ルボキシリック　アシド　{4－[4－(3－フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン－2－イル}アミド

4－(1－メチルアゼチジン－3－イル)ピペラジン－1－カルボキシリック　アシド　[4－(4－アミノフェノキシ)ピリジン－2－イル]アミド(130mg)のエタノール(6.0ml)－テトラヒドロフラン(6.0ml)溶液に、(1S)－(+)－10－カンファースルホン酸(150mg)を加え、室温で15分間攪拌した。ここに2－フェニルアセチル　イソチオシアネート－トルエン溶液(0.25M、4.08ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(50ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えた。有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシアNH、溶出液;酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(5ml)、ヘキサン(10ml)を加え、析出した沈殿を懸濁させた。これをろ取、ヘキサンで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物(44.3mg、23.3%)を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.32-2.38 (7H, m), 2.93 (3H, m), 3.50 (6H, m), 3.75 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23-7.46 (7H, m), 7.65-7.71 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 12.32 (1H, s).

ESI－MS(m/z):560 $[M+H]^+$.

(実施例375)　4－(3－ジメチルアミノアゼチジン－1－イル)ピペリジン－1－カルボキシリック　アシド　{4－[2－フルオロ－4－(3－フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン－2－イル}アミド

4－(3－ジメチルアミノアゼチジン－1－イル)ピペリジン－1－カルボキシリック　アシド　[4－(4－アミノ－2－フルオロフェノキシ)ピリジン－2－イル]アミド(78mg)のテトラヒドロフラン(6.0ml)溶液に、2－フェニ

ルアセチル　イソシアネートーヘキサン溶液（０．２５Ｍ、１．８２ｍｌ）を加え、室温で１１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアＮＨ、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝１００：７）で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル（２ｍｌ）、ヘキサン（２ｍｌ）を加え、析出した沈殿を懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物（３４．９ｍｇ、３３％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (4H, m), 1.72 (2H, m), 2.12 (6H, s), 2.26 (1H, m), 2.85 (3H, m), 3.04 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.87 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.25 (1H, brs), 7,30 (2H, m), 7.35-7.44 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (1H, dd, J=2.0, 12.0 Hz), 7.89 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.58 (1H, s).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、６１２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$.

（実施例３７６）　４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（１００ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍｌ）溶液に、２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネートー酢酸エチル溶液（０．２５Ｍ、２．６１ｍｌ）を加え、室温で４．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアＮＨ、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝１０

０：７）で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈殿を懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物（７０．４ｍｇ、４８．０％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.32 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.93 (3H, m), 3.50 (6H, m), 3.72 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.05-7.11 (4H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.59 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.58 (1H, m), 10.50 (1H, s).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

（実施例３７７）　４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（３７ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍｌ）溶液に、２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（０．２５Ｍ、０．８４９ｍｌ）を加え、室温で１１時間攪拌した。反応液に２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（０．２５Ｍ、０．３００ｍｌ）、テトラヒドロフラン（１０ｍｌ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアＮＨ、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル（２ｍｌ）、ヘキサン（２ｍｌ）を加え、を加え、析出した沈殿を懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物（１１．９ｍｇ、２３％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.32 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.98 (3H, m),

3.46-3.52 (6H, m), 3.76 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.10-7.14 (2H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.35-7.44 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J=2.0, 12.0 Hz), 7.88 (1H, brs), 8.03 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.58 (1H, s).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例３７７－１）　４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（７０．０ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（３．５ｍｌ）に、室温でトリエチルアミン（０．０８６２ｍｌ）、クロロギ酸フェニル（０．０７０５ｍｌ）を順次加え、窒素雰囲気下室温で３０分間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．５ｍｌ）、トリエチルアミン（０．４７０ｍｌ）、１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン　三塩酸塩（３２９ｍｇ）、水（０．０２５ｍｌ）を加え、室温で２日間攪拌した。反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）を加えて、室温で５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（１００ｍｌ）で抽出した。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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物（１２１ｍｇ、９２．６％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.32-2.37 (7H, m), 2.89-3.00 (3H, m), 3.48-3.52 (6H, m), 6.64 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.28-7.38 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.08-8.15 (3H, m).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、４５３［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$.

（製造例３７７－２）　４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピ

リジン－２－イル］アミド

４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（１２１ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５０ｍｌ）溶液に２０％水酸化パラジウム炭素（９１．３ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で１２時間攪拌した。触媒をろ別し、これをテトラヒドロフラン：メタノール＝１：１で洗浄した。ろ液を濃縮し、黄色アモルファスとして表記化合物（１１３ｍｇ、１００％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、４２３［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$.

（実施例３７８）　４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　｛４－［４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（１００ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍｌ）溶液に、２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（０．２５Ｍ、２．６１ｍｌ）を加え、室温で１１時間攪拌した。反応液に２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（０．２５Ｍ、１．００ｍｌ）、テトラヒドロフラン（１０ｍｌ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアＮＨ、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル（１０ｍｌ）を加え、析出した沈殿を懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物（６２．３ｍｇ、４３．９％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.32 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.94 (3H, m), 3.50 (6H, m), 3.75 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8 Hz),

7.22 (1H, brs), 7.31 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37-7.44 (3H, m), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.92 (1H, brs), 8.02 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.49 (1H, s).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例３７９）　１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－１－メチル－３－｛４－［４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝ウレア

３－［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレア（９６ｍｇ）のエタノール（５．０ｍｌ）溶液に、（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（１０３ｍｇ）を加え、室温で１５分間攪拌した。ここに２－フェニルアセチルイソチオシアネート－トルエン溶液（０．２５Ｍ、２．８０ｍｌ）を加え、室温で４時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（５０ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）を加えた。有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（５ｍｌ）、ヘキサン（２５ｍｌ）を加え、析出した沈殿をこれに懸濁させた。沈殿をろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表記化合物（５７．４ｍｇ、４２％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.46 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.17 (1H, m), 7.31 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.36-7.45 (3H, m), 7.69 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.52 (1H, brs), 12.30 (1H, s).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例３８０）　１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－１－メチル－３－｛４－［４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝ウレア

３－［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］－１－［１－（２－ジメチルアミノエチル）ピペリジン－４－イル］－１－メチルウレア（９６ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）溶液に、２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（０．２５Ｍ、２．３３ｍｌ）を加え、室温で２．５時間攪拌した。反応液に２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（０．２５Ｍ、０．８００ｍｌ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアＮＨ、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝１００：７）で精製した。目的物画分を濃縮した。これを減圧乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物（６４．５ｍｇ、４８％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.62-1.82 (4H, m), 2.10 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.45 (4H, m), 2.87 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.17 (1H, s), 7.30-7.43 (5H, m), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.21 (1H, brs), 10.51 (1H, s).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５７４［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

（実施例３８１）　４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（７６ｍｇ）のエタノール（２．０ｍｌ）溶液に、（１Ｓ）－（＋）－１０－カ

ンファースルホン酸（８３．９ｍｇ）を加え、室温で１５分間攪拌した。ここに２－フェニルアセチル　イソチオシアネート－トルエン溶液（０．２５Ｍ、２．２８ｍｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（５０ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）を加えた。有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアＮＨ、溶出液；酢酸エチル：メタノール＝２０：１）で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（５ｍｌ）を加え、析出した結晶を懸濁させた。これをろ取、ヘキサンで洗浄、通気乾燥し、無色結晶として表記化合物（３２．１ｍｇ、２９％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ ppm): 2.33 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.94 (3H, m), 3.45-3.52 (6H, m), 3.75 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.18 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.30-7.46 (6H, m), 7.63 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 12.0 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.50 (1H, brs), 12.44 (1H, s).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

（実施例３８２）　２－｛［４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝－４－｛４－［３－（２－フェニルアセチル）チオウレイド］フェノキシ｝ピリジン

４－（４－アミノフェノキシ）－２－｛［４－（ジメチルアミノメチル）ピペリジン－１－イル］カルボニルアミノ｝ピリジン（１０５．６ｍｇ）と（＋）－１０－カンファースルホン酸（６２ｍｇ）のエタノール（２．５ｍｌ）溶液に２－フェニルアセチル　イソチオシアネート－トルエン溶液（０．２５Ｍ，２．５ｍｌ）を室温にて加え、１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル：ヘプタン＝１：

１～４：１）により精製し、表題化合物（７０．２ｍｇ、４６％）を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Ｓｐｅｃｔｒｕｍ （$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．１０－１．２５（２Ｈ，ｍ），１．６９（１Ｈ，ｍ），１．７５－１．９０（２Ｈ，ｍ），２．１０－２．２０（２Ｈ，ｍ），２．２３（６Ｈ，ｓ），２．８０－２．９５（２Ｈ，ｍ），３．７４（２Ｈ，ｓ），４．００－４．１５（２Ｈ，ｍ），６．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．０８－７．１３（２Ｈ，ｍ），７．２０－７．５０（６Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．６７－７．７１（２Ｈ，ｍ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．４６（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

（実施例３８３）　４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（４０．０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１５ｍｌ）溶液に、２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネート－酢酸エチル溶液（０．２５Ｍ、１．６０ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、１５分間攪拌した。有機層を分取し、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２０：１～１０：１）で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテル（１ｍｌ）－ヘキサン（１ｍｌ）に懸濁させた。これをろ取、ジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物（１８．５ｍｇ、３１．９％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.32 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.98 (3H, m),

3.45-3.51 (4H, m), 3.58 (2H, m), 3.73 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.07-7.17 (4H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.58-7.66 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.56 (1H, brs), 10.61 (1H, s).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例３８４）　４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　{４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル}アミド

４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（６９ｍｇ）をテトラヒドロフラン（２ｍｌ）とメタノール（２ｍｌ）に溶解させ、１０％パラジウム炭素（３６ｍｇ）を加え、水素雰囲気下５時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物の４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（６４ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。

窒素雰囲気下、４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（３０ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍｌ）に溶解した後、０．２５Ｍ　２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（０．９０１ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（１００ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）で分配した。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）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９：１）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（１．５ｍｌ）とヘキサン（３ｍｌ）を加え

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（１４．０ｍｇ）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．０５－１．３５（２Ｈ，ｍ），１．５１（１Ｈ，ｍ），１．７５（２Ｈ，ｍ），２．０７（２Ｈ，ｍ），２．２９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．８４（２Ｈ，ｍ），３．１７（４Ｈ，ｍ），３．７５（２Ｈ，ｓ），４．０３（２Ｈ，ｍ），６．５１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，５．６Ｈｚ），７．０５－７．２０（２Ｈ，ｍ），７．２０－７．５０（６Ｈ，ｍ），７．５４－７．６９（２Ｈ，ｍ），７．９１（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１０．５８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（製造例３８４－１）　４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（６０ｍｇ）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（３ｍｌ）に溶解後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン（０．１０１ｍｌ）とクロロギ酸フェニル（０．０９０８ｍｌ）を加えた。反応液を室温に戻し、１．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）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（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍｌ）を加えた後、４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン　二塩酸塩（１９２ｍｇ）とトリエチルアミン（０．２３５ｍｌ）を加え８時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（１００ｍｌ）と飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍｌ）で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍｌ）、水（５０ｍｌ）、飽和食塩水（５０ｍｌ）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表記化合物（３４ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．０５－１．４８（２Ｈ，ｍ），１．４８－１．６５（１Ｈ，ｍ），１．７０－１．８５（２Ｈ，ｍ），２．０８（２Ｈ，ｍ），２．３０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），２．８６（２Ｈ，ｍ），３．１９（４Ｈ，ｍ），４．０４（２Ｈ，ｍ），６．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，５．６Ｈｚ），７．２２－７．４０（１Ｈ，ｍ），７．４９－７．５８（１Ｈ，ｍ），７．６８－７．７４（１Ｈ，ｍ），８．０６－８．１８（３Ｈ，ｍ）．

（実施例３８５）　４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　｛４－［４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（３３ｍｇ）をテトラヒドロフラン（１ｍｌ）とメタノール（１ｍｌ）に溶解させ、１０％パラジウム炭素（１７ｍｇ）を加え、水素雰囲気下５時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物の４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（３１ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。

窒素雰囲気下、４－（アゼチジン－1－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリックアシド　［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（３１ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍｌ）に溶解した後、０．２５Ｍ　２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（０．９８２ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（１００ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）で分配した。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）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９：１）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（１．５ｍｌ）とヘキサン（３ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（２８．０ｍｇ、６３．１％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．０８－１．３８（２Ｈ，ｍ），１．５２（１Ｈ，ｍ），１．７５（２Ｈ，ｍ），２．０７（２Ｈ，ｍ），２．２９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．８４（２Ｈ，ｍ），３．１８（４Ｈ，ｍ），３．７５（２Ｈ，ｓ），４．０５（２Ｈ，ｍ），６．４９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，６．０Ｈｚ），７．００－７．１０（２Ｈ，ｍ），７．１５－７．４８（６Ｈ，ｍ），７．４８－７．５８（２Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．９０（１Ｈ，ｂｒｓ），８．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１０．４８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（製造例３８５－１）　４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（６０ｍｇ）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（３ｍｌ）に溶解後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン（０．１０９ｍｌ）とクロロギ酸フェニル（０．０９７５ｍｌ）を加えた。反応液を室温に戻し、１．５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（５０ｍｌ）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（５０ｍｌ）、水（５０ｍｌ）、飽和食塩水（１００ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた

残渣にN，N－ジメチルホルムアミド（３ｍｌ）を加えた後、４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン　二塩酸塩（２０７ｍｇ）とトリエチルアミン（０．２５４ｍｌ）を加え７時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（１００ｍｌ）と飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍｌ）で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍｌ）、水（５０ｍｌ）、飽和食塩水（５０ｍｌ）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｆｕｊｉ　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：１～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物（７０．４ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．０８－１．２９（２Ｈ，ｍ），１．５３（１Ｈ，ｍ），１．７８（２Ｈ，ｍ），２．０７（２Ｈ，ｍ），２．３０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），２．８７（２Ｈ，ｍ），３．１８（４Ｈ，ｍ），４．０５（２Ｈ，ｍ），６．６４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，５．６Ｈｚ），７．１４－７．２２（２Ｈ，ｍ），７．２９（１Ｈ，ｍ），７．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．２７（２Ｈ，ｍ）．

（実施例３８６）　４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

窒素雰囲気下、４－（アゼチジン－1－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリックアシド　［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（３６．２ｍｇ）をN，N－ジメチルホルムアミド（１ｍｌ）に溶解した後、０．２５Ｍ　２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネート－酢酸エチル溶液（１．１４ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（１００ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）で分配した。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）で洗浄した後、

無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９：１）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（１．５ｍｌ）とヘキサン（３ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（２３．４ｍｇ、４４．０％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．０８－１．４０（２Ｈ，ｍ），１．４５－１．６２（１Ｈ，ｍ），１．６８－１．７８（２Ｈ，ｍ），２．１０（２Ｈ，ｍ），２．３０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），２．８９（２Ｈ，ｍ），３．１９（４Ｈ，ｍ），３．７３（２Ｈ，ｓ），３．９６－４．１２（２Ｈ，ｍ），６．５１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．０Ｈｚ），７．００－７．１８（４Ｈ，ｍ），７．２０－７．４８（３Ｈ，ｍ），７．４８－７．５６（２Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），８．１８（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．４７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３８７）　４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

窒素雰囲気下、４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリックアシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

（７１ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍｌ）に溶解した後、０．２５Ｍ　２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（２．０５ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（１００ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）で分配した。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）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム

で乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９：１）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（１．５ｍｌ）とヘキサン（３ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（６３．０ｍｇ、６４．０％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．００－２．１４（２Ｈ，ｍ），２．３５（２Ｈ，ｍ），２．４０－２．６２（６Ｈ，ｍ），３．２１（４Ｈ，ｍ），３．３０－３．６０（４Ｈ，ｍ），３．７５（２Ｈ，ｓ），６．４６－６．６０（１Ｈ，ｍ），７．００－７．２０（３Ｈ，ｍ），７．２０－７．５０（５Ｈ，ｍ），７．５２－７．７０（２Ｈ，ｍ），７．９５（１Ｈ，ｍ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１０．５９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（製造例３８７－１）（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

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（５

H, m).

(製造例３８７－２)　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

(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(２００ｍｌ)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）．

（製造例３８７－３）　１－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］－４－ベンジルピペラジン

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。反応液を室温まで放冷した後、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］$^{+}$.

（製造例３８７－４）　１－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン三塩酸塩

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］$^{+}$.

（製造例３８７－５）　４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－1－カルボキシリック　アシド　［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（６０ｍ

g）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（３ｍｌ）に溶解後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン（０．１０１ｍｌ）とクロロギ酸フェニル（０．０９０８ｍｌ）を加えた。反応液を室温に戻し、２５分間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）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（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣にN，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍｌ）を加えた後、１．０Ｍ　１－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン　三塩酸塩－メタノール溶液（０．８１９ｍｌ）とトリエチルアミン（０．３４３ｍｌ）を加え４時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ｍｌ）で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９：１）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表記化合物（１１４ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．００－２．１５（２Ｈ，ｍ），２．３０－２．４２（２Ｈ，ｍ），２．４３－２．６５（６Ｈ，ｍ），３．１３－３．２８（４Ｈ，ｍ），３．４０－３．５６（４Ｈ，ｍ），６．６４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ），７．０６－７．４２（２Ｈ，ｍ），７．６６－７．７５（１Ｈ，ｍ），８．０４－８．２０（３Ｈ，ｍ）．

（製造例３８７－６）　４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－1－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］

アミド（１１４ｍｇ）をテトラヒドロフラン（３ｍｌ）とメタノール（３ｍｌ）に溶解させ、１０％パラジウム炭素（５５ｍｇ）を加え、水素雰囲気下２２時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、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　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル：エタノール＝９：１）で精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗生成物の表題化合物（７１ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．０８（２Ｈ，ｍ），２．３５（２Ｈ，ｍ），２．３８－２．６２（６Ｈ，ｍ），３．２１（４Ｈ，ｍ），３．４０－３．５８（４Ｈ，ｍ），３．７４（２Ｈ，ｍ），６．３６－６．５９（３Ｈ，ｍ），６．９５（１Ｈ，ｍ），７．０６－７．４２（１Ｈ，ｍ），７．５０－７．６５（１Ｈ，ｍ），８．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）．

（実施例３８８）　４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　｛４－［４－（３－フェニルアセチルウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

窒素雰囲気下、４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリックアシド　［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（３６．３ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍｌ）に溶解した後、０．２５Ｍ　２－フェニルアセチル　イソシアネート－ヘキサン溶液（１．１ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（１００ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）で分配した。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）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９：１）により精製した後。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（３．０ｍｌ）とヘキサン（１．５ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（２８．６ｍｇ

、５６．０%）を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：２．００－２．１４（２H，m），２．３５（２H，m），２．４６（４H，m），２．５６（２H，m），３．２１（４H，m），３．３０－３．６０（４H，m），３．７５（２H，s），６．５０（１H，m），７．０６（２H，m），７．１５－７．５０（７H，m），７．５３（１H，m），７．６０（１H，m），７．９０－８．１０（２H，m），１０．４９（１H，brs）．

ESI－MS（m／z）：５５８［M+H］$^+$．

（製造例３８８－１）　４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－1－カルボキシリック　アシド　［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イルアミン（６０mg）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（３ml）に溶解後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン（０．１０９ml）とクロロギ酸フェニル（０．０９７５ml）を加えた。反応液を室温に戻し、３０分間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ml）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（３０ml）、水（３０ml）、飽和食塩水（３０ml）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣にN，N－ジメチルホルムアミド（３ml）を加えた後、１．０M　１－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン　三塩酸塩－メタノール溶液（０．８８４ml）とトリエチルアミン（０．２６１ml）を加え４時間攪拌した。酢酸エチル（５０ml）と飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ml）で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ml）、水（３０ml）、飽和食塩水（３０ml）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI SILYSIA NH，溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９：１）により精製した。目

的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表記化合物（１２２ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}H－NMR Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９５－２．１５（２Ｈ，ｍ），２．２７－２．７５（８Ｈ，ｍ），３．０５－３．３０（４Ｈ，ｍ），３．４０－３．６０（４Ｈ，ｍ），６．６４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．６，５．６Ｈｚ），７．００－７．４０（３Ｈ，ｍ），７．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），８．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．２０－８．３２（２Ｈ，ｍ）．

（製造例３８８－２）　４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－1－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－ニトロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（１２２ｍｇ）をテトラヒドロフラン（３ｍｌ）とメタノール（３ｍｌ）に溶解させた。１０％パラジウム炭素（６１ｍｇ）を加え、水素雰囲気下２２時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、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　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル：エタノール＝９：１）で精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗生成物の表題化合物（７０ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。

^{1}H－NMR Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０８（２Ｈ，ｍ），２．３５（２Ｈ，ｍ），２．４０－２．６２（６Ｈ，ｍ），３．２０（４Ｈ，ｍ），３．４０－３．５６（４Ｈ，ｍ），３．６５（２Ｈ，ｍ），６．４８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．６，５．６Ｈｚ），６．６６－６．７５（２Ｈ，ｍ），６．８５－６．９６（２Ｈ，ｍ），７．１７（１Ｈ，ｍ），７．５７（１Ｈ，ｍ），７．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）．

（実施例３８９）　４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル

）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

窒素雰囲気下、４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（３２．４ｍｇ）をN，N－ジメチルホルムアミド（１ｍｌ）に溶解した後、０．２５Ｍ　２－（４－フルオロフェニル）アセチル．イソシアネート－酢酸エチル溶液（０．９８ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（１００ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）で分配した。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）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝９：１）により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（１．５ｍｌ）とヘキサン（１．５ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（９．２ｍｇ、１９．６％）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ Ｓｐｅｃｔｒｕｍ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．００－２．１４（２Ｈ，ｍ），２．３２－２．４１（２Ｈ，ｍ），２．４２－２．５２（４Ｈ，ｍ），２．５２－２．６４（２Ｈ，ｍ），３．２２（４Ｈ，ｍ），３．３４－３．６０（４Ｈ，ｍ），３．７２（２Ｈ，ｓ），６．５１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０，５．６Ｈｚ），６．９５－７．１６（５Ｈ，ｍ），７．１６－７．４０（２Ｈ，ｍ），７．４５－７．５７（２Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｍ），１０．４５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

（実施例３９０）　４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］ウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

窒素雰囲気下、４－（ピロリジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシ

リック　アシド　［4－（4－アミノフェノキシ）ピリジン－2－イル］アミド（50mg）をN，N－ジメチルホルムアミド（1．5ml）に溶解した後、0．25M　2－（4－フルオロフェニル）アセチル　イソシアネート－酢酸エチル溶液（1．51ml）を加え、17時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（100ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50ml）で分配した。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）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（FUJI　SILYSIA　NH，溶出液；酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル（1．5ml）とヘキサン（1．5ml）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（45．7mg、63．1%）を白色粉末として得た。

^{1}H－NMR Spectrum（$CDCl_3$）δ（ppm）：1．08－1．35（2H，m），1．50－1．70（1H，m），1．77（4H，m），1．84（2H，m），2．32（2H，m），2．47（4H，m），2．86（2H，m），3．72（2H，s），4．06（2H，m），6．50（1H，dd，J＝1．6，5．6Hz），7．04－7．20（5H，m），7．20－7．38（2H，m），7．40－7．58（2H，m），7．61（1H，d，J＝1．6Hz），8．02（1H，d，J＝5．6Hz），8．21（1H，m），10．46（1H，brs）．

ESI－MS（m／z）：575 $[M+H]^+$．

（実施例391）　3－（6－{2－フルオロ－4－［3－（4－フルオロフェニル）アセチルチオウレイド］フェノキシ}ピリミジン－4－イル）－1－メチル－1－［1－（1－メチルアゼチジン－3－イル）ピペリジン－4－イル］ウレア

3－［6－（4－アミノ－2－フルオロフェノキシ）ピリミジン－4－イル］－1－メチル－1－［1－（1－メチルアゼチジン－3－イル）ピペリジン－4－イル

]ウレア（６８．０ｍｇ）のエタノール（２．０ｍｌ）溶液に、（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（７０．２ｍｇ）を加え、室温で１０分間攪拌した。ここに、２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネートートルエン溶液（０．２５Ｍ、１．９１ｍｌ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）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。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアＮＨ、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝２５：１）で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル（２ｍｌ）、ヘキサン（２ｍｌ）を加え、析出した沈殿をろ取した。これをジエチルエーテルで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表記化合物（１０．９ｍｇ、１１．０％）を得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.67-1.99 (6H, m), 2.50 (3H, s), 2.84 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.03 (3H, m), 3.67 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.20 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.26-7.30 (3H, m), 7.36 (1H, m), 7.67 (1H, s), 8.24 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 8.34 (1H, s), 8.50 (1H, br), 12.39 (1H, s).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

（実施例３９２）　４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

窒素雰囲気下、４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（１１１ｍｇ）をエタノール（３ｍｌ）に溶解した後、（Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（６５ｍｇ）を加え５分間攪拌した。反応液に０．２５Ｍ　２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネートートルエン溶液（１．６６ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）で分配した。有機層を飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：８～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（４ｍｌ）とヘキサン（４ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（８１．５ｍｇ）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm)：1.10-1.38 (2H, m), 1.40-1.75 (1H, m), 1.82 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.24 (4H, m), 3.71 (2H, s), 4.07 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.12-7.42 (5H, m), 7.63 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 8.33 (1H, s), 8.46 (1H, brs), 12.38 (1H, brs).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９６ $[M+H]^+$.

（製造例３９２－１）　４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

窒素雰囲気下、６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イルアミン（２００ｍｇ）をテトラヒドロフラン（８ｍｌ）に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン（０．３３５ｍｌ）とクロロギ酸フェニル（０．３００ｍｌ）を加えた。反応液を室温まで昇温させ３０分間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）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（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍｌ）を加えた後、４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン　二塩酸塩（６００ｍｇ）とトリエチルアミン（０．７８１ｍｌ）を加えて７時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（１００ｍｌ）と飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍｌ）で分配した。分取した

有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（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。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：８～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物（３４０ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例３９２－２）　４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（３４０ｍｇ）をテトラヒドロフラン（８ｍｌ）とメタノール（８ｍｌ）に溶解させ、１０％パラジウム炭素（１７０ｍｇ）を加えて水素雰囲気下１３時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより表題化合物（２２１ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.05-1.40 (2H, m), 1.45-1.70 (1H, m), 1.70-1.95 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.59 (2H, d, J=6.4 Hz), 2.89 (2H, m), 3.20 (4H, m), 3.60-3.85 (2H, m), 4.06 (2H, m), 6.44 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.8, 11.6 Hz), 6.97 (1H, m), 7.31 (1H, brs), 7.55 (1H, m), 8.36 (1H, m).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（実施例３９３）　４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　｛６－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリミジン－４－イル｝アミド

窒素雰囲気下、４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４

ーイル］アミド（１１０ｍｇ）をエタノール（３ｍｌ）に溶解した後、（Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（６４ｍｇ）を加え５分間攪拌した。反応液に０．２５Ｍ　フェニルアセチル　イソチオシアネートートルエン溶液（１．６５ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：８～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（４ｍｌ）とヘキサン（４ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（７６．１ｍｇ）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.10-1.40 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.81 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.24 (4H, m), 3.74 (2H, s), 4.07 (2H, m), 7.10-7.50 (8H, m), 7.63 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 8.33 (1H, s), 8.44 (1H, brs), 12.42 (1H, brs).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

（実施例３９４）　４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

窒素雰囲気下、４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（１４３ｍｇ）をエタノール（４ｍｌ）に溶解した後、（Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（１３１ｍｇ）を加え５分間攪拌した。反応液に０．２５Ｍ　２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネートートルエン溶液（２．２５ｍｌ）を加え１時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：８～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（４ｍｌ）とヘキサン（４ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（７４．０ｍｇ，３４．２％）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.05-1.35 (2H, m), 1.40-1.70 (1H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.23 (4H, m), 3.71 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.00-7.16 (4H, m), 7.18 (1H, m), 7.19-7.40 (2H, m), 7.55-7.75 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.50 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５７７ $[M+H]^+$.

（実施例３９５）　４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

窒素雰囲気下、４－（アゼチジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（１２７ｍｇ）をエタノール（３ｍｌ）に溶解した後、（Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（１４８ｍｇ）を加え５分間攪拌した。反応液に０．２５Ｍ　フェニルアセチル　イソチオシアネート－トルエン溶液（１．９１ｍｌ）を加え１２時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：８～酢酸エチル～酢酸エチル：エタノール＝９５：５）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（３ｍｌ）とヘキサン（３ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（１０４．１ｍｇ、５６．８％）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.08-1.45 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.76 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.22 (4H, m), 3.74 (2H, s), 4.04 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10-7.50 (8H, m), 7.63 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.52 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

（実施例３９６）　４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

窒素雰囲気下、４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（３１ｍｇ）をエタノール（１ｍｌ）に溶解した後、（Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（４７ｍｇ）を加え５分間攪拌した。反応液に０．２５Ｍ　２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート－トルエン溶液（０．４４８ｍｌ）を加え１５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：８～酢酸エチル～酢酸エチル：エタノ

ール＝９５：５）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣をＬＣ－ＭＳにて精製した。精製後のフラクションを濃縮した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）と酢酸エチル（５０ｍｌ）で分配した。有機層を飽和食塩水（３０ｍｌ）で洗浄後、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、表題化合物（０．９ｍｇ）を無色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：６１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例３９６－１）　４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

窒素雰囲気下、６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イルアミン（６０ｍｇ）をテトラヒドロフラン（３ｍｌ）に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン（０．１００ｍｌ）とクロロギ酸フェニル（０．０９０３ｍｌ）を加えた。反応液を室温まで昇温させ２０分間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）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（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍｌ）を加えた後、１－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン　三塩酸塩（２１４ｍｇ）とトリエチルアミン（０．２３４ｍｌ）を加えて６時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ｍｌ）で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　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：メタノール＝９：１）により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物（１１０ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

（製造例３９６－２）　４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド

４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［６－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）ピリミジン－４－イル］アミド（１１０ｍｇ）をテトラヒドロフラン（３ｍｌ）とメタノール（３ｍｌ）に溶解させ、１０％パラジウム炭素（５３ｍｇ）を加え、水素雰囲気下１６．５時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、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　Ｓｉｌｙｓｉａ　ＮＨ、溶出液；酢酸エチル：エタノール＝９５：５～９０：１０）で精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物（３２．４ｍｇ）を黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.14 (2H, m), 2.43 (2H, m), 2.51 (4H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 3.32 (4H, m), 3.53 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.45 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 6.90-7.02 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.55 (1H, m), 8.36 (1H, m).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３８［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$.

（実施例３９７）　４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　｛４－［２－フルオロ－４－（３－フェニルアセチルチオウレイド）フェノキシ］ピリジン－２－イル｝アミド

窒素雰囲気下、４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノ－２－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（６０ｍｇ）をエタノール（１．５ｍｌ）に溶解した後、（Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（１０１ｍｇ）を加え５分間攪拌した。反応液に０．２５Ｍ　フェニルアセチル　イソチオシアネート－トルエン溶液

（０．８７ｍｌ）を加え１３時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：８～酢酸エチル～酢酸エチル：エタノール＝９５：５）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（２ｍｌ）とヘキサン（２ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（３７．２ｍｇ、４３．４％）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.14 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.48 (4H, m), 2.62 (2H, m), 3.31 (4H, m), 3.50 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10-7.50 (8H, m), 7.62 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.48 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９２ $[M+H]^+$.

（実施例３９８）　４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－｛３－［２－（４－フルオロフェニル）アセチル］チオウレイド｝フェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド

窒素雰囲気下、４－［２－（アゼチジン－１－イル）エチル］ピペラジン－１－カルボキシリック　アシド　［４－（４－アミノフェノキシ）ピリジン－２－イル］アミド（６３ｍｇ）をエタノール（１．５ｍｌ）に溶解した後、（Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸（１１１ｍｇ）を加え５分間攪拌した。反応液に０．２５Ｍ　２－（４－フルオロフェニル）アセチル　イソチオシアネート－トルエン溶液（０．９５４ｍｌ）を加え１３．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍｌ）、水（３０ｍｌ）、飽和食塩水（３０ｍｌ）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＦＵＪＩ　ＳＩＬＹＳＩＡ　ＮＨ，溶出液；ヘプタン：酢酸エチル＝１：８～酢酸エチル～酢酸エチル：エタノール＝９５：５）により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（２ｍｌ）とヘキサン（２ｍｌ）を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物（３４．１ｍｇ，３６．２％）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.15 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.48 (4H, m), 2.63 (2H, m), 3.33 (4H, m), 3.50 (4H, m), 3.71 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.05-7.15 (4H, m), 7.19 (1H, brs), 7.23-7.40 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.52 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[薬理試験例]

本発明に係る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）

ＨＧＦ（Ｈｅｐａｔｏｃｙｔｅ　ｇｒｏｗｔｈ　ｆａｃｔｏｒ、肝細胞増殖因子）

ＨＢＳＳ（Ｈａｎｋ’Ｓ　Ｂａｌａｎｃｅｄ　Ｓａｌｔ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ、ハンクス平衡塩）

ＭＴＴ（3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide;Thiazolyl blue）

ＥＧＭ－２（Ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ　Ｃｅｌｌ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｍｅｄｉｕｍ－２）

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 frugiperda*9（Sf9））にトランスフェクトし、HGFR組み換えバキュロウイルス溶液を調製した（組み換えバキュロウイルスの調製は、標準テキスト（Bac－to－Bac Baculovirus Expression System（GIBCO BRL社）に見出される）。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。

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（3×10^8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Bu

ffer 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。

3．HGFRチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用の測定

96ウェル丸底プレート（NUNC社より購入、製品番号163320）の各ウェルに、10μlのキナーゼ反応液（200mM Hepes（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。

表１

実施例番号	ＩＣ５０（μＭ）	実施例番号	ＩＣ５０（μＭ）	実施例番号	ＩＣ５０（μＭ）
3	0.071	85	0.096	290	0.13
4	0.03	86	0.055	301	0.028
6	0.06	89	0.038	309	0.054
7	0.018	92	0.078	311	0.048
8	0.083	93	0.093	312	0.048
9	0.053	100	0.2	314	0.031
11	0.088	170	0.066	322	0.043
13	0.11	172	0.064	326	0.13
15	<0.03	174	0.074	327	0.075
16	0.056	178	0.063	329	0.064
17	0.064	179	0.025	330	0.05
22	0.11	180	0.038	331	0.084
24	0.054	181	0.041	334	0.12
28	0.075	182	0.07	335	0.11
38	0.026	183	0.16	337	0.15
39	0.05	184	0.13	339	0.13
43	0.083	185	0.047	340	0.077
44	0.045	188	0.13	341	0.1
45	0.091	189	0.11	342	0.059
46	0.045	190	0.06	343	0.12
47	0.1	191	0.057	344	0.11
48	0.056	192	0.04	345	0.12
49	0.21	193	0.052	346	0.1
50	0.19	194	0.062	347	0.062
51	0.018	195	0.057	349	0.087
52	0.073	196	0.057	353	0.18
54	0.043	201	0.05	354	0.16
56	0.056	208	0.05	362	0.13
57	0.048	209	0.065	364	0.097
59	0.1	219	0.042	373	0.077
60	0.049	221	0.17	376	0.065
61	<0.03	223	0.058	377	0.068
64	0.059	224	0.088	381	0.083
65	0.087	225	0.079	383	0.094
67	0.067	245	0.081	387	0.12
71	0.025	246	0.079	389	0.13
74	0.033	250	0.068	390	0.12
75	0.054	254	0.083	391	0.083
76	0.1	258	0.1	392	0.055
77	0.013	261	0.1	393	0.056
78	0.13	281	0.028	394	0.045
82	0.066	285	0.051	395	0.047
83	0.082	288	0.016	397	0.055
84	0.012	289	0.067	398	0.047

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、Ｈｉｓ

６－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。

<u>薬理試験例２：ヒト胃癌細胞（ＭＫＮ－４５）に対する増殖阻害作用</u>

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。

表２

実施例番号	ＩＣ５０（μＭ）	実施例番号	ＩＣ５０（μＭ）
3	0.04	45	0.14
9	0.033	48	0.057
11	0.18	50	0.16
13	0.023	52	0.063
15	0.048	56	0.14
17	0.57	77	0.11
22	0.033	82	0.12
24	0.18	85	0.63
28	0.0058	89	0.086
43	0.035	92	0.57
44	0.064		

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）、150mM 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。

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。

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）、13

7mM 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。

表3

実施例番号	IC50（μM）	実施例番号	IC50（μM）
3	0.02	45	0.35
9	0.02	48	0.26
11	0.043	50	0.28
13	0.0068	52	0.34
15	0.013	56	0.13
17	0.12	77	0.11
22	<0.03	82	0.088
24	0.069	85	0.59
28	0.019	89	0.049
43	0.059	92	0.54
44	0.35		

薬理試験例4：ヒト膵癌細胞（SUIT−2）に対する遊走阻害作用

ヒト膵癌細胞（ＳＵＩＴ－２）を１％ＦＢＳを含むＲＰＭＩ１６４０培地（Ｓｉｇｍａ社より購入）に懸濁し、細胞懸濁液（８×１０^{5}個／ｍｌ）を調製した。Ｔｒａｎｓｗｅｌｌ（ＣＯＳＴＡＲ社より購入、製造番号３４２２）の下層に６００μｌの１％ＦＢＳを含むＲＰＭＩ１６４０培地を加えた。その上層に上述した５０μｌの細胞懸濁液および２５μｌの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）を加えて５％CO_2インキュベーター中（３７℃）で１時間培養した。培養後、各Ｔｒａｎｓｗｅｌｌの上層に１％ＦＢＳを含むＲＰＭＩ１６４０培地で２８０ｎｇ／ｍｌに希釈したヒト組換え型肝細胞増殖因子（ＨＧＦ、和光純薬工業より購入、製品番号２２９４９）を２５μｌ加えて、５％CO_2インキュベーター中（３７℃）で２４時間培養した。下層の各ウェルに接着した細胞数を位相差顕微鏡（２００倍率）で５視野計測し、その接着細胞数の平均を算出した。被検物質を加えずＨＧＦを加えたウェルの接着細胞数の平均を１００％の細胞遊走活性、被検物質およびＨＧＦを加えていないウェルの接着細胞数の平均を０％の細胞遊走活性として各ウェルの細胞遊走活性率（％）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細胞遊走活性率（％）を求め、被検物質の細胞遊走活性を５０％阻害するのに必要な被検物質の濃度（IC_{50}）を求め、表４に示した。

表４

実施例番号	ＩＣ５０（μＭ）
3	0.05
13	0.0032
56	0.038

薬理試験例５：ヒト胃癌細胞（ＭＫＮ－４５）に対する腫瘍増殖阻害作用

ヒト胃癌細胞（ＭＫＮ－４５）を、ＨＢＳＳ（ＧＩＢＣＯ　ＢＲＬ社より購入）に懸濁した。その細胞懸濁液（５×１０^{7}個／ｍｌ）を７週齢の雌ＢＡＬＢ／ｃ（ｎｕ／ｎｕ）マウスの右脇腹皮下部に０．１ｍｌの容量で移植した。マウスのＭＫＮ－４５細胞移植部の腫瘍体積が１００－２００mm^3になった時点で、各群の腫

瘍体積の平均が均一になるようにマウスの群分けを行い、０．５％メチルセルロース、塩酸―ブドウ糖混合溶液（０．１Ｎ塩酸：５％ブドウ糖溶液＝１：９）、またはジメチルスルホキシド―Ｔｗｅｅｎ―ブドウ糖混合溶液（ジメチルスルホキシド：Ｔｗｅｅｎ８０：５％ブドウ糖溶液（被験物質と等モルの塩酸を含んでいる）＝７：１３：８０）に懸濁した被験物質を１日２回連日マウスに経口投与した。被験物質の投与を開始してから５日目に腫瘍体積を測定した。腫瘍体積はノギスで腫瘍の長径と短径を計測し、１／２×（長径×短径×短径）で計算した。なお、コントロール群（溶媒投与群）は１群１０匹、被験物質投与群は１群５匹で行った。コントロール群の腫瘍体積に対する被験物質投与群の腫瘍体積の割合を被験物質の腫瘍増殖率（％）とし、表５に示した。

表５

実施例番号	投与量（ｍｇ／ｋｇ／回）	腫瘍増殖率（％）
3	30	69
3	100	37
13	10	68
13	30	47
13	100	26

薬理試験例６：肝細胞増殖因子刺激による血管内皮細胞のｓａｎｄｗｉｃｈ　ｔｕｂｅ　ｆｏｒｍａｔｉｏｎ（管腔形成）に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）は報告されている方法（新生化学実験講座“細胞培養技術”、ｐ．１９７－２０２）に従って単離し、５％CO_2インキュベーター中（３７℃）においてＥＧＭ－２培地（クロネティクス社より購入）を用い、コンフルエントになるまで培養した。

Ｃｏｌｌａｇｅｎ：５ｘＲＰＭＩ１６４０：再構成用緩衝液（以上、新田ゼラチンより購入）の７：２：１の氷冷混合液を、２４ウェルプレートの各ウェルに０．４ｍｌ加えた。それを５％CO_2インキュベーター中（３７℃）で４０分間インキュベーションしてゲル化させた後、各ウェルに１０ｎｇ／ｍｌ　ＥＧＦを加えた内皮細胞培養用無血清培地（ＳＦＭ、ＧＩＢＣＯ　ＲＢＬ社より購入）で希釈したＨ

ＵＶＥＣの細胞懸濁液を１ｍｌ（細胞数は使用するＨＵＶＥＣのロットによって多少異なるが、１～１．２×１０^{5}個の細胞を用いた）加え、５％CO_2インキュベーター中（３７℃）で一晩培養した。各ウェルの上清を取り除き、そこにｃｏｌｌａｇｅｎ：５ｘＲＰＭＩ１６４０：再構成用緩衝液（以上、新田ゼラチン社より購入）の７：２：１の氷冷混合液を０．４ｍｌずつ重層し、５％CO_2インキュベーター中（３７℃）で４時間インキュベーションして各ウェルをゲル化させた。上層に血管新生因子である３０ｎｇ／ｍｌ　ＨＧＦ（Ｒ＆Ｄ社より購入）と希釈した被検物質を含むＳＦＭの溶液を１．５ｍｌ加え、５％CO_2インキュベーター中（３７℃）で培養した。被検物質添加後４日目に各ウェルの上清を取り除き、そこにＰＢＳに溶解した３．３ｍｇ／ｍｌ　ＭＴＴ（Ｓｉｇｍａ社より購入）溶液を０．４ｍｌ加えて、５％CO_2インキュベーター中（３７℃）で約２時間培養した。各ウェルのｃｏｌｌａｇｅｎゲル内に形成された管腔（ｔｕｂｅ）をＭＴＴにより染色し、その管腔像をコンピューター（マッキントッシュ）に取り込み、管腔の全長を画像解析ソフト「血管新生定量ソフトウェア」（クラボウ社より購入）により求めた。被検物質を加えていないウェル内に形成された管腔の全長に対する、被検物質を加えたウェル内に形成された管腔の全長の比を％表示で求め、この比の値から各被検物質が管腔の形成を５０％阻害するのに必要な濃度（IC_{50}）を求め、表６に示した。

表６

実施例番号	ＩＣ５０（μＭ）
13	0.13

薬理試験例７：肝細胞増殖因子刺激による血管内皮細胞増殖に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）は報告されている方法（新生化学実験講座“細胞培養技術”、ｐ．１９７－２０２）に従って単離し、５％CO_2インキュベーター中（３７℃）においてＥＧＭ－２培地（クロネティクス社より購入）を用い、コンフルエントになるまで培養した。

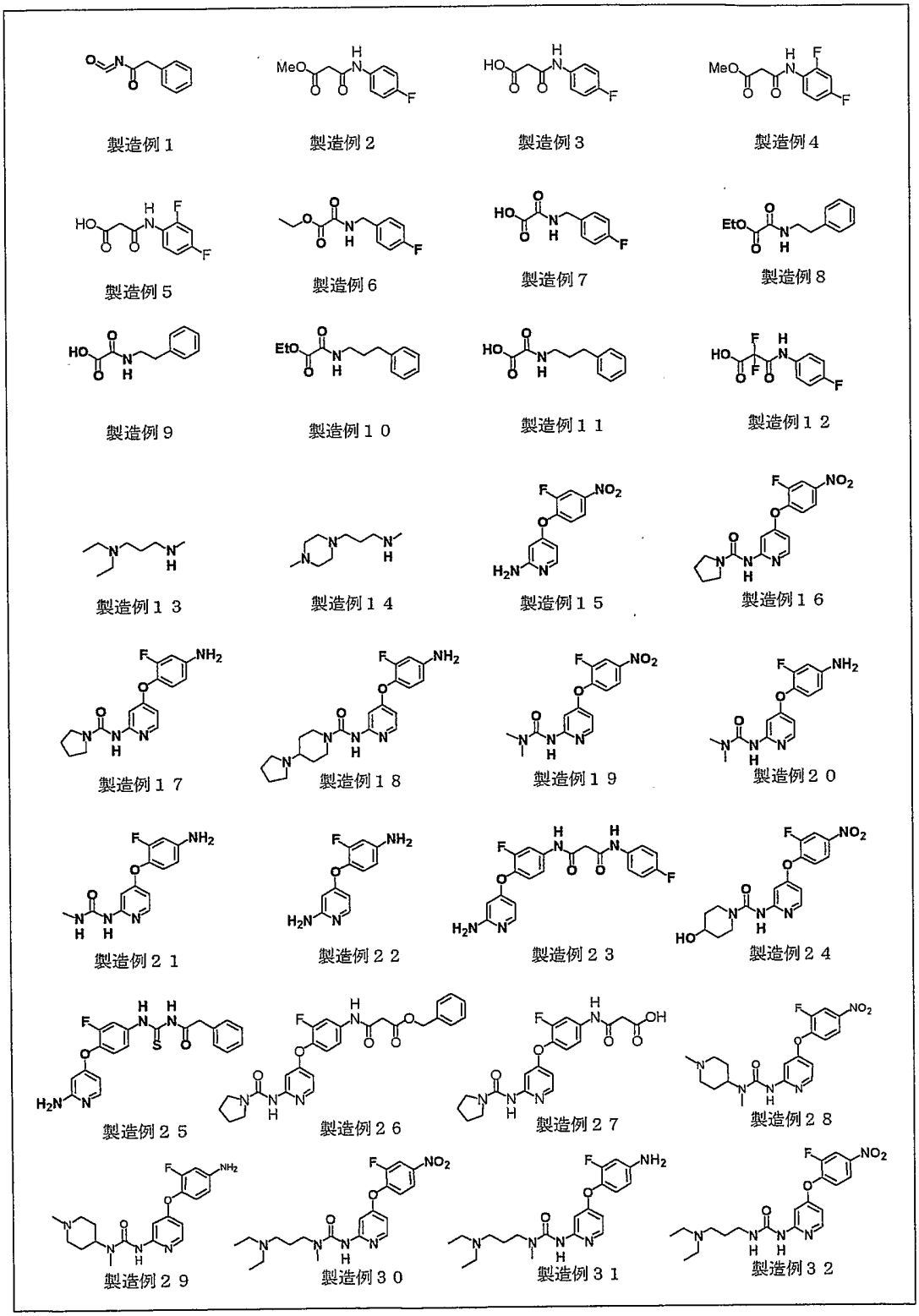
ＨＵＶＥＣを、２％ＦＢＳを含む内皮細胞培養用無血清培地（ＳＦＭ、ギブコ社より購入）に懸濁した。その細胞懸濁液（２×１０^{4}個／ｍｌ）を細胞培養用９６ウェルプレート（ＮＵＮＣ社より購入、製品番号１６７００８）に０．１ｍｌ／ｗｅｌｌ加え、５％CO_2インキュベーター中（３７℃）で一晩培養した。培養後、各ウェルに５０μｌの２％ＦＢＳを含む内皮細胞培養用無血清培地で希釈した被検物質および５０μｌの２％ＦＢＳを含む内皮細胞培養用無血清培地で１２０ｎｇ／ｍｌに希釈したＨＧＦ（Ｒ＆Ｄ社より購入）を加えて、５％CO_2インキュベーター中（３７℃）で培養した。被検物質添加後３日目に１０μｌのＣｅｌｌ Ｃｏｕｎｔｉｎｇ Ｋｉｔ－８（ＤＯＪＩＮＤＯ社より購入、製品番号３４３－０７６２３）を１０μｌ各ウェルに加え、そのプレートを５％CO_2インキュベーター中（３７℃）で約２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、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。被検物質を加えずにＨＧＦを加えたウェルの吸光度を１００％の細胞増殖活性、被検物質およびＨＧＦを加えていないウェルの吸光度を０％の細胞増殖活性として、各ウェルの細胞増殖活性率（％）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細胞増殖活性率（％）を求め、被検物質の細胞増殖活性を５０％阻害するのに必要な被検物質の濃度（IC_{50}）を求め、表７に示した。

表７

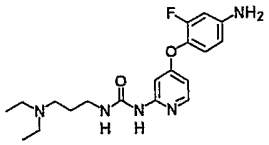
実施例番号	ＩＣ５０（μＭ）
3	0.19
13	0.073

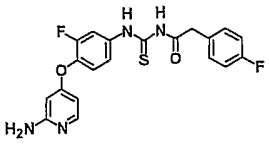
以上の製造例および実施例において得られた化合物の構造式を、以下の表８～表４５に示す。

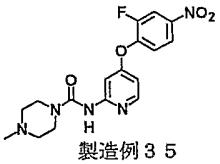
表8

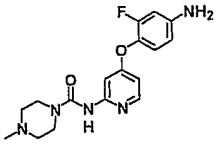

製造例１
製造例２
製造例３
製造例４
製造例５
製造例６
製造例７
製造例８
製造例９
製造例１０
製造例１１
製造例１２
製造例１３
製造例１４
製造例１５
製造例１６
製造例１７
製造例１８
製造例１９
製造例２０
製造例２１
製造例２２
製造例２３
製造例２４
製造例２５
製造例２６
製造例２７
製造例２８
製造例２９
製造例３０
製造例３１
製造例３２

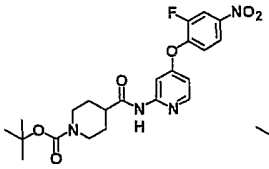
【表９】

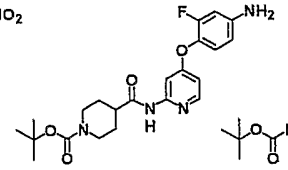

製造例３３

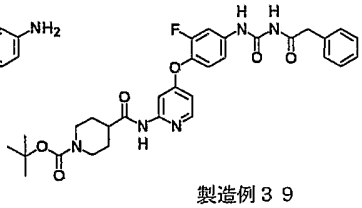

製造例３４

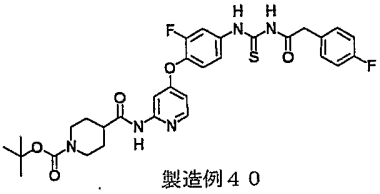

製造例３５

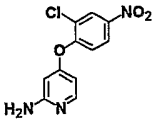

製造例３６

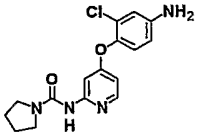

製造例３７

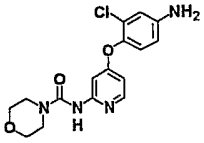

製造例３８

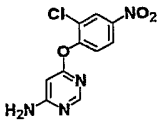

製造例３９

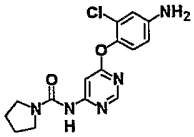

製造例４０

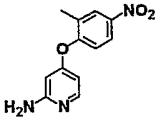

製造例４１

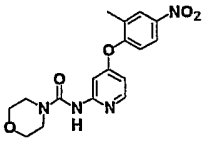

製造例４２

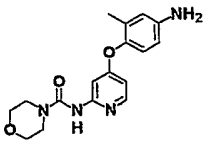

製造例４３

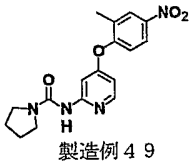

製造例４４

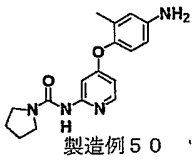

製造例４５

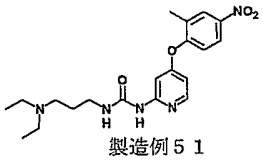

製造例４６

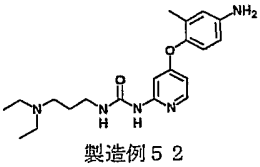

製造例４７

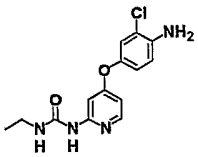

製造例４８

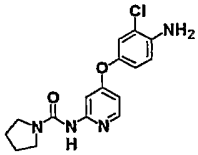

製造例４９

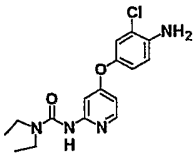

製造例５０

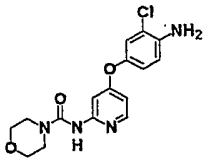

製造例５１


製造例５２

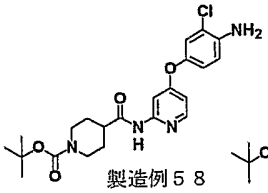

製造例５３

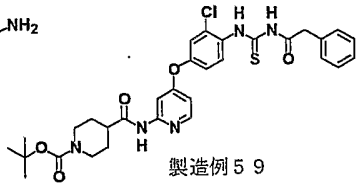

製造例５４


製造例５５

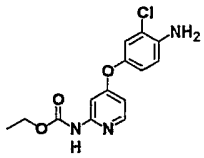

製造例５６

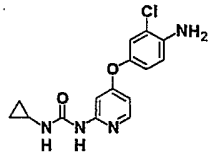
製造例５７

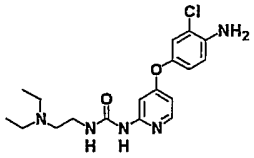

製造例５８

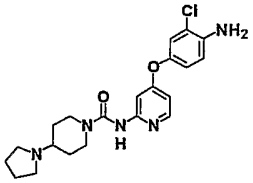

製造例５９

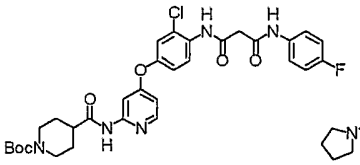
【表１０】

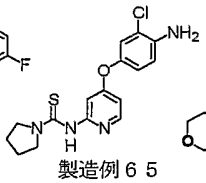

製造例６０

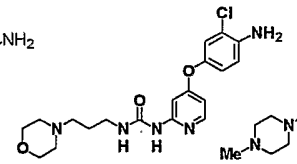

製造例６１

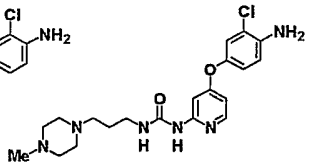

製造例６２

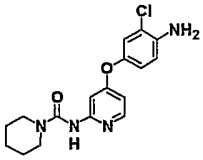

製造例６３

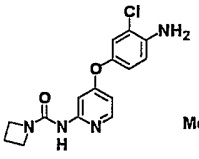

製造例６４

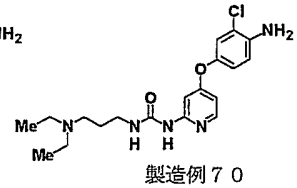

製造例６５

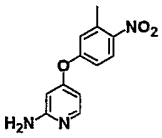

製造例６６

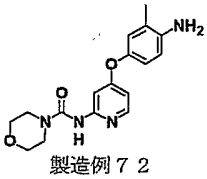

製造例６７

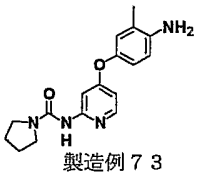

製造例６８

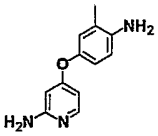

製造例６９

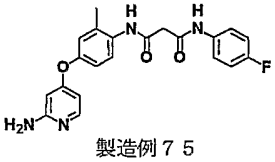

製造例７０

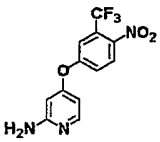

製造例７１

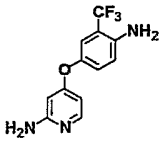

製造例７２

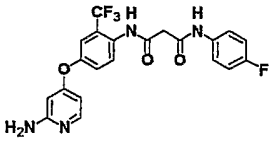

製造例７３

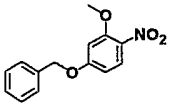

製造例７４

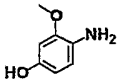

製造例７５

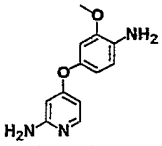

製造例７６


製造例７７

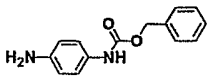

製造例７８

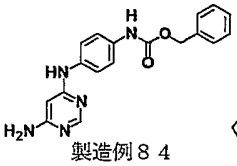

製造例７９

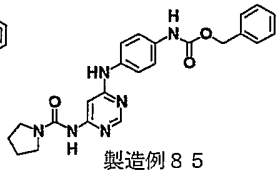

製造例８０

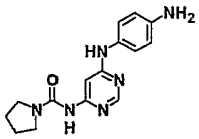

製造例８１

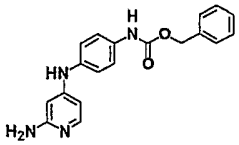
製造例８２


製造例８３

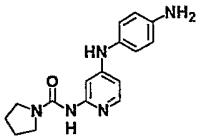

製造例８４

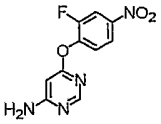

製造例８５

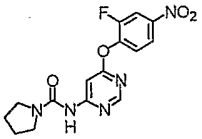

製造例８６

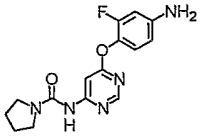

製造例８７

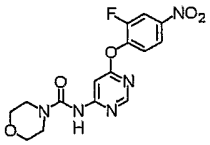
【表１１】

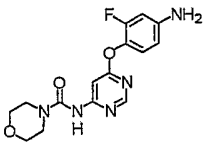

製造例８８

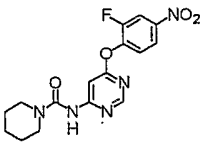

製造例８９

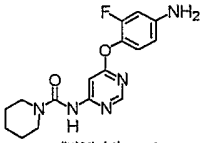

製造例９０

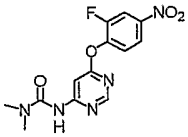

製造例９１

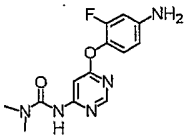

製造例９２

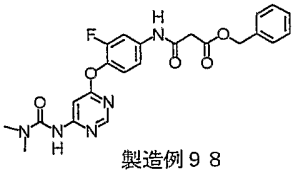

製造例９３

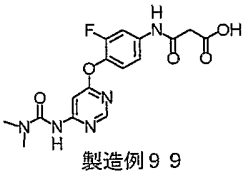

製造例９４

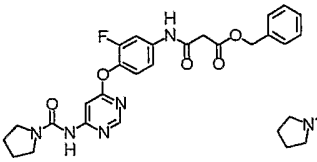

製造例９５

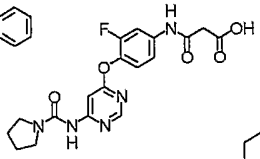

製造例９６

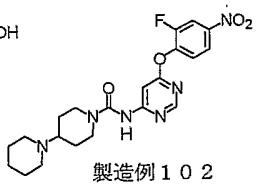

製造例９７

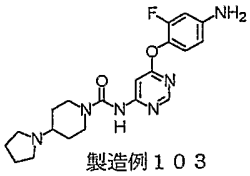

製造例９８

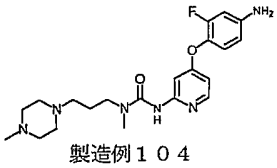

製造例９９

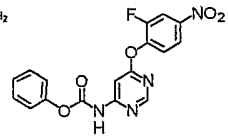

製造例１００

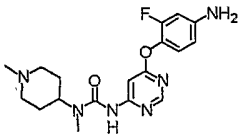

製造例１０１

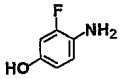

製造例１０２

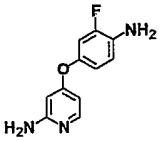

製造例１０３

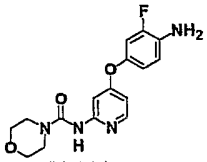

製造例１０４

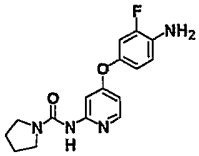

製造例１０５

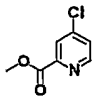

製造例１０６

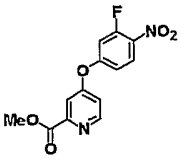

製造例１０７

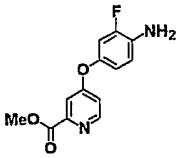

製造例１０８

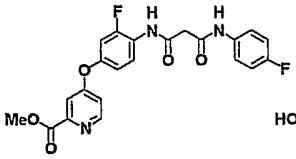

製造例１０９

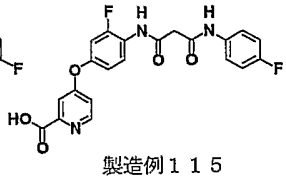

製造例１１０


製造例１１１

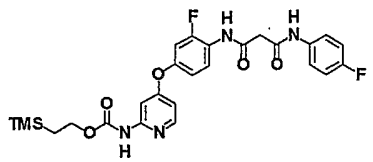

製造例１１２

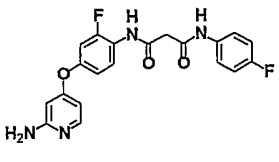

製造例１１３

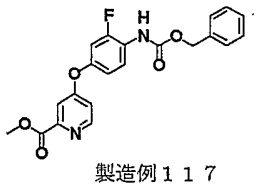

製造例１１４

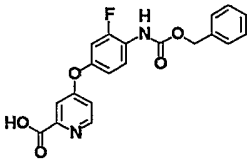

製造例１１５

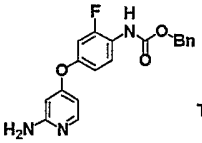
【表１２】

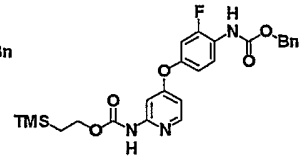

製造例１１６－１

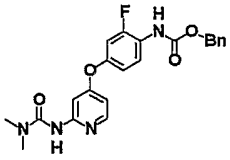

製造例１１６－２

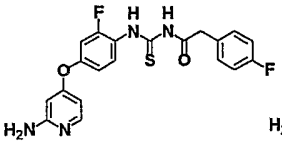

製造例１１７

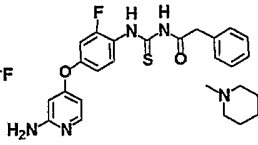

製造例１１８

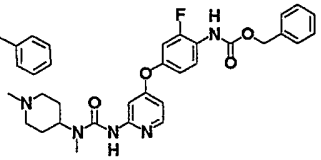

製造例１１９－１

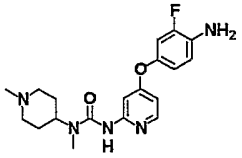

製造例１１９－２

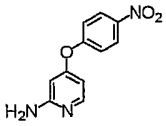

製造例１２０

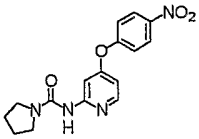

製造例１２１

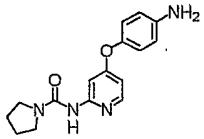

製造例１２２

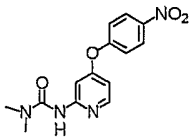

製造例１２３

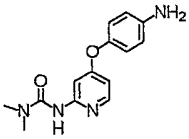

製造例１２４

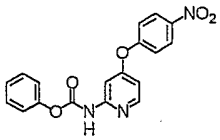

製造例１２５

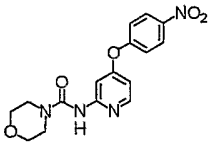

製造例１２６

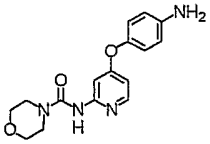

製造例１２７

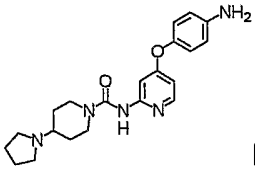

製造例１２８

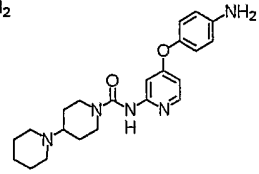

製造例１２９

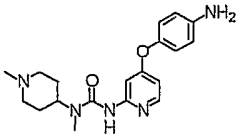

製造例１３０

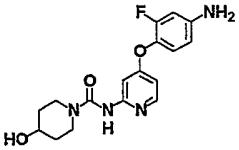

製造例１３１

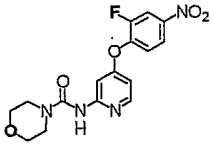

製造例１３２

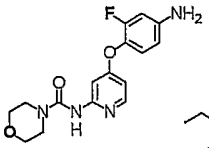

製造例１３３

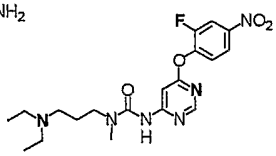

製造例１３４

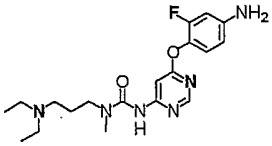

製造例１３５


製造例１３６

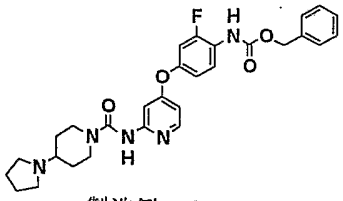

製造例１３７


製造例１３８

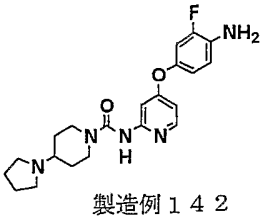

製造例１３９


製造例１４０

【表１３】

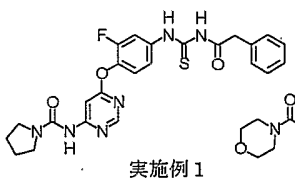


製造例１４１

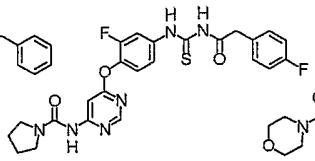


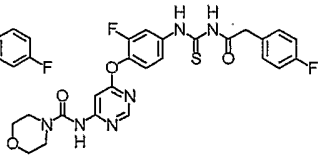
製造例１４２

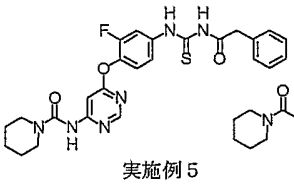
【表１４】

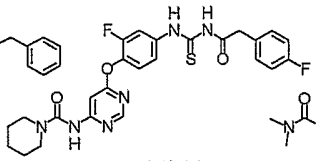

実施例１

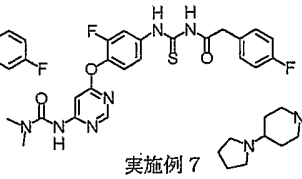
実施例２

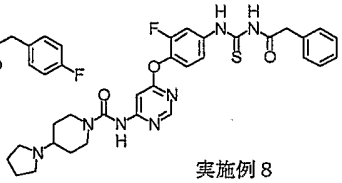

実施例３

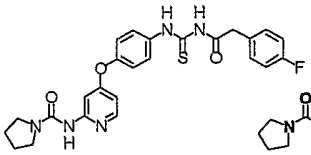

実施例４

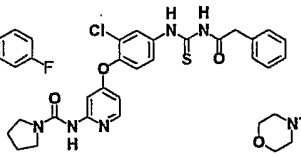

実施例５

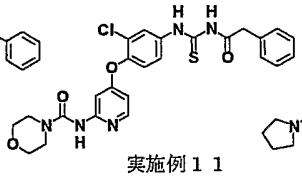

実施例６


実施例７

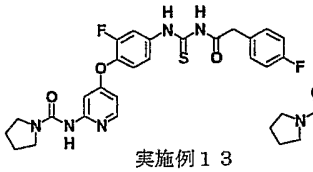

実施例８


実施例９

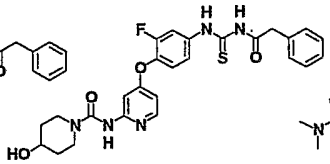

実施例１０

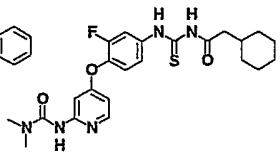

実施例１１

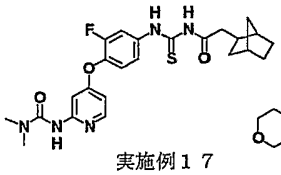
実施例１２

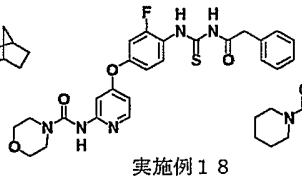

実施例１３

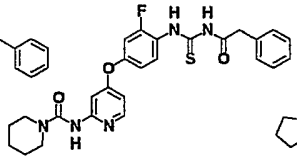
実施例１４

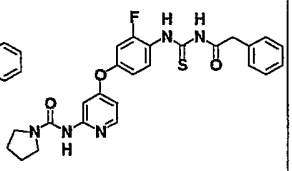

実施例１５

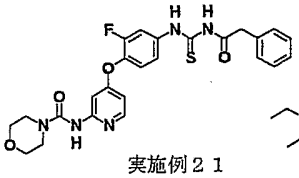

実施例１６

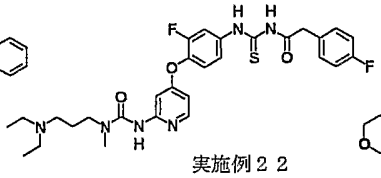

実施例１７

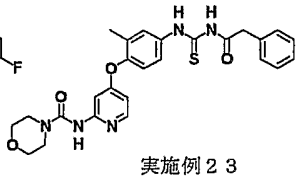

実施例１８

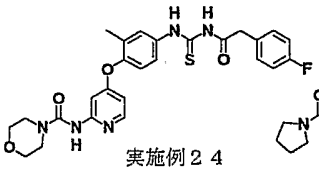

実施例１９


実施例２０

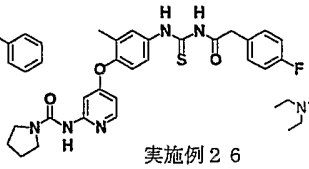

実施例２１

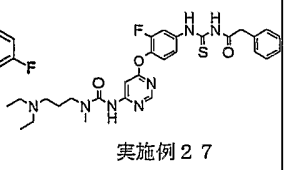

実施例２２


実施例２３

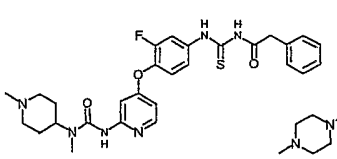

実施例２４

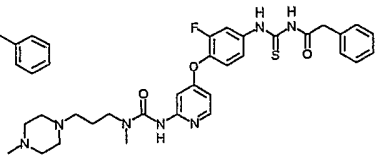
実施例２５

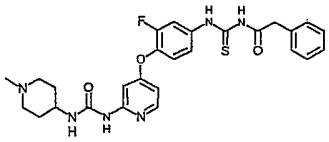

実施例２６

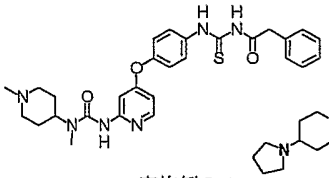

実施例２７

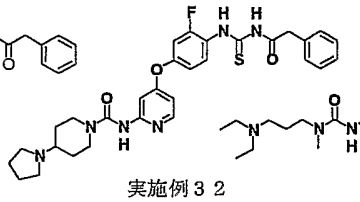
【表１５】

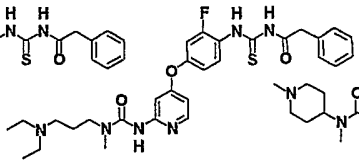

実施例２８

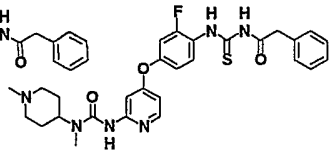

実施例２９

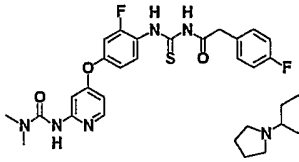

実施例３０

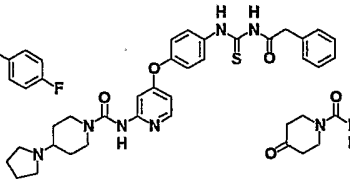

実施例３１

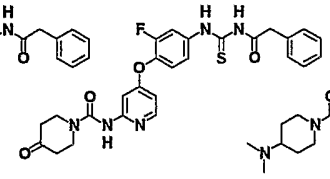

実施例３２

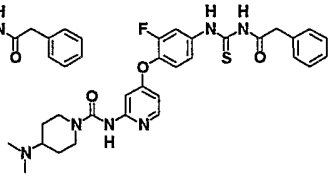

実施例３３

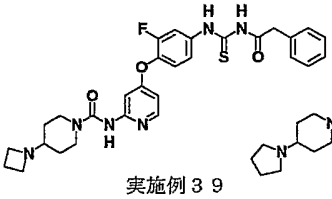

実施例３４

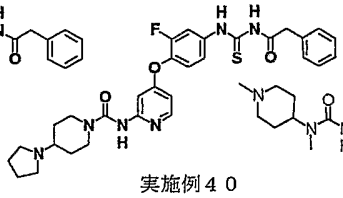

実施例３５

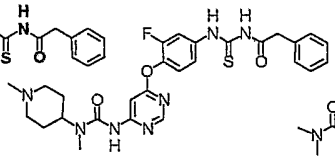

実施例３６

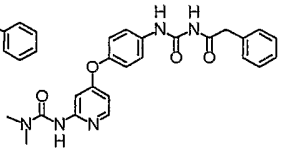

実施例３７

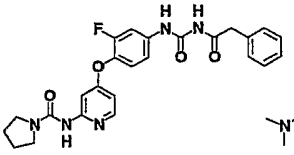

実施例３８

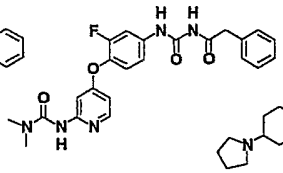

実施例３９

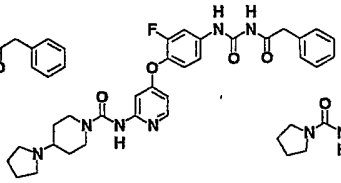

実施例４０

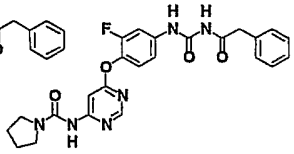

実施例４１

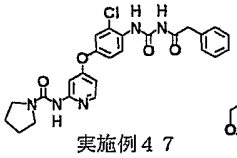

実施例４２

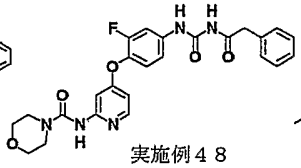

実施例４３

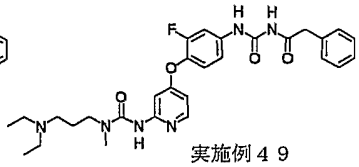

実施例４４

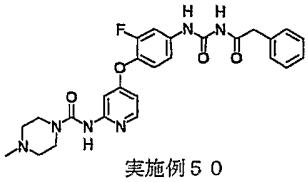

実施例４５

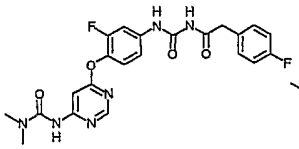

実施例４６


実施例４７


実施例４８

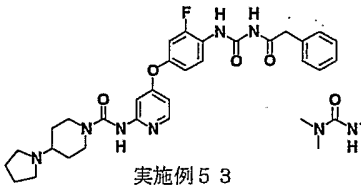

実施例４９

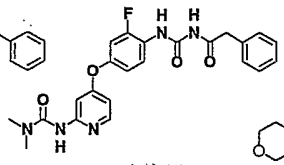

実施例５０

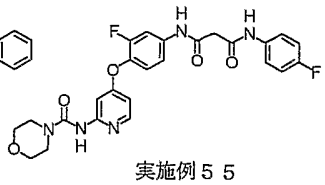

実施例５１

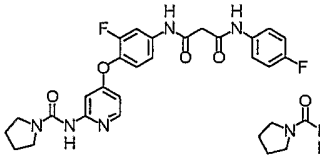
実施例５２

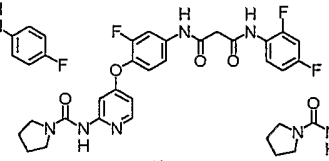
【表１６】

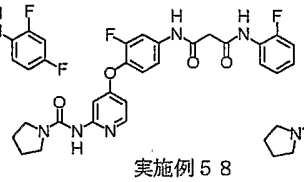

実施例５３

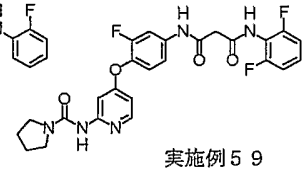

実施例５４

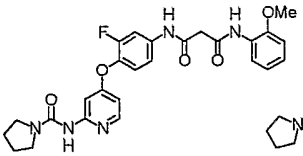

実施例５５

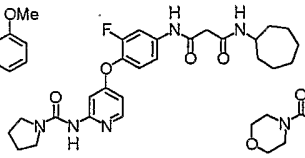

実施例５６

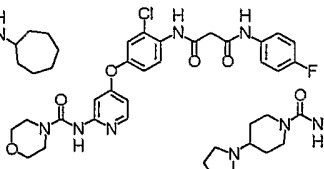

実施例５７

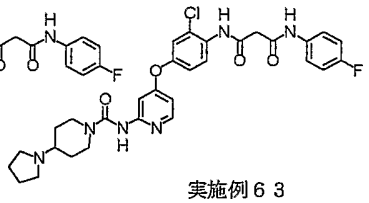

実施例５８

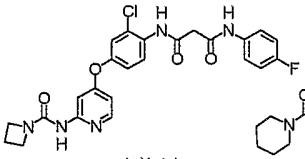

実施例５９

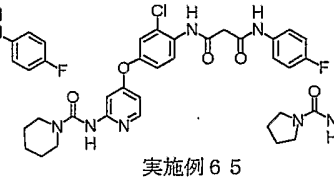

実施例６０

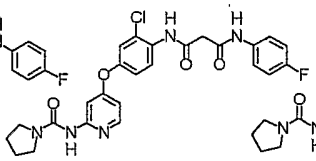

実施例６１

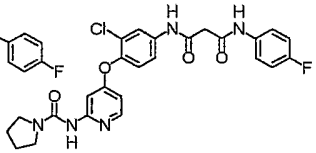

実施例６２

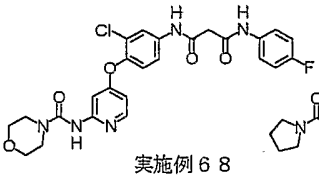

実施例６３

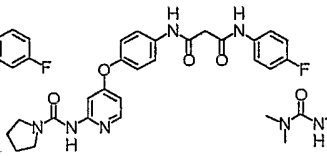

実施例６４

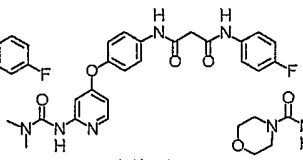

実施例６５

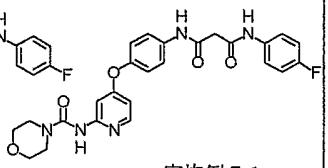

実施例６６

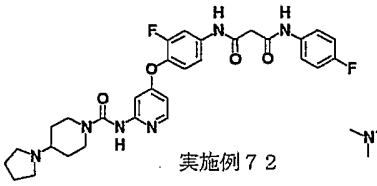

実施例６７

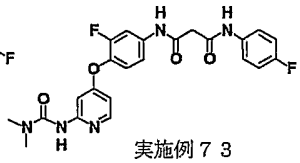

実施例６８


実施例６９

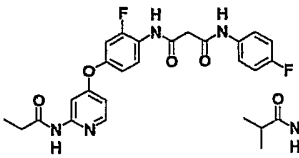

実施例７０

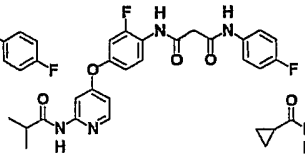

実施例７１

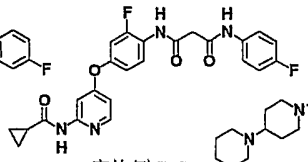

実施例７２

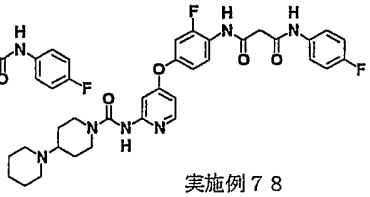

実施例７３

実施例７４

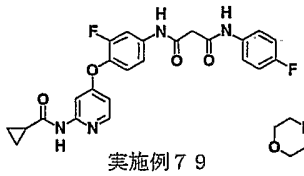

実施例７５

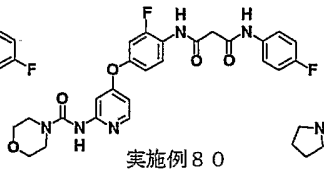

実施例７６

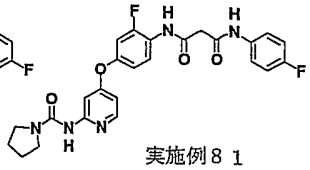

実施例７７

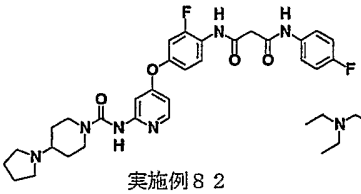

実施例７８

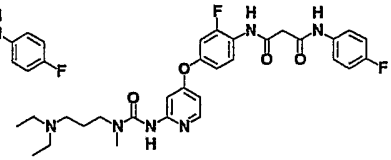
【表１７】

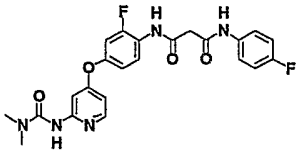

実施例７９

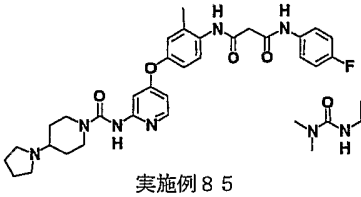

実施例８０

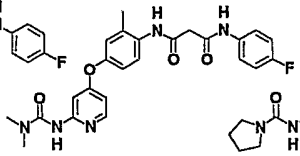

実施例８１

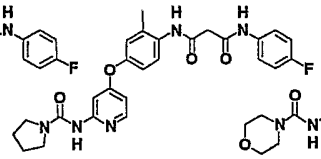

実施例８２

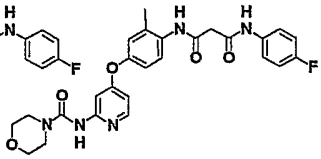

実施例８３

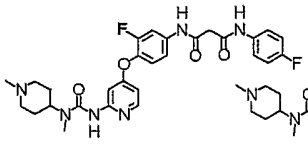

実施例８４

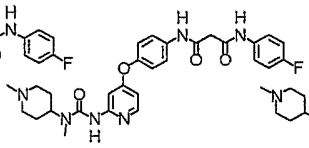

実施例８５

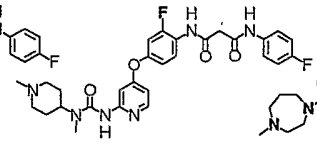

実施例８６

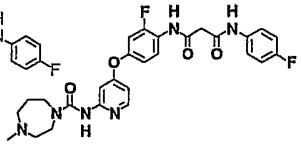

実施例８７

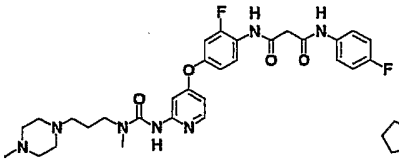

実施例８８

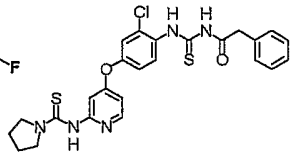

実施例８９

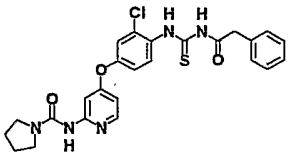

実施例９０

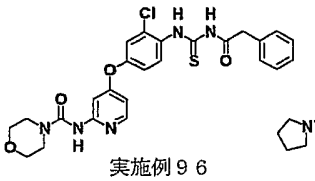

実施例９１

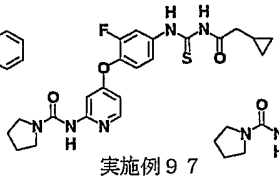

実施例９２

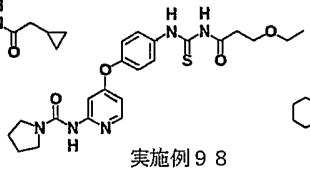

実施例９３

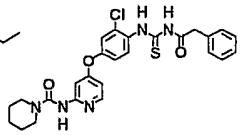

実施例９４

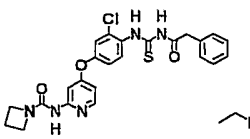

実施例９５

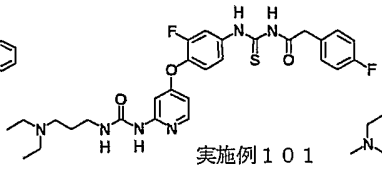

実施例９６

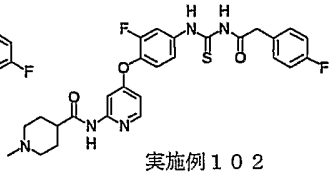

実施例９７


実施例９８


実施例９９

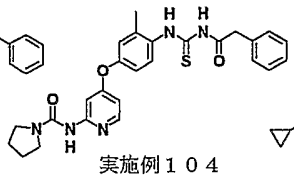

実施例１００

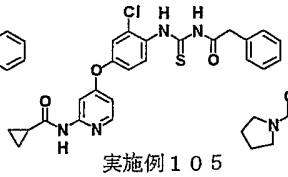

実施例１０１

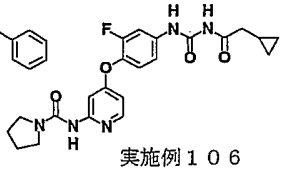

実施例１０２

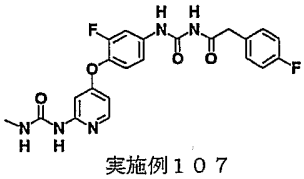
【表１８】

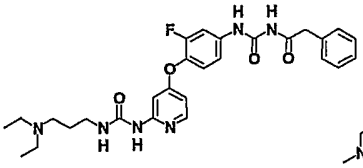
実施例１０３

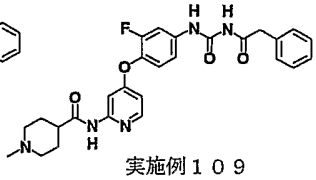

実施例１０４

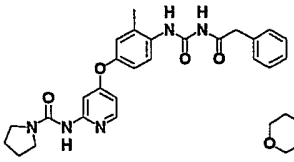

実施例１０５

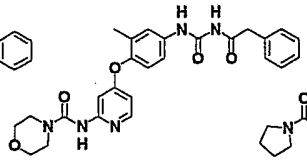

実施例１０６

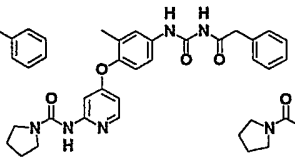

実施例１０７

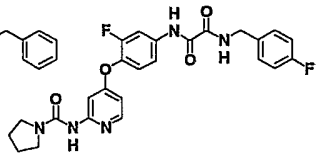

実施例１０８

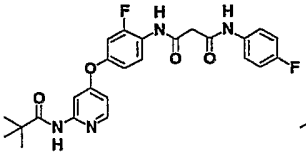

実施例１０９

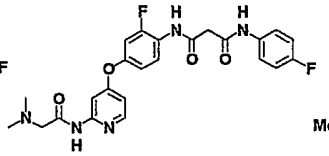

実施例１１０

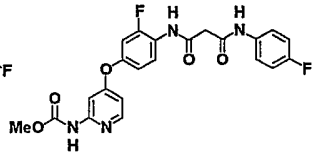

実施例１１１

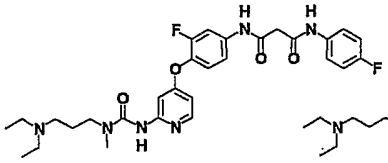

実施例１１２

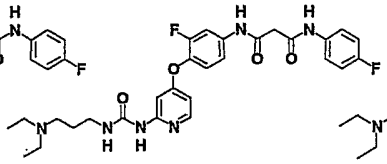

実施例１１３

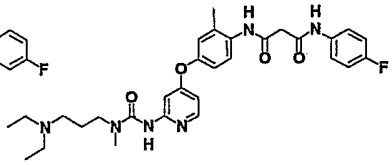

実施例１１４


実施例１１５

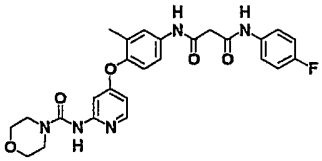

実施例１１６

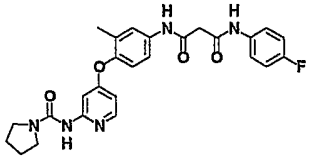

実施例１１７

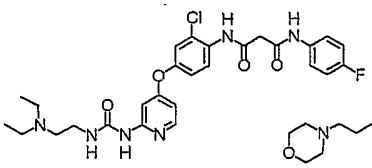

実施例１１８

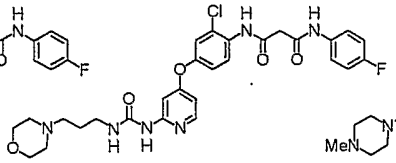

実施例１１９

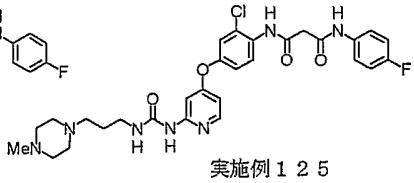
実施例１２０


実施例１２１

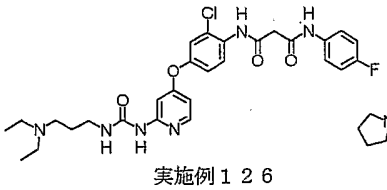

実施例１２２

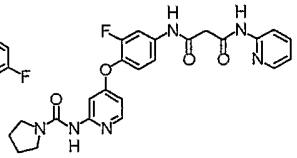

実施例１２３

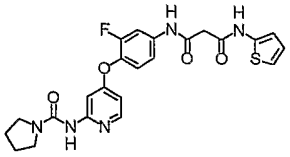

実施例１２４

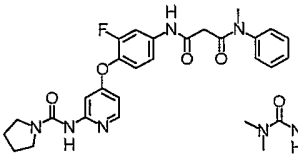

実施例１２５

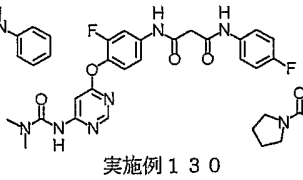
【表１９】

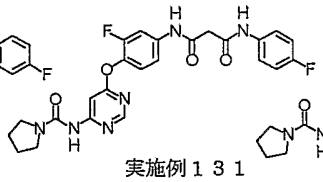

実施例１２６

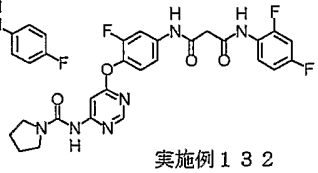

実施例１２７

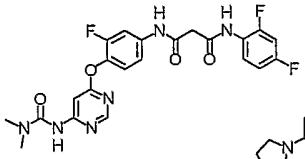

実施例１２８

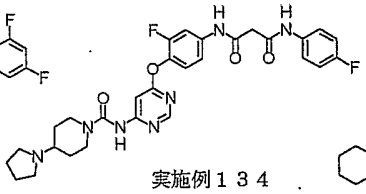

実施例１２９

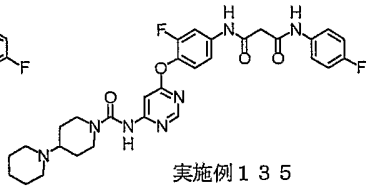

実施例１３０

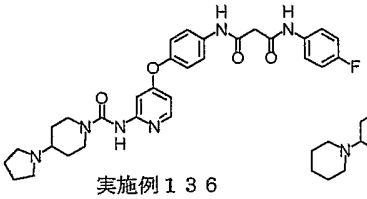

実施例１３１

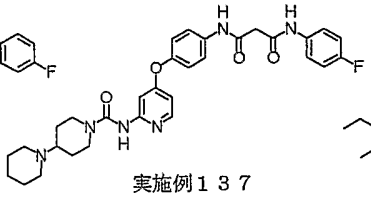

実施例１３２

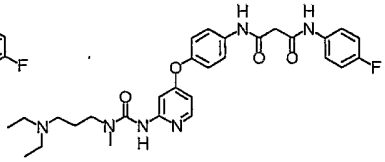

実施例１３３

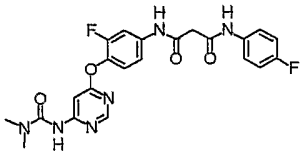

実施例１３４

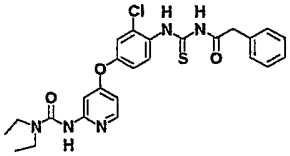

実施例１３５

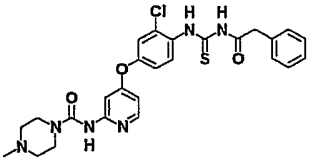

実施例１３６

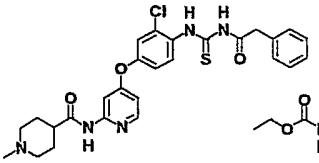

実施例１３７

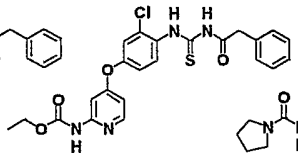

実施例１３８

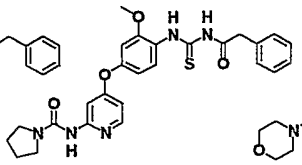

実施例１３９

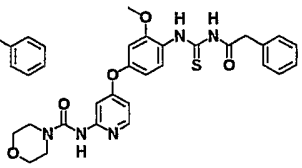

実施例１４０

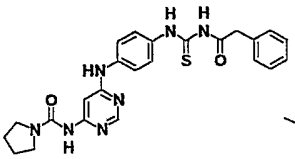

実施例１４１

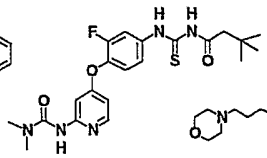

実施例１４２

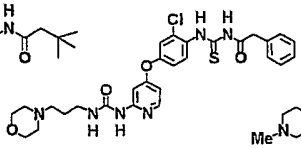

実施例１４３

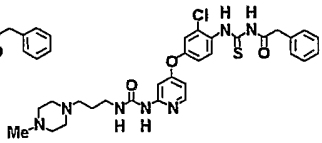

実施例１４４


実施例１４５

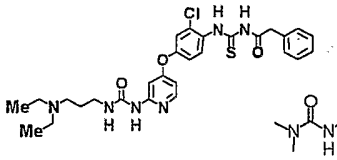

実施例１４６


実施例１４７

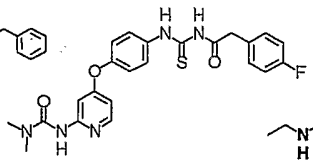

実施例１４８


実施例１４９

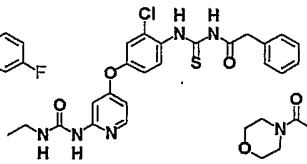
【表２０】



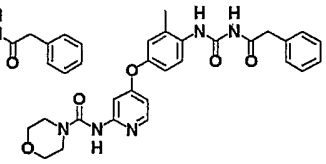
実施例１５０



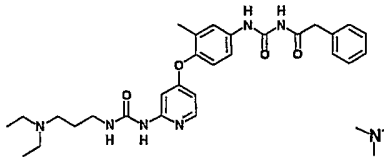
実施例１５１



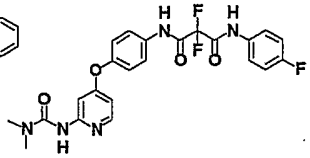
実施例１５２



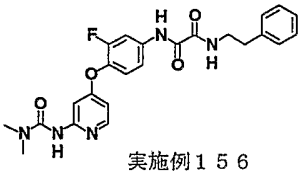
実施例１５３



実施例１５４

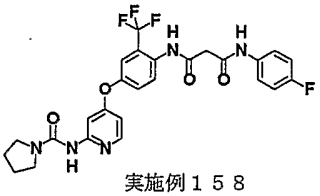


実施例１５５

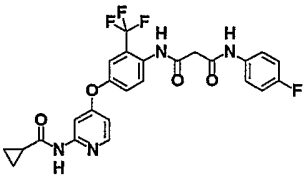


実施例１５６

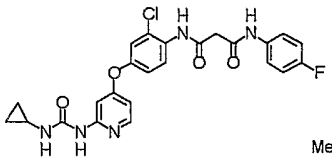
実施例１５７



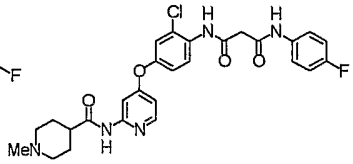
実施例１５８



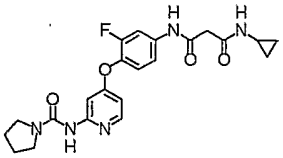
実施例１５９



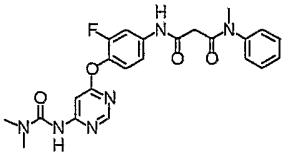
実施例１６０



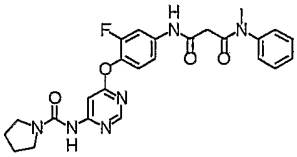
実施例１６１



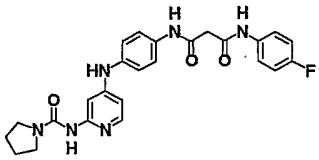
実施例１６２



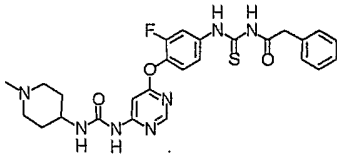
実施例１６３



実施例１６４

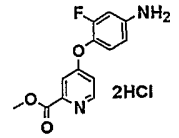


実施例１６５

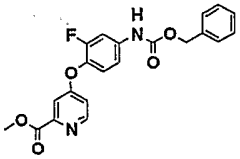


実施例１６６

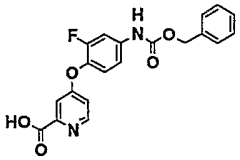
【表２１】



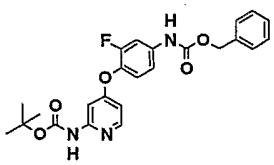
製造例29－1



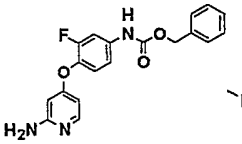
製造例29－2



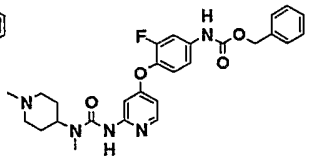
製造例29－3



製造例29－4

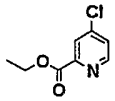


製造例29－5

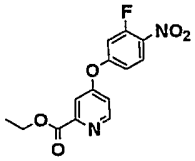


製造例29－6

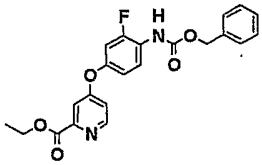
【表２２】



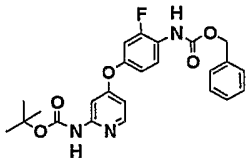
製造例118－1



製造例118－2



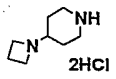
製造例118－3



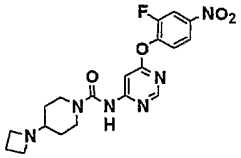
製造例119－3

【表２３】

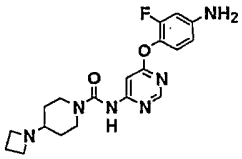
製造例167－1



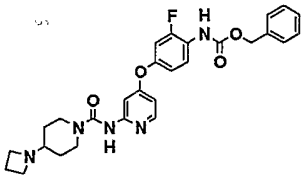
製造例167－2



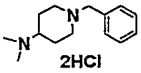
製造例167－3



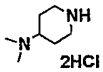
製造例167－4



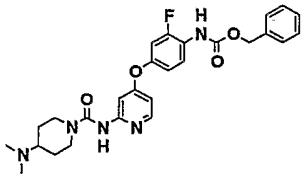
製造例168－1



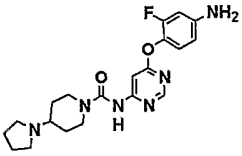
製造例169－1



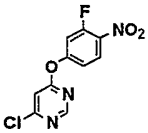
製造例169－2



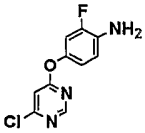
製造例169－3



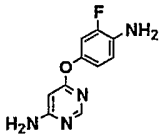
製造例173－1



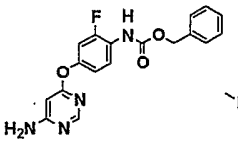
製造例175－1



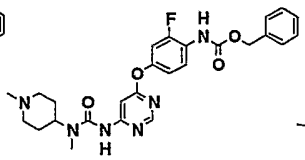
製造例175－2



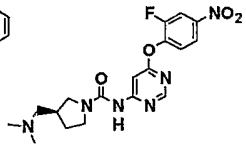
製造例175－3



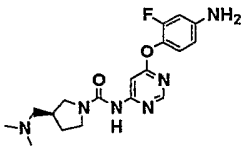
製造例175－4



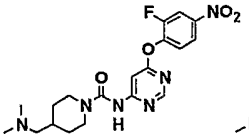
製造例175－5



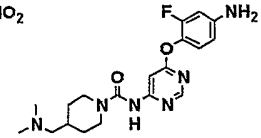
製造例179－1



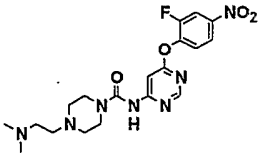
製造例179－2



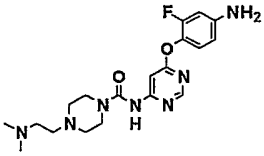
製造例180－1



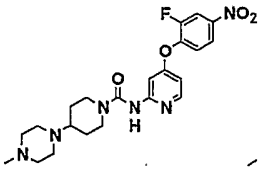
製造例180－2



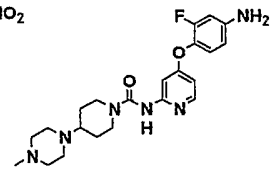
製造例181－1



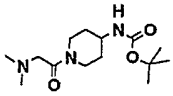
製造例181－2



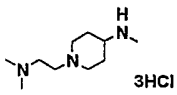
製造例182－1



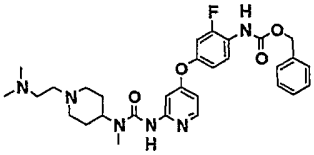
製造例182－2



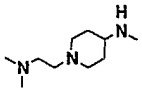
製造例183－1



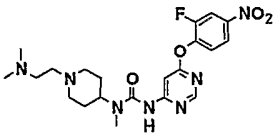
製造例183－2



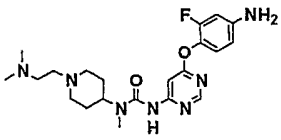
製造例183－3



製造例184－1

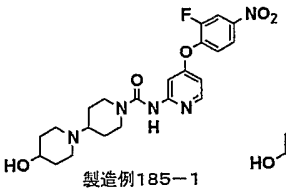


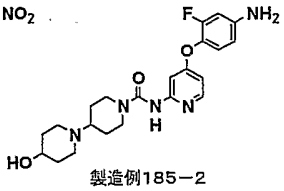
製造例184－2

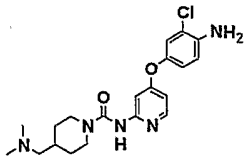


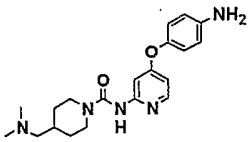
製造例184－3

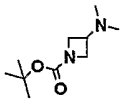
【表２４】

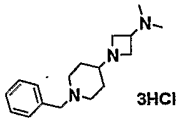

製造例185－1

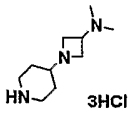

製造例185－2

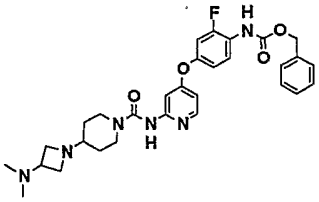

製造例188－1

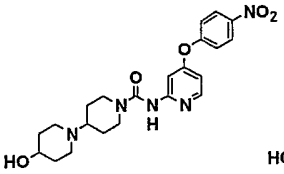

製造例188－2

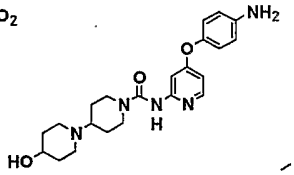

製造例189－1

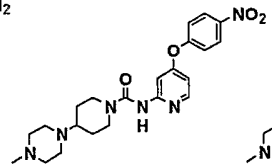

製造例189－2

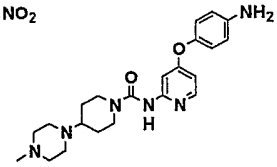

製造例189－3

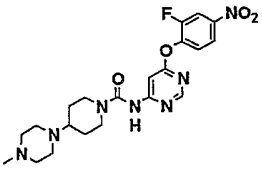

製造例189－4

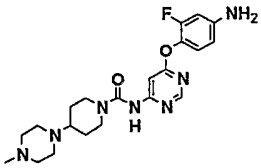

製造例190－1

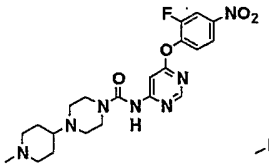

製造例190－2

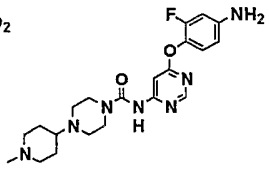

製造例191－1

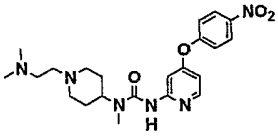

製造例191－2

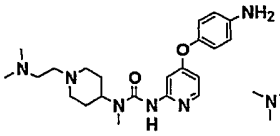

製造例192－1

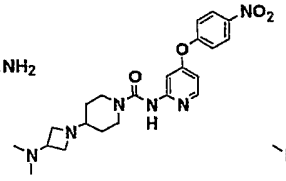

製造例192－2

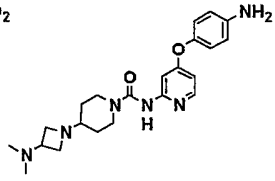

製造例193－1

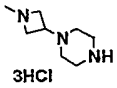

製造例193－2

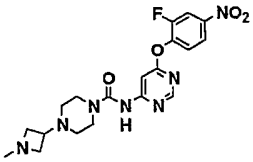

製造例194－1

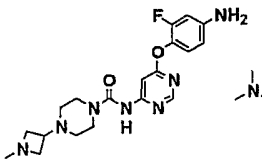

製造例194－2

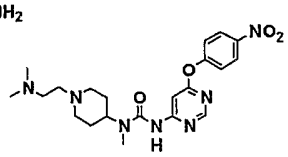

製造例195－1

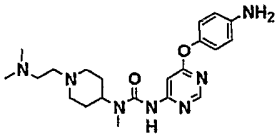

製造例195－2

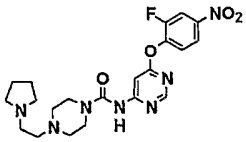

製造例196－1

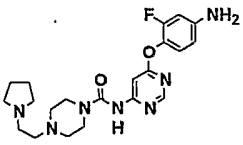

製造例196－2

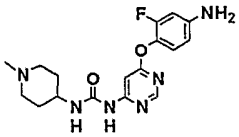

製造例196－3


製造例197－1

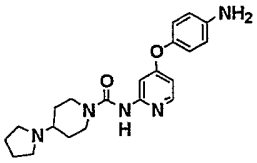

製造例197－2

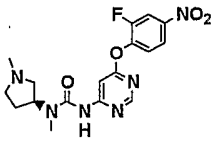

製造例198－1

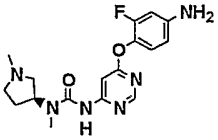

製造例198－2

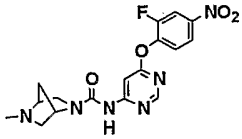

製造例199－1

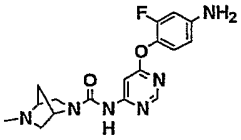
【表２５】

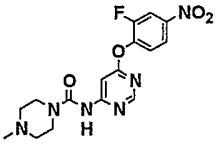

製造例200－1

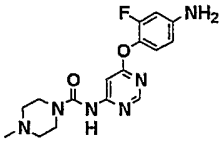

製造例201－1

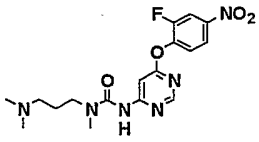

製造例201－2

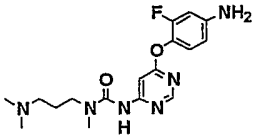

製造例202－1

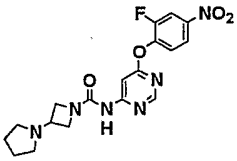

製造例202－2

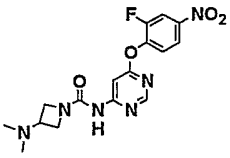

製造例205－1

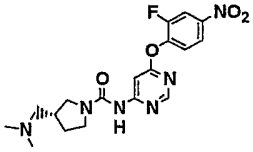

製造例205－2

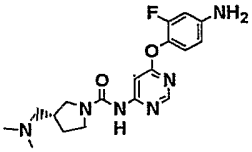

製造例206－1

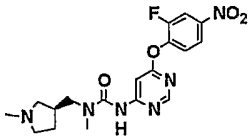

製造例206－2

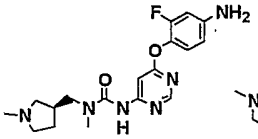

製造例207－1

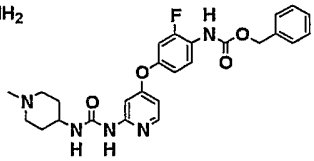

製造例208－1

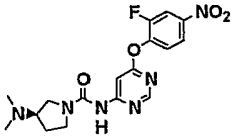

製造例209－1

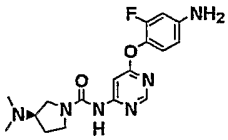

製造例209－2

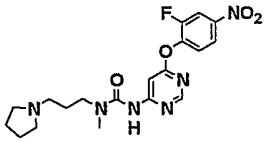

製造例210－1

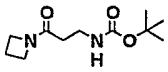

製造例210－2

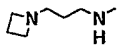

製造例215－1

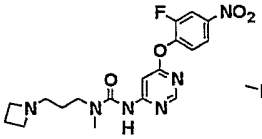

製造例216－1

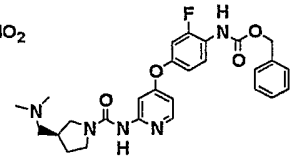

製造例216－2

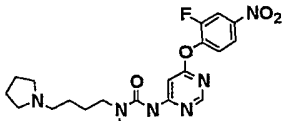

製造例217－1

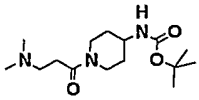

製造例218－1

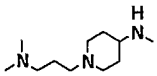

製造例218－2

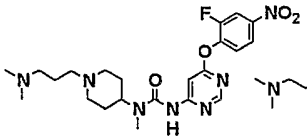

製造例218－3

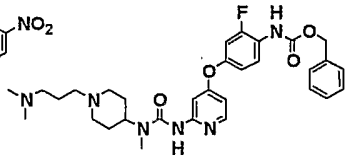

製造例219－1


製造例220－1

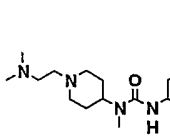

製造例221－1

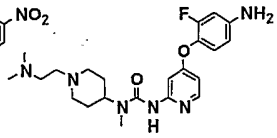

製造例221－2

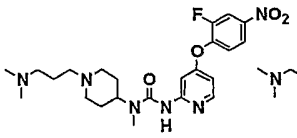

製造例221－3

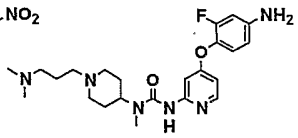

製造例222－1

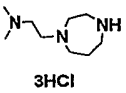
【表２６】

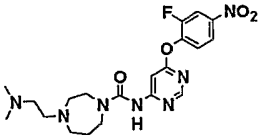

製造例223－1

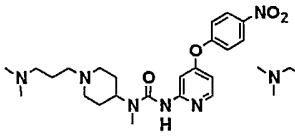

製造例223－2

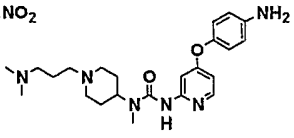

製造例225－1

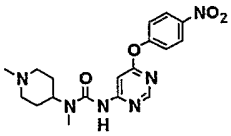

製造例225－2

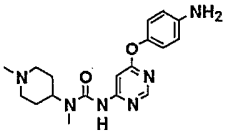

製造例226－1

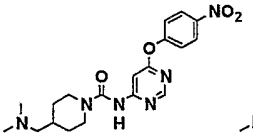

製造例226－2

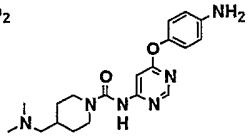

製造例227－1

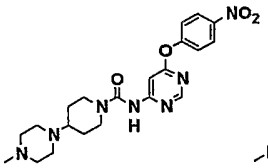

製造例227－2

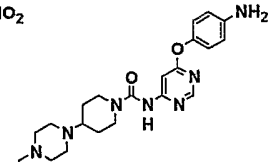

製造例228－1

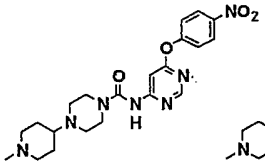

製造例228－2

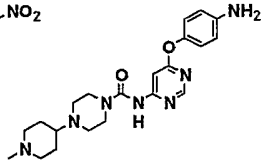

製造例229－1

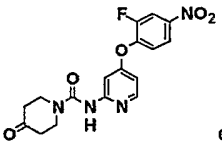

製造例229－2

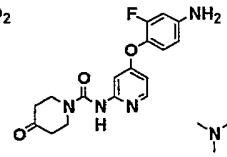

製造例230－1

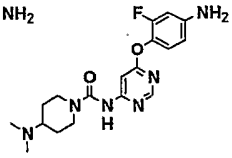

製造例230－2

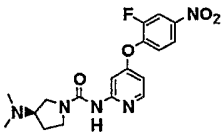

製造例231－1

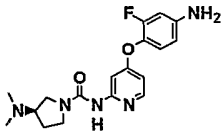

製造例231－2

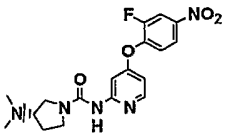

製造例234－1

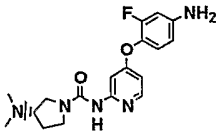

製造例234－2

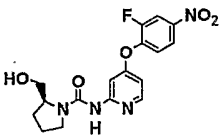

製造例237－1

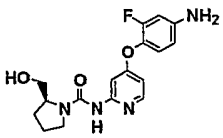

製造例245－1

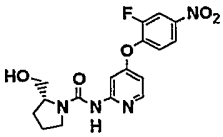

製造例245－2

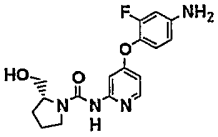

製造例246－1

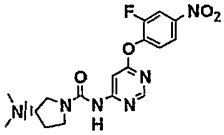

製造例246－2

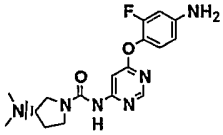

製造例251－1


製造例251－2

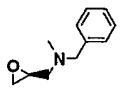

製造例252－1

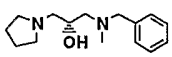

製造例252－2

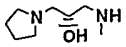

製造例254－1

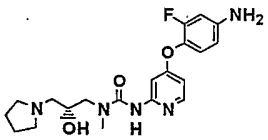

製造例254－2

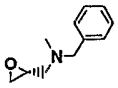
【表２７】

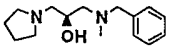

製造例255－1

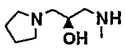

製造例255－2

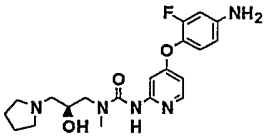

製造例255－3

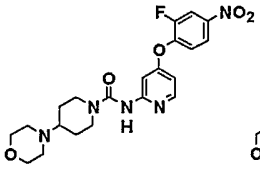

製造例255－4

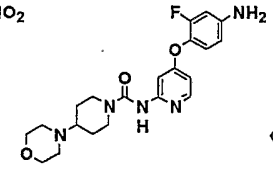

製造例256－1

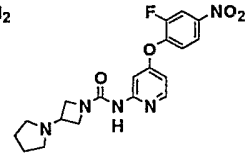

製造例256－2

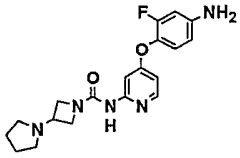

製造例256－3

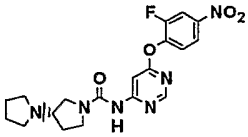

製造例256－4

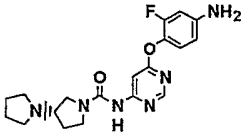

製造例258－1

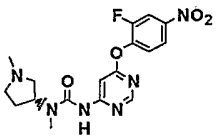

製造例258－2

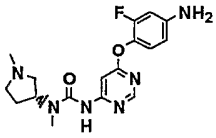

製造例261－1

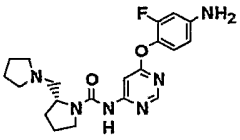

製造例261－2

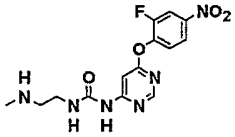

製造例267－1

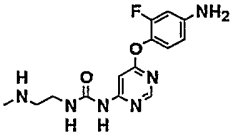

製造例267－2

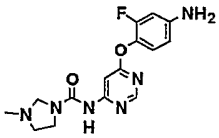

製造例268－1

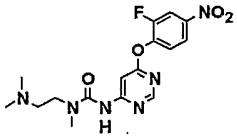

製造例268－2

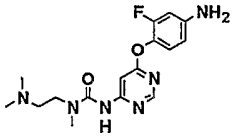

製造例272－1

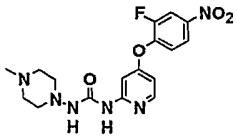

製造例273－1

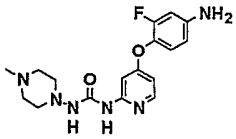

製造例273－2

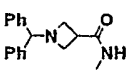

製造例273－3

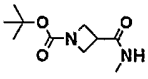

製造例275－1

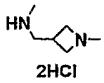

製造例275－2

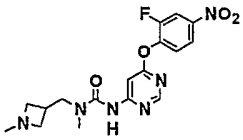

製造例276－1


製造例276－2

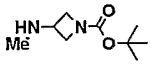

製造例277－1


製造例277－2


製造例277－3

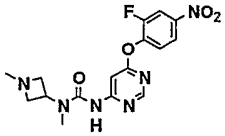

製造例277－4

【表２８】

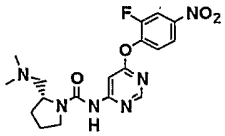


製造例278－1

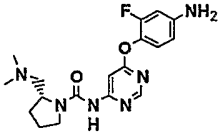
製造例278－2



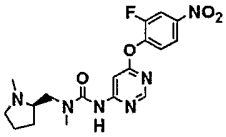
製造例278－3



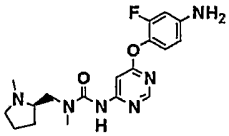
製造例279－1



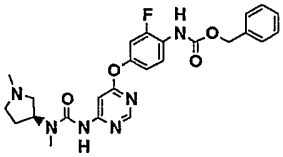
製造例279－2



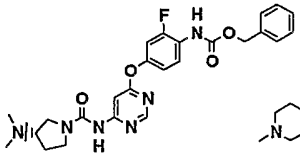
製造例280－1



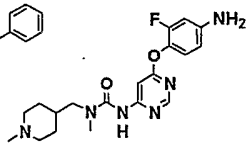
製造例280－2



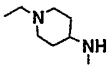
製造例281－1



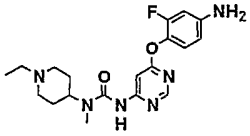
製造例282－1



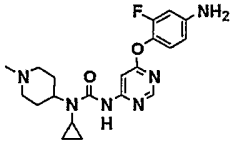
製造例284－1



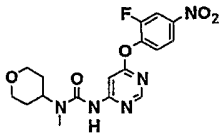
製造例285－1



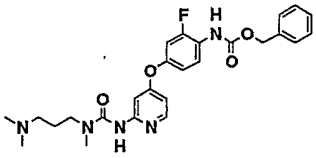
製造例285－2



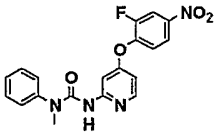
製造例286－1



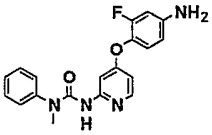
製造例288－1



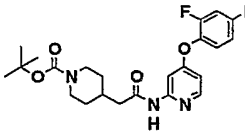
製造例291－1



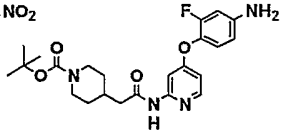
製造例295－1



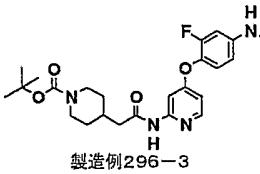
製造例295－2



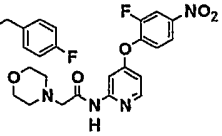
製造例296－1



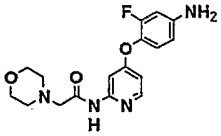
製造例296－2



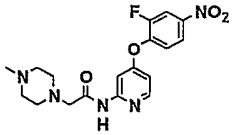
製造例296－3



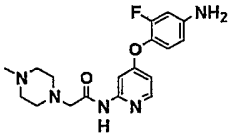
製造例297－1



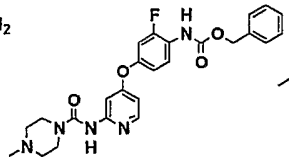
製造例297－2



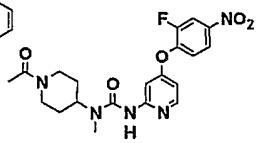
製造例298－1



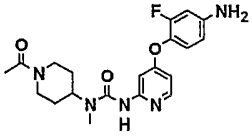
製造例298－2



製造例299－1

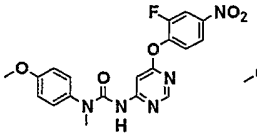


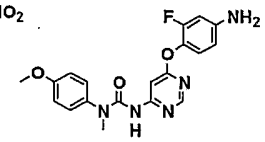
製造例301－1

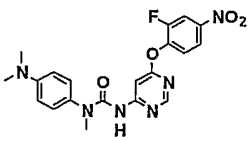


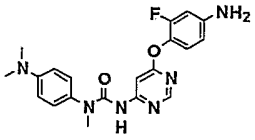
製造例301－2

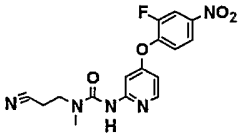
【表２９】

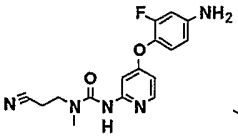

製造例302－1

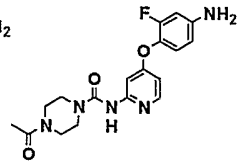

製造例302－2

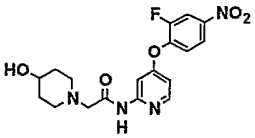

製造例303－1

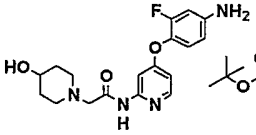

製造例303－2

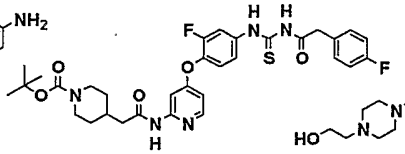

製造例304－1

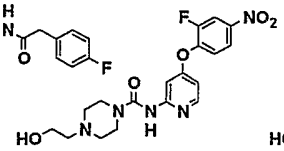

製造例304－2

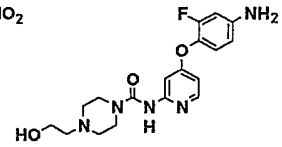

製造例305－1

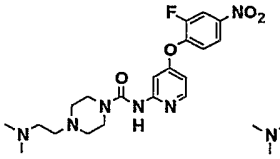

製造例306－1

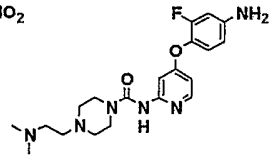

製造例306－2

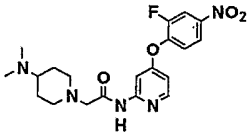

製造例307－1

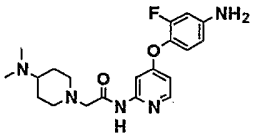

製造例308－1

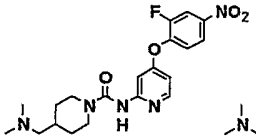

製造例308－2

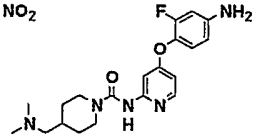

製造例309－1

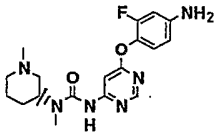

製造例309－2

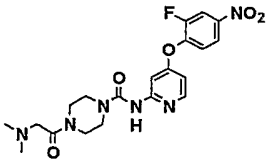

製造例310－1

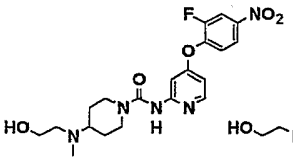

製造例310－2

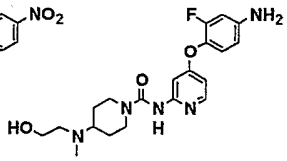

製造例311－1

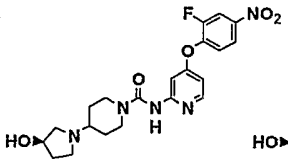

製造例311－2

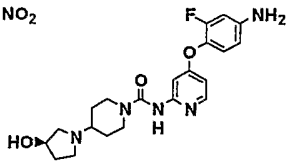

製造例312－1

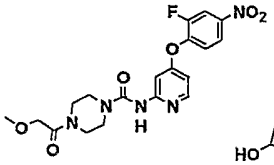

製造例315－1

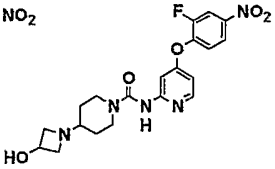

製造例318－1

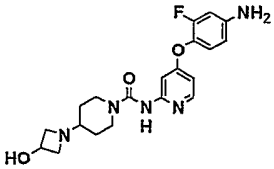

製造例318－2

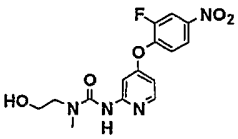

製造例319－1


製造例319－2

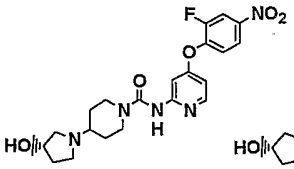

製造例320－1

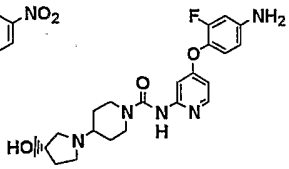

製造例321－1

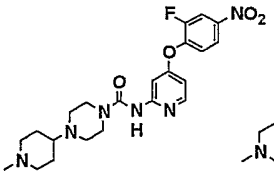

製造例321－2

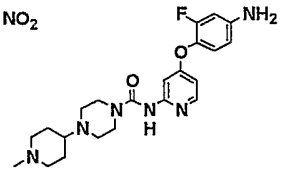

製造例323－1

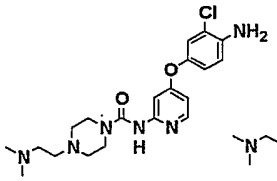
【表３０】

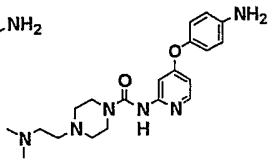

製造例325－1

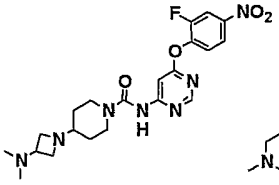

製造例325－2

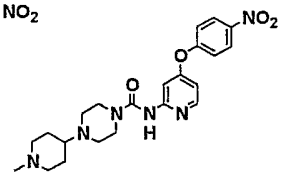

製造例326－1

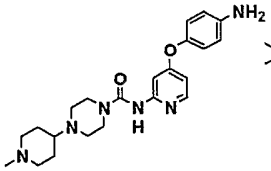

製造例326－2

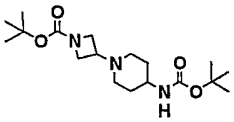

製造例327－1

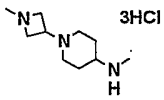

製造例327－2


製造例328－1

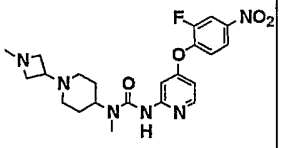

製造例329－1

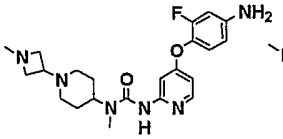

製造例329－2

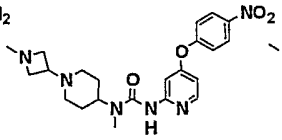

製造例330－1

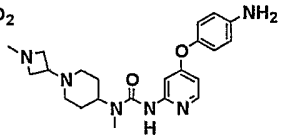


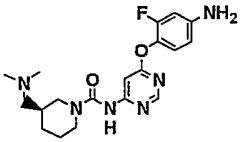
製造例330－2

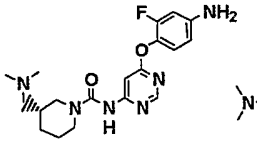

製造例330－3

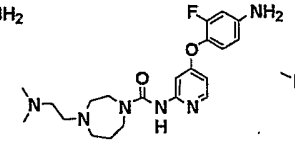

製造例330－4

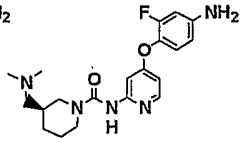

製造例331－1

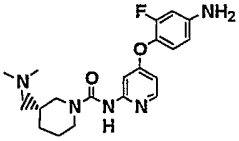

製造例331－2

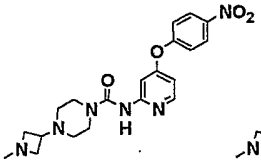

製造例332－1

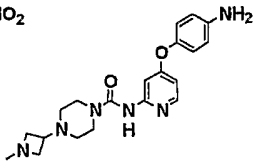

製造例333－1

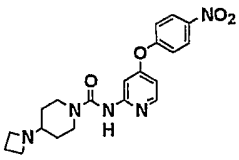

製造例334－1

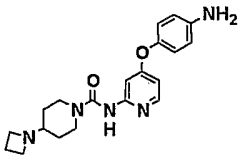

製造例335－1


製造例336－1

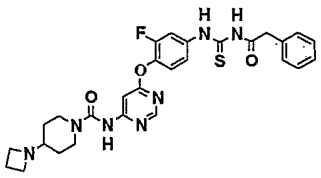

製造例337－1

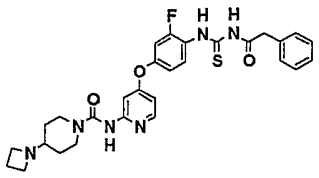

製造例337－2

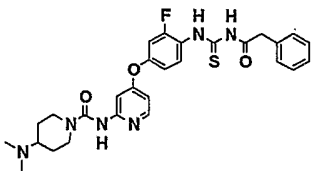

製造例338－1

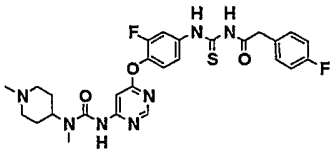

製造例338－2

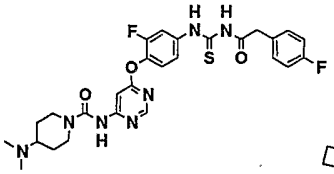
【表３１】

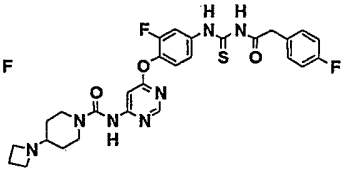

実施例167

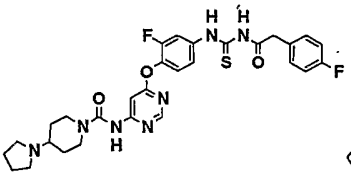

実施例168

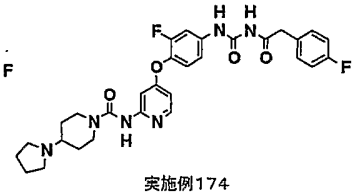

実施例169

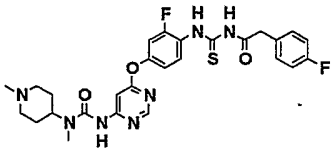

実施例170

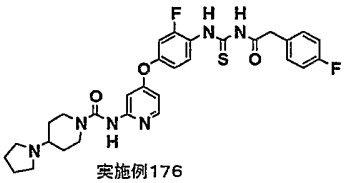

実施例171

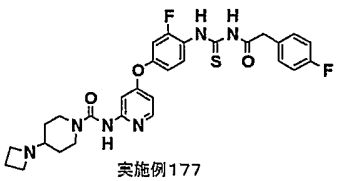

実施例172

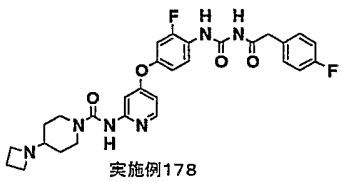

実施例173

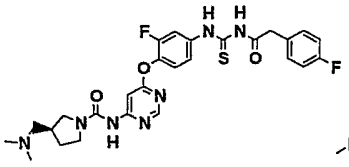

実施例174

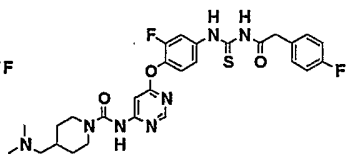

実施例175

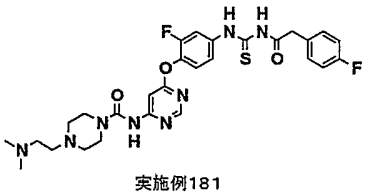

実施例176

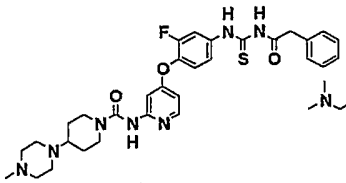

実施例177

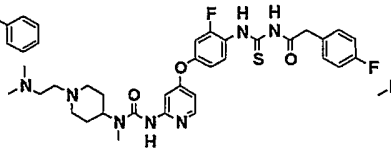

実施例178

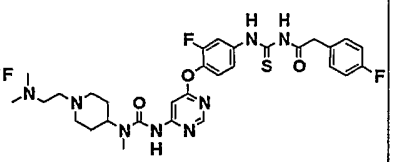

実施例179

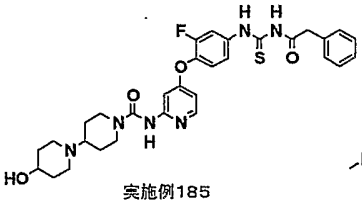

実施例180

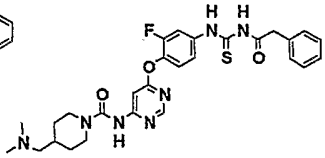

実施例181

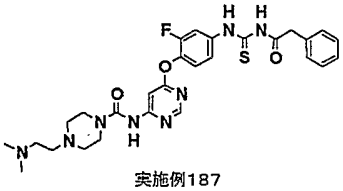

実施例182


実施例183

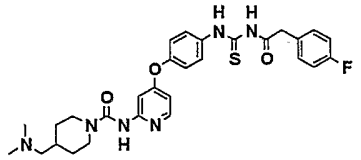

実施例184

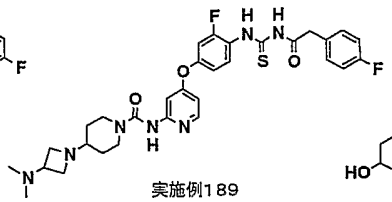

実施例185

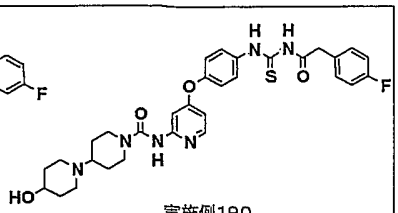

実施例186

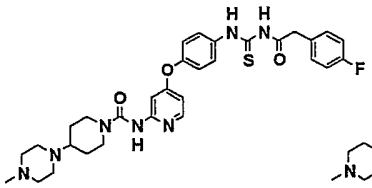

実施例187

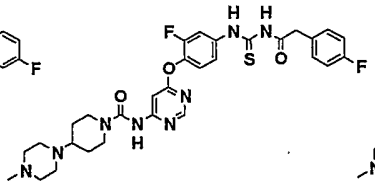
【表３２】

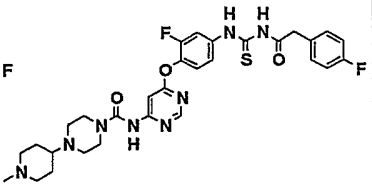

実施例188

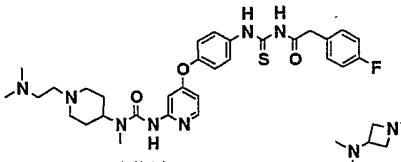

実施例189

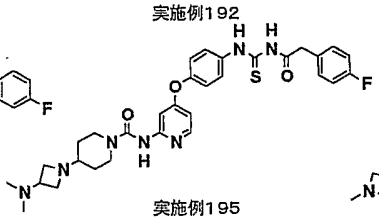

実施例190

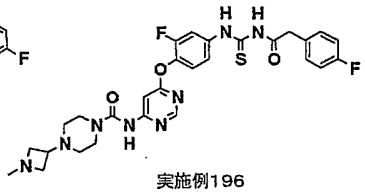

実施例191

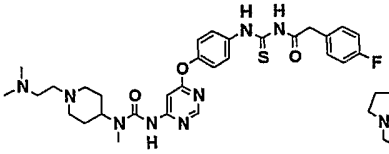

実施例192

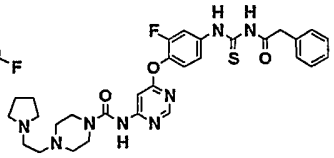

実施例193

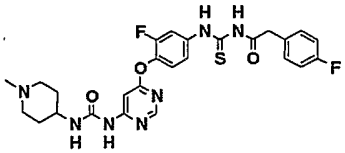

実施例194


実施例195

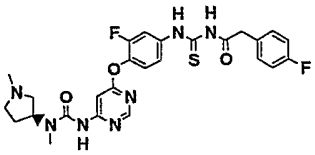

実施例196

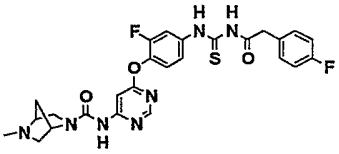

実施例197

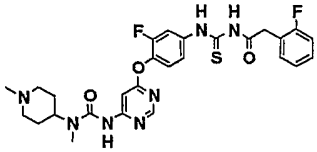

実施例198

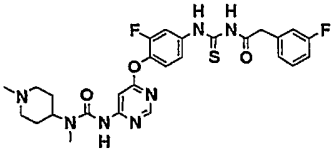

実施例199

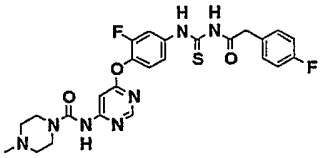
実施例200

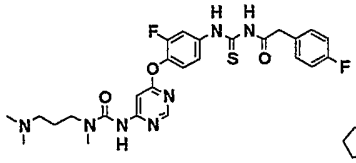

実施例201

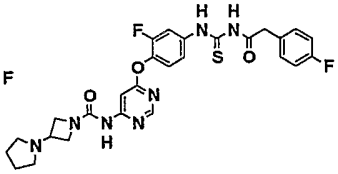

実施例202

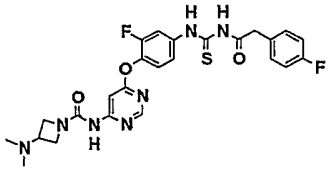

実施例203


実施例204

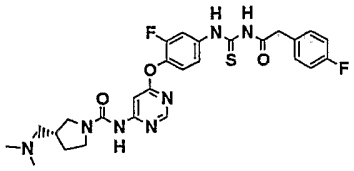

実施例205


実施例206

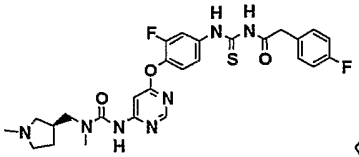

実施例207


実施例208

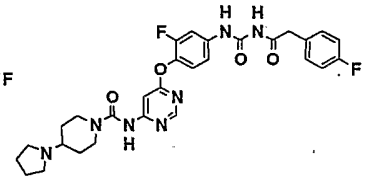
【表３３】



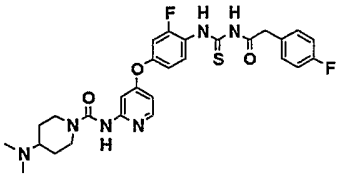
実施例209



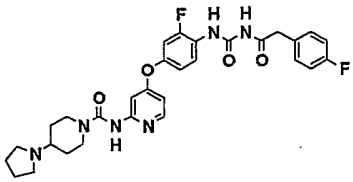
実施例210



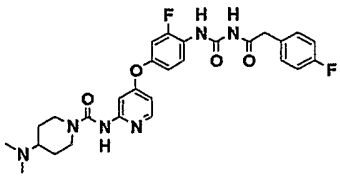
実施例211



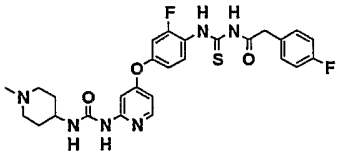
実施例212



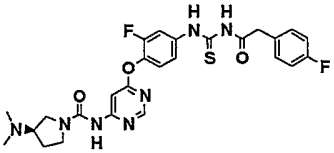
実施例213



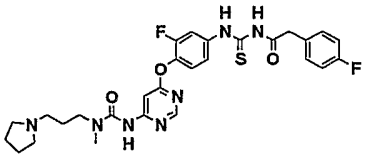
実施例214



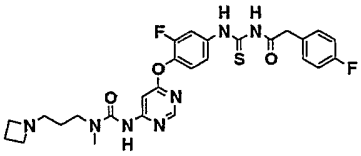
実施例215



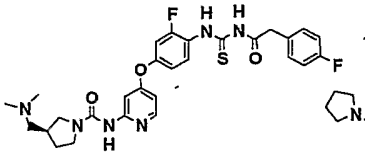
実施例216



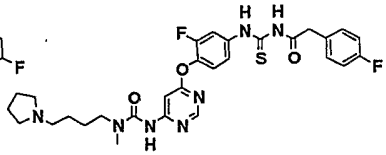
実施例217



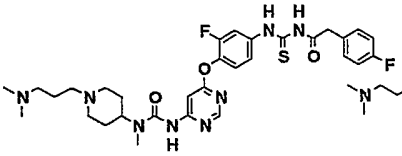
実施例218



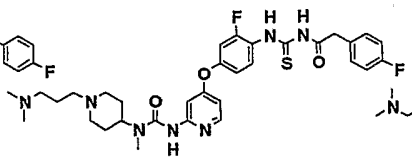
実施例219



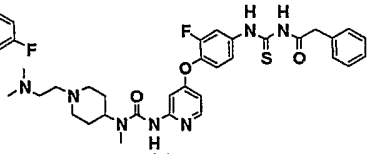
実施例220



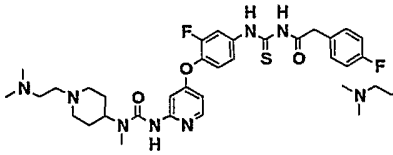
実施例221



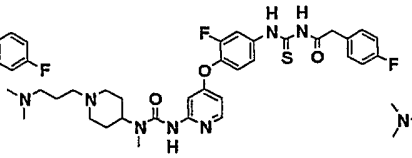
実施例222



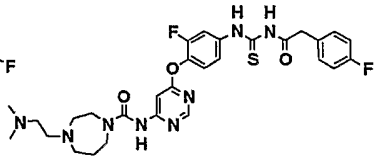
実施例223



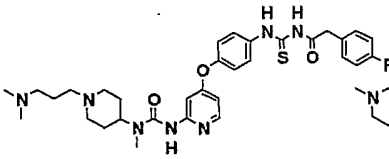
実施例224



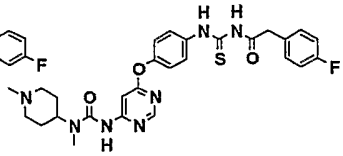
実施例225



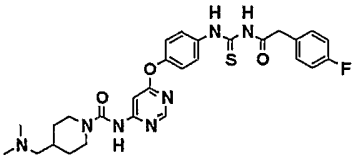
実施例226



実施例227

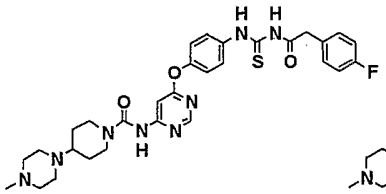


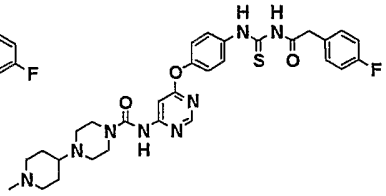
実施例228

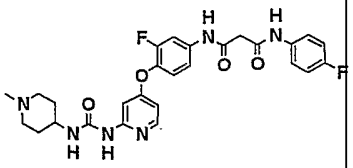


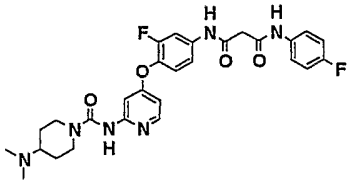
実施例229

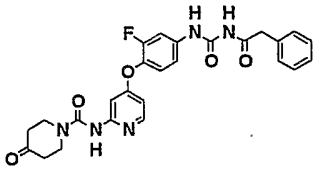
【表３４】

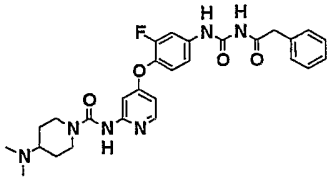

実施例230

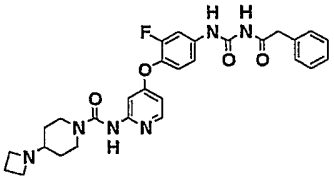

実施例231

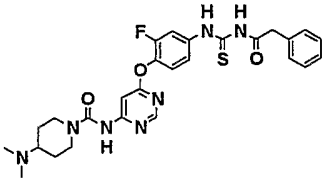

実施例232

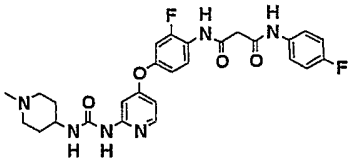

実施例233

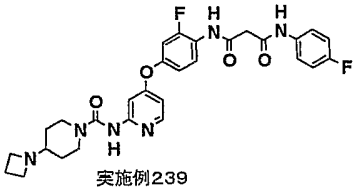

実施例234

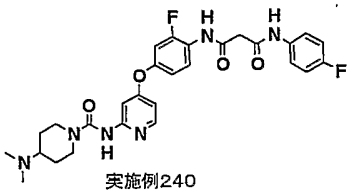

実施例235

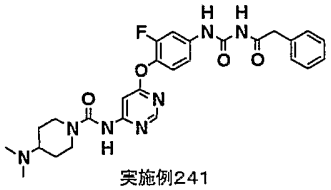

実施例236

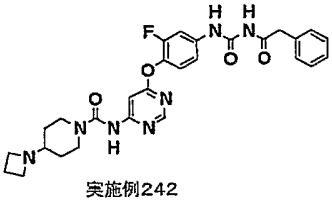

実施例237

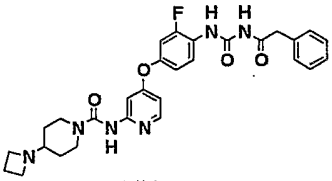

実施例238

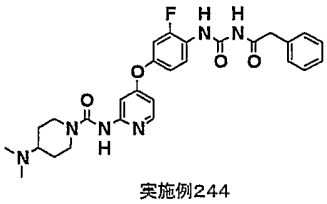

実施例239

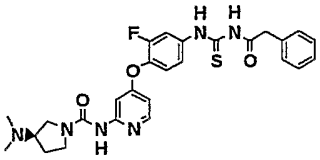

実施例240

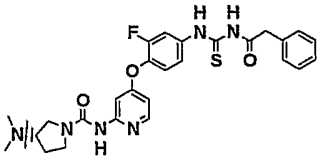

実施例241

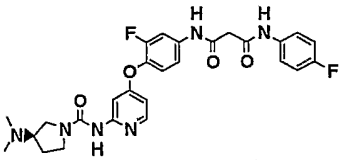

実施例242

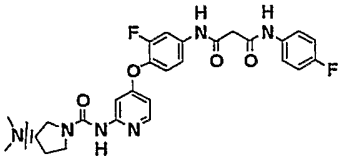

実施例243

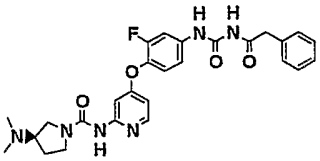

実施例244

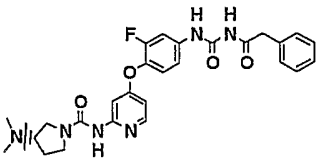

実施例245


実施例246

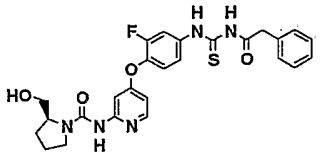

実施例247

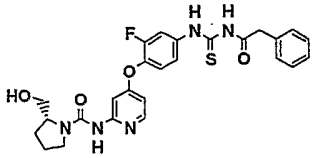

実施例248

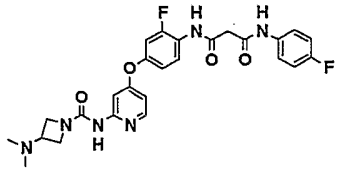

実施例249

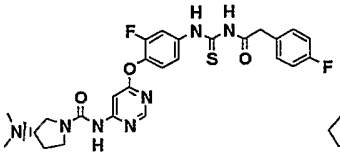

実施例250

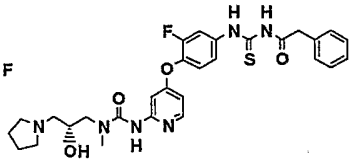
【表３５】

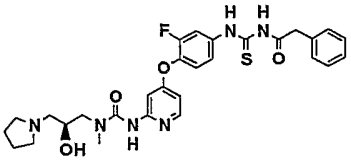

実施例251

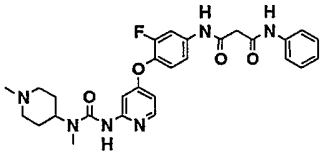

実施例252

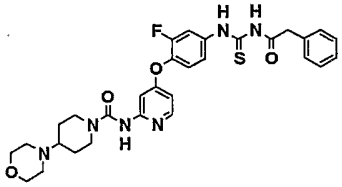

実施例253

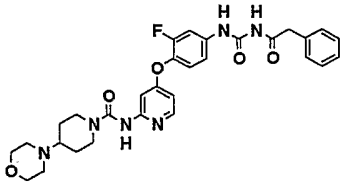

実施例254

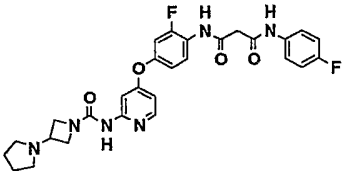

実施例255

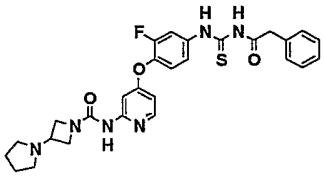

実施例256

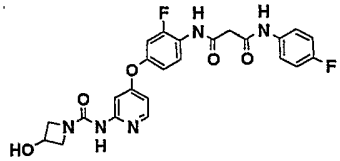

実施例257

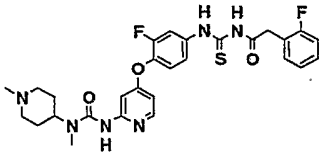

実施例258

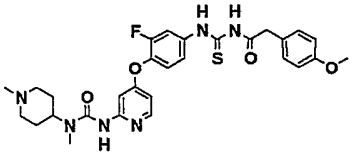

実施例259

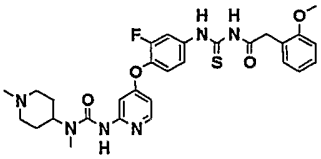

実施例260

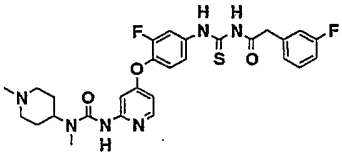

実施例261

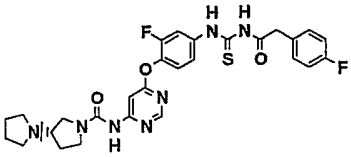

実施例262

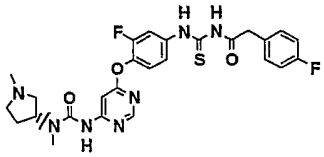

実施例263


実施例264

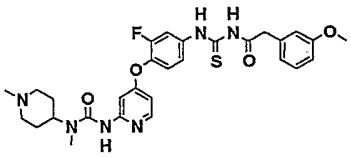

実施例265

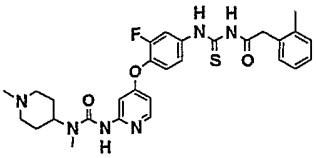

実施例266

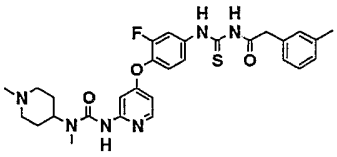

実施例267

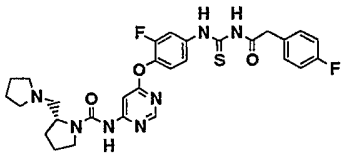

実施例268

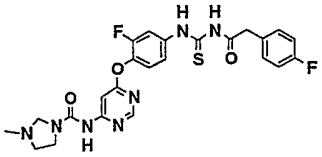
【表３６】

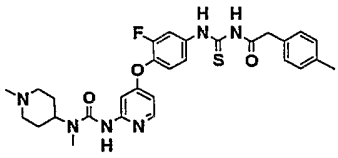

実施例269

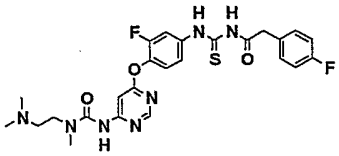

実施例270

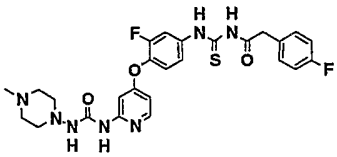

実施例271

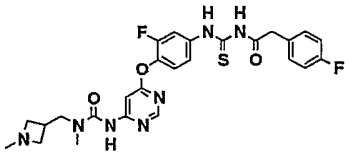

実施例272

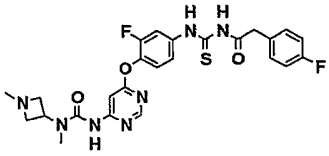

実施例273

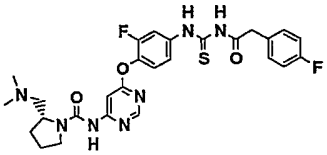

実施例274

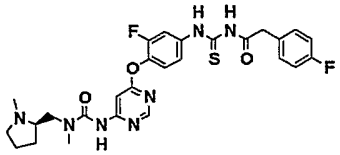

実施例275

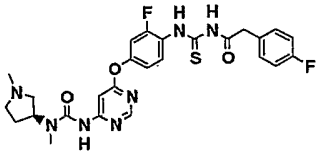

実施例276

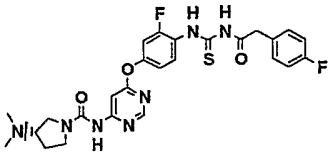

実施例277

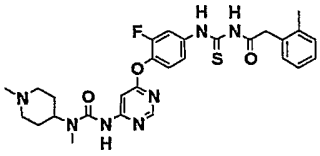

実施例278

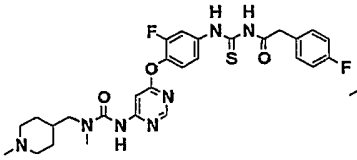

実施例279

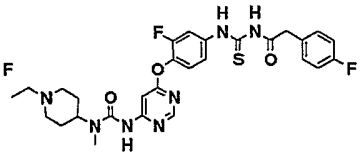

実施例280

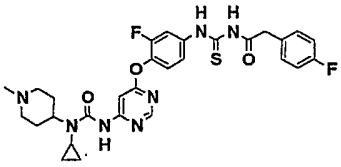

実施例281


実施例282

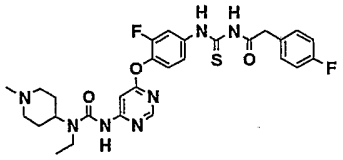

実施例283

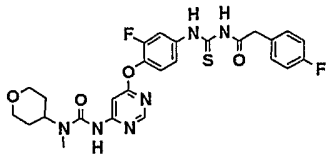

実施例284

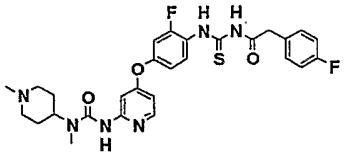

実施例285

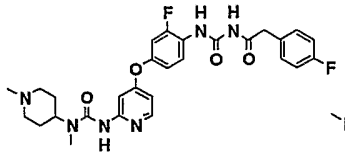

実施例286

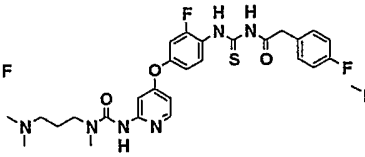
【表３７】

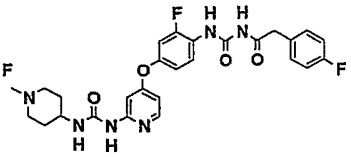

実施例287

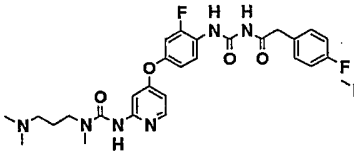

実施例288

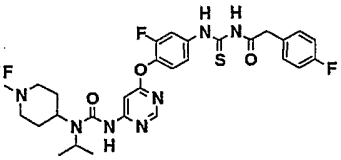

実施例289

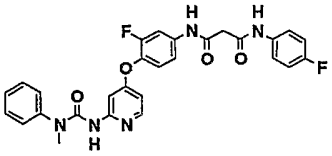

実施例290

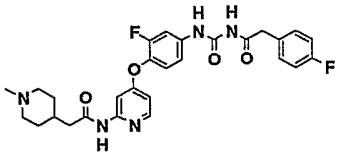

実施例291

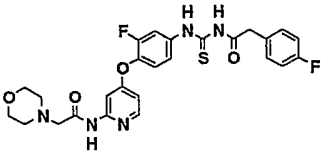

実施例292

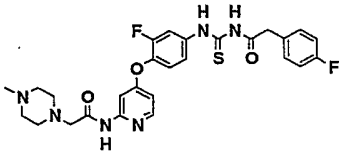

実施例293

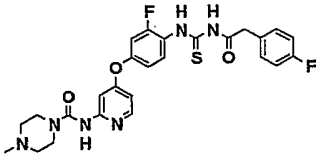

実施例294

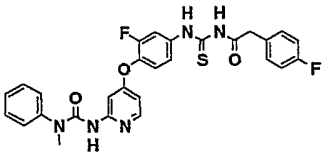

実施例295

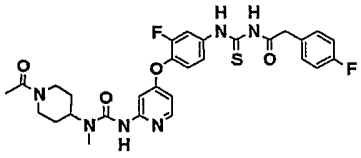

実施例296

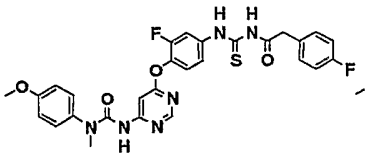

実施例297

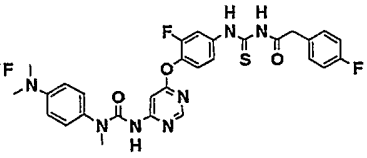

実施例298

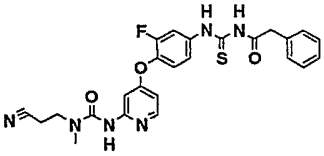

実施例299


実施例300

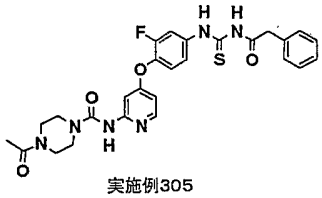

実施例301

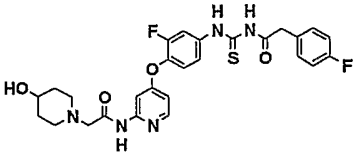

実施例302

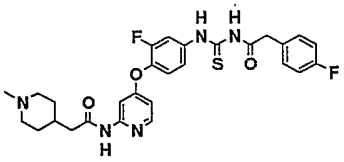

実施例303

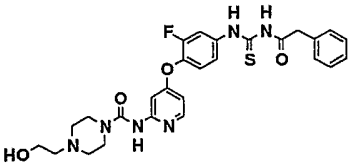

実施例304

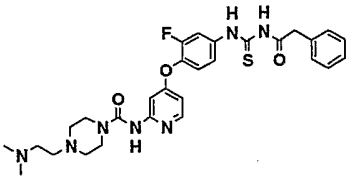
【表３８】

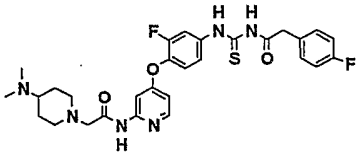

実施例305

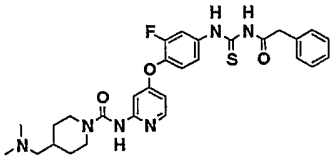

実施例306

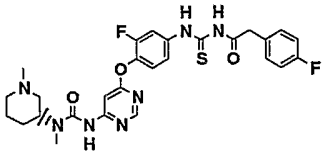

実施例307

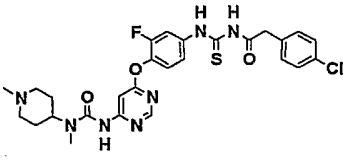

実施例308

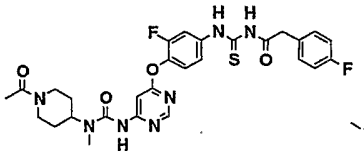

実施例309

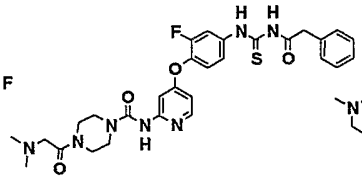

実施例310

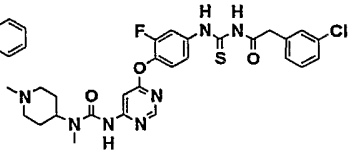

実施例311

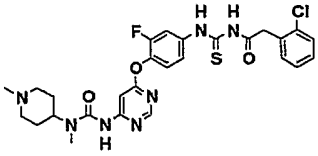

実施例312

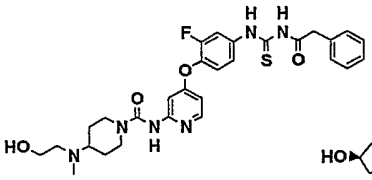

実施例313

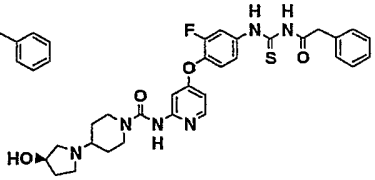

実施例314

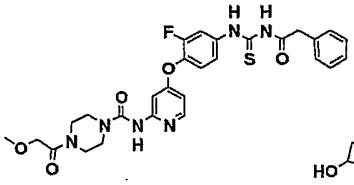

実施例315

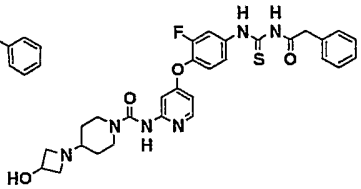

実施例316

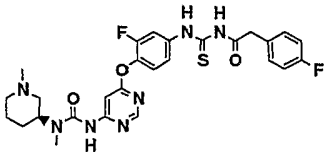

実施例317


実施例318

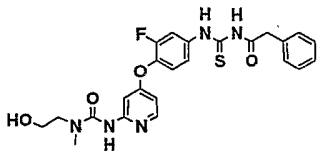

実施例319

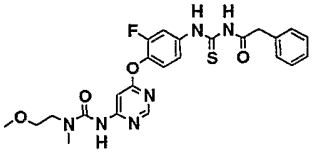

実施例320

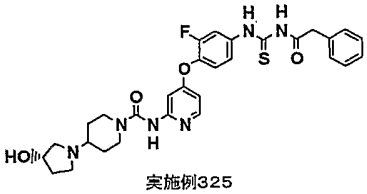

実施例321

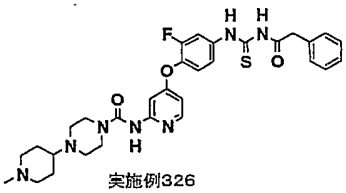

実施例322

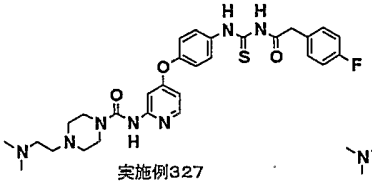
【表３９】

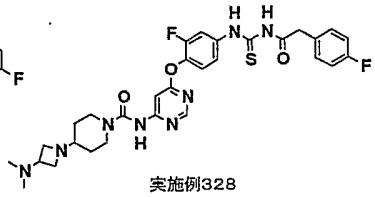

実施例323

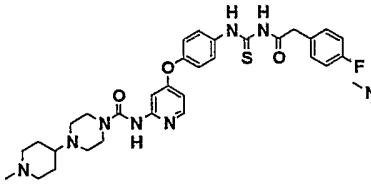

実施例324

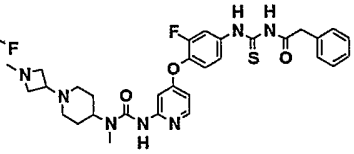

実施例325

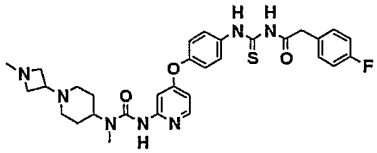

実施例326

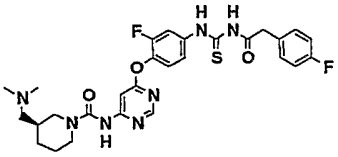

実施例327

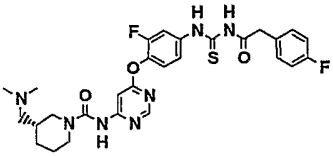

実施例328

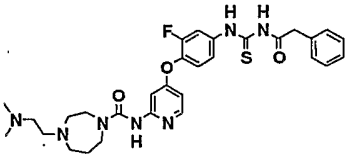

実施例329

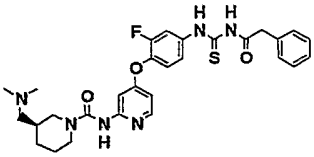

実施例330

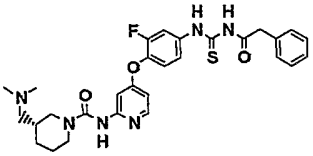

実施例331

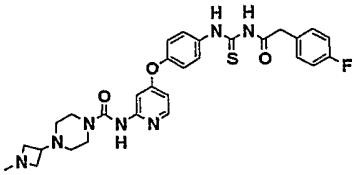

実施例332

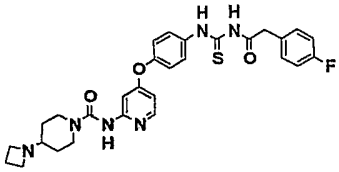

実施例333

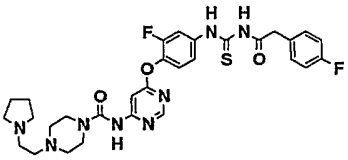

実施例334


実施例335

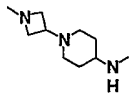

実施例336


実施例337

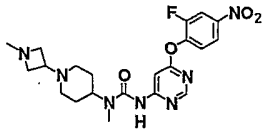

実施例338


実施例339

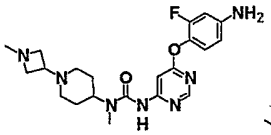
【表４０】



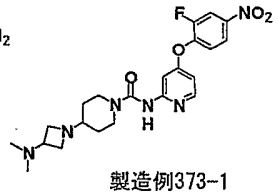
製造例355-1



製造例355-2

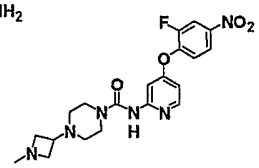


製造例355-3

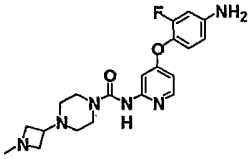


製造例373-1

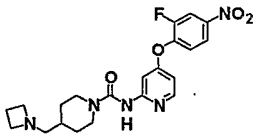
製造例373-2



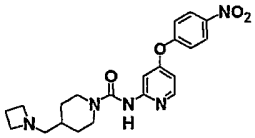
製造例377-1



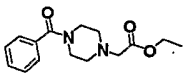
製造例377-2



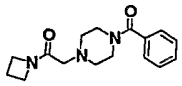
製造例384-1



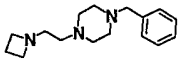
製造例385-1



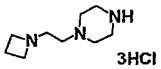
製造例387-1



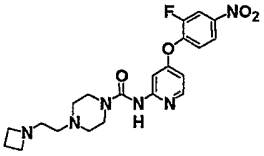
製造例387-2



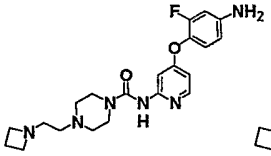
製造例387-3



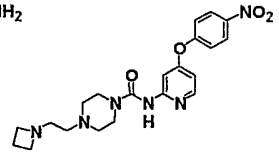
製造例387-4



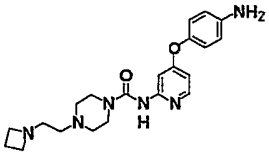
製造例387-5



製造例387-6

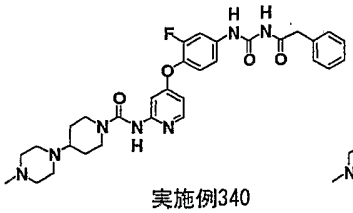


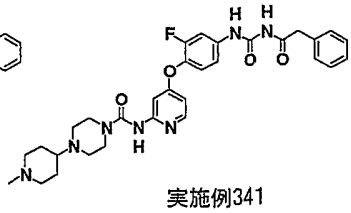
製造例388-1

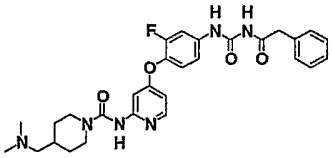


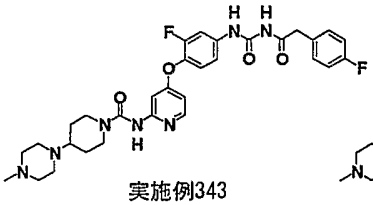
製造例388-2

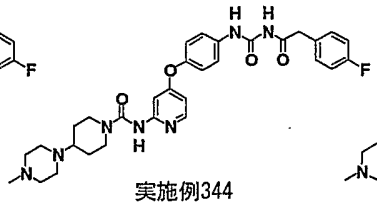
【表４１】

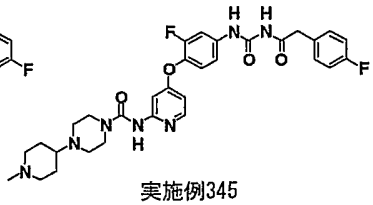

実施例340

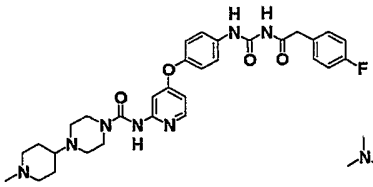

実施例341

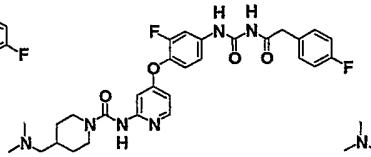

実施例342

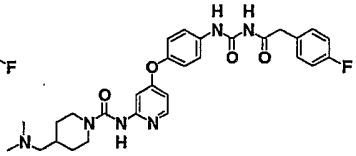

実施例343

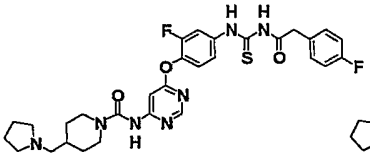

実施例344

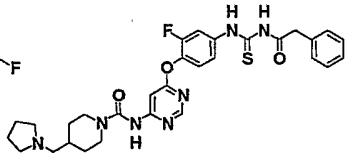

実施例345

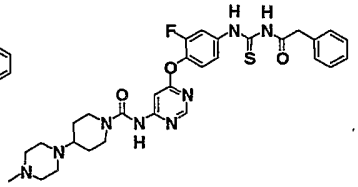

実施例346

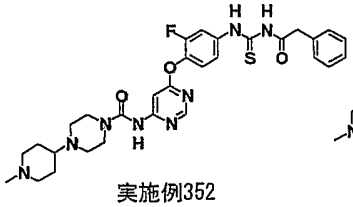

実施例347

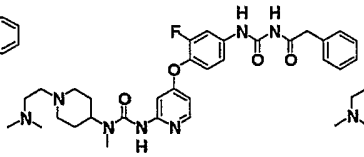

実施例348

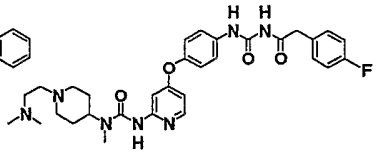

実施例349

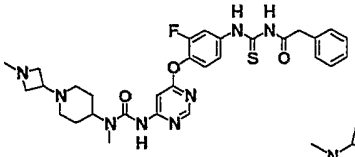

実施例350

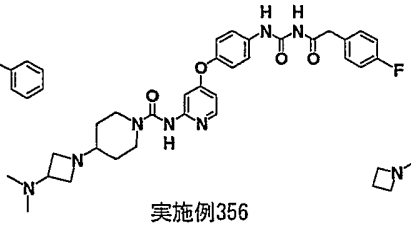

実施例351

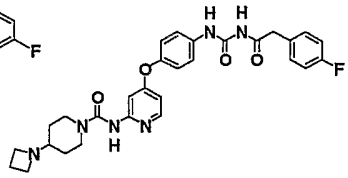

実施例352


実施例353

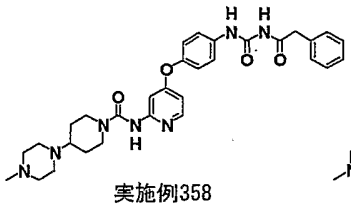

実施例354

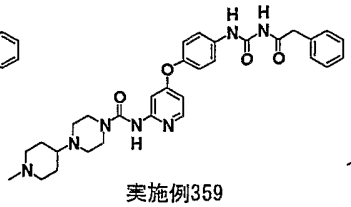

実施例355

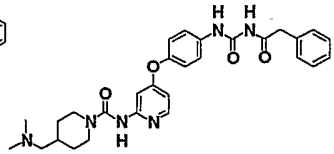

実施例356

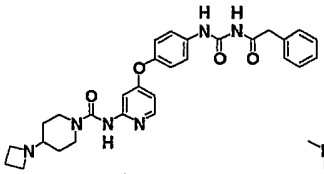

実施例357

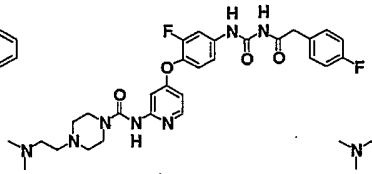
【表４２】

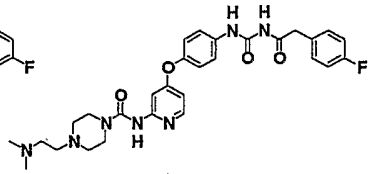

実施例358

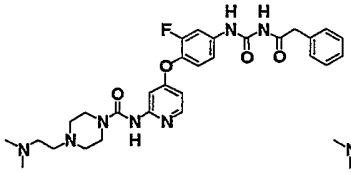

実施例359

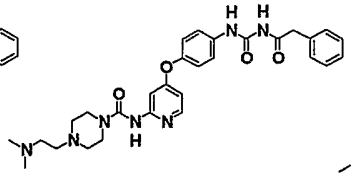

実施例360

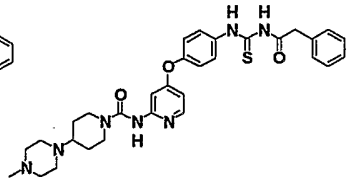

実施例361

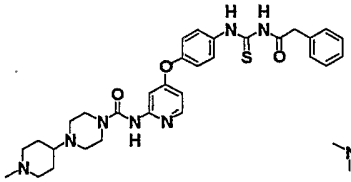

実施例362

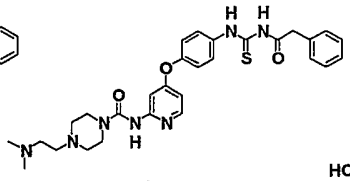

実施例363

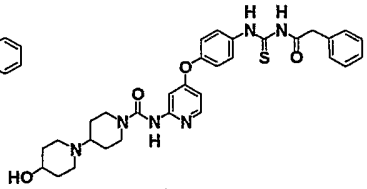

実施例364

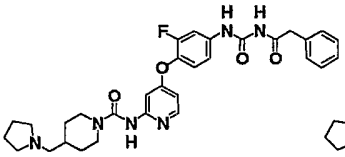

実施例365

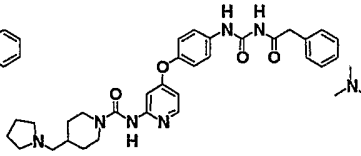

実施例366

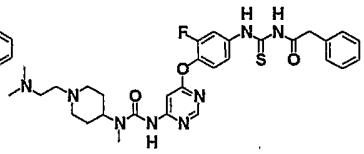

実施例367

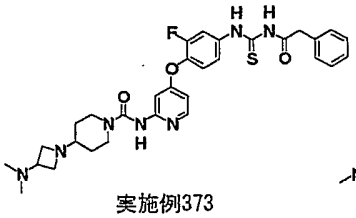

実施例368

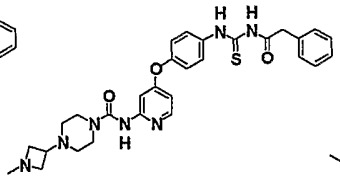

実施例369

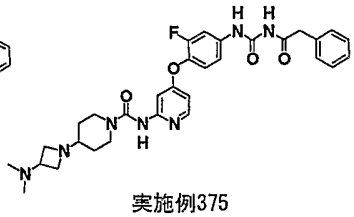

実施例370


実施例371

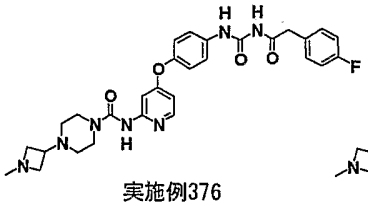

実施例372


実施例373

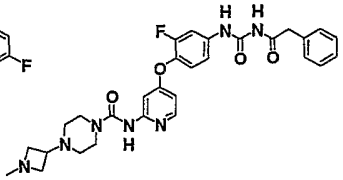

実施例374


実施例375

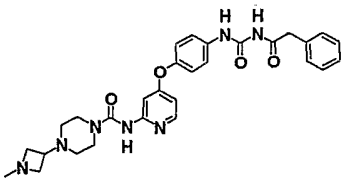
【表４３】



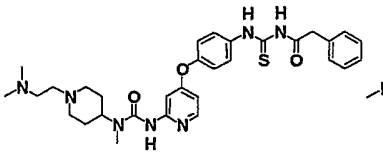
実施例376



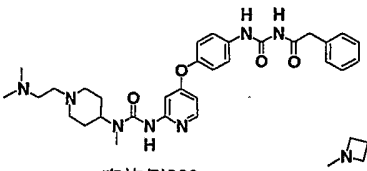
実施例377



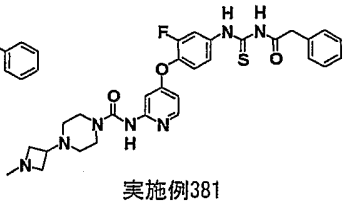
実施例378



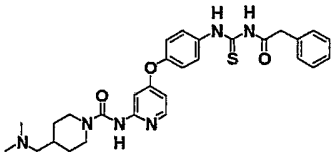
実施例379



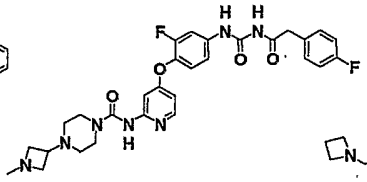
実施例380



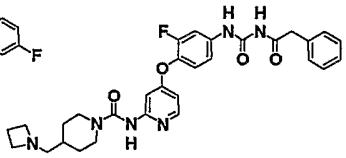
実施例381



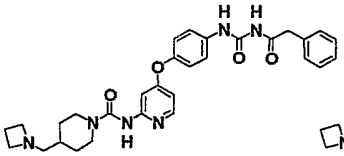
実施例382



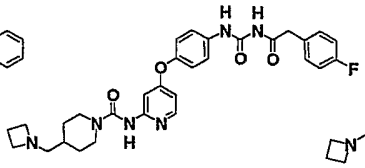
実施例383



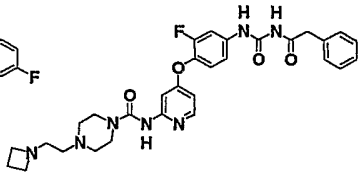
実施例384



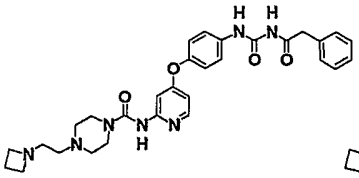
実施例385



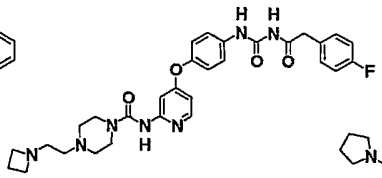
実施例386



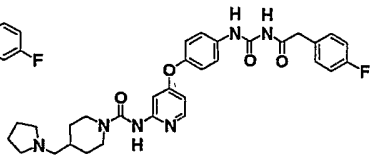
実施例387



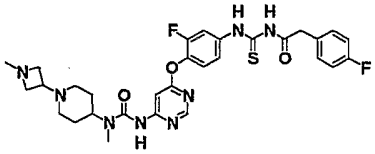
実施例388



実施例389

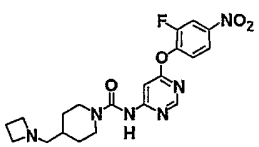


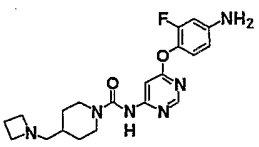
実施例390

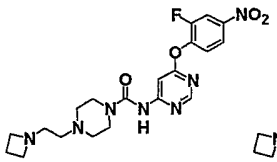


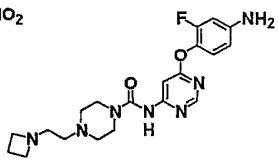
実施例391

【表４４】

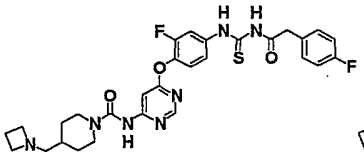

製造例392-1

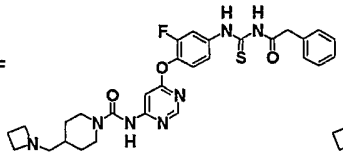

製造例392-2

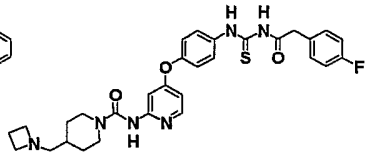

製造例396-1

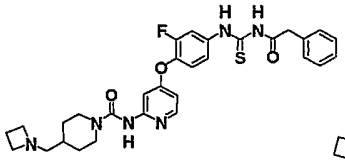

製造例396-2

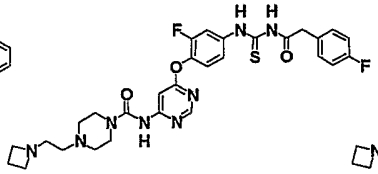
【表４５】

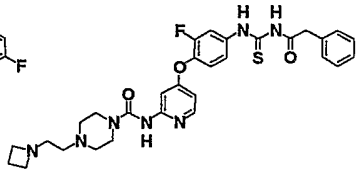

実施例392

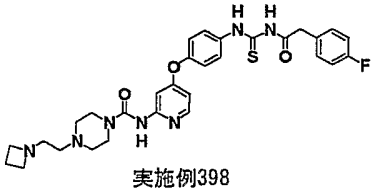

実施例393


実施例394


実施例395


実施例396


実施例397

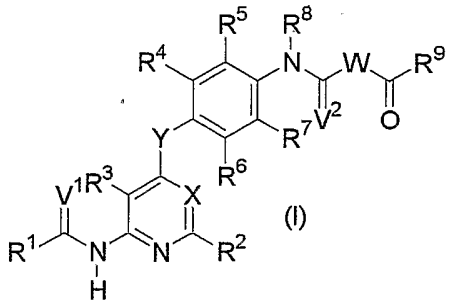

実施例398

産業上の利用可能性

本発明に係る化合物は、優れたＨＧＦＲ阻害作用を有し、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である。

請求の範囲

1． 一般式



(I)

（式中、R^1は、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{6-10}アリール基、C_{1-6}アルコキシ基、５～１０員ヘテロアリール基、３～１０員非芳香族ヘテロ環式基または式$-NR^{11a}R^{11b}$（式中、R^{11a}およびR^{11b}は、同一または異なって、水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-6}アルケニル基、C_{3-6}アルキニル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{6-10}アリール基、C_{1-6}アルコキシ基、５～１０員ヘテロアリール基または４～１０員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、R^{11a}およびR^{11b}は、下記置換基群ａまたは下記置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。

［置換基群ａ］

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキソ基。

［置換基群ｂ］

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

（式中、T^1は、単結合またはC_{1-6}アルキレン基を意味する。

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

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

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

［置換基群ｃ］

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

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

R^2およびR^3は、水素原子を意味する。

R^4、R^5、R^6およびR^7は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{1-6}アルコキシ基、アミノ基、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ基、式－CO－R^{12}（式中、R^{12}は、水素原子、水酸基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、アミノ基、モノ－C_1

$_{-6}$アルキルアミノ基またはジ－C_{1-6}アルキルアミノ基を意味する。）で表される基を意味する。

R^8は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。

R^9は、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{6-10}アリール基、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、５～１０員ヘテロアリール基、３～１０員非芳香族ヘテロ環式基、５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、３～１０員非芳香族ヘテロ環C_{1-6}アルキル基または式－$NR^{11a}R^{11b}$（式中、R^{11a}およびR^{11b}は、上記定義と同意義を意味する。）で表される基を意味する。

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

V^1およびV^2は、同一または異なって、酸素原子または硫黄原子を意味する。

Ｗは、式－Ｎ（R^{W3}）－（式中、R^{W3}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。

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

Ｙは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式－Ｎ（R^Y）－（式中、R^Yは、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。）

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

２．　R^1が、上記請求項１に記載の置換基群ａまたは置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基である請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

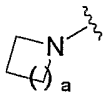
3．　R^1が、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群d]

アミノ基、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基およびジ－C_{1-6}アルキルアミノ基。

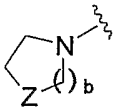
4．　R^1が、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

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



(II)

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



(III)

（式中、bは、1ないし3の整数を意味する。Zは、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式－NR^Z－（式中、R^Zは、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

6．　R^1が、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン－1－イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピロリジン－1－イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピペリジン－1－イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいアゼパン－1－イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピペラジン－1－イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよ

いジアゼパン－１－イル基、下記置換基群ｅから選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン－４－イル基、下記置換基群ｅから選ばれる置換基を有していてもよいチオモルホリン－４－イル基または下記置換基群ｅから選ばれる置換基を有していてもよい１，１－ジオキソチオモルホリン－４－イル基である請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

［置換基群ｅ］

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

７．　R^1が、下記置換基群ｅ’から選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン－１－イル基、下記置換基群ｅ’から選ばれる置換基を有していてもよいピロリジン－１－イル基、下記置換基群ｅ’から選ばれる置換基を有していてもよいピペリジン－１－イル基、下記置換基群ｅ’から選ばれる置換基を有していてもよいピペラジン－１－イル基、下記置換基群ｅ’から選ばれる置換基を有していてもよいジアゼパン－１－イル基または下記置換基群ｅ’から選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン－４－イル基である請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

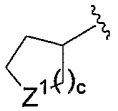
［置換基群ｅ’］

メチル基、エチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピ

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

８．　R^1が、式－$NR^{11a}R^{11b}$（式中、R^{11a}およびR^{11b}は、上記請求項１に記載のR^{11a}およびR^{11b}と同意義を意味する。）で表される基である請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

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



(IV)

（式中、ｃは、１ないし３の整数を意味する。Z^1は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式－NR^{Z1}－（式中、R^{Z1}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基を意味する。ただし、R^{11d}は上記請求項１に記載の置換基群ａまたは置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい。）で表される基である請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

１０．　R^1が、式－$NR^{11e}R^{11f}$（式中、R^{11e}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を意味する。R^{11f}は、C_{1-6}アルキル基、ピロリジン－３－イル基、ピペリジン－３－イル基、ピペリジン－４－イル基またはテトラヒドロピラン－４－イル基を意味する。ただし、R^{11f}は、上記請求項６に記載の置換基群ｅから選ばれる置換基を有していてもよい。）で表される基である請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

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

はその塩またはそれらの水和物。

[置換基群ｅ’’]

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。

１２．　R^4、R^5、R^6およびR^7が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはC_{1-6}アルキル基である請求項１～１１のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

１３．　R^8が、水素原子である請求項１～１２のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

１４．　V^1が、酸素原子である請求項１～１３のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

１５．　Ｘが、式－Ｃ（R^{10a}）＝（式中、R^{10a}は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。）で表される基である請求項１～１４のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

１６．　Ｘが、窒素原子である請求項１～１４のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

１７．　Ｙが、酸素原子である請求項１～１６のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

１８．　V^2が、硫黄原子である請求項１～１７のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

１９．　Ｗが、式－ＮＨ－で表される基であり、かつV^2が、硫黄原子である請求項１～１７のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

２０．　V^2が、酸素原子である請求項１～１７のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

２１．　Ｗが、式－ＮＨ－で表される基であり、かつV^2が、酸素原子である請求項１～１７のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

２２．　R^9が、上記請求項１に記載の置換基群ａまたは置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基、上記請求項１に記載の置換基群ａまたは置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、上記請求項１に記載の置換基群ａまたは置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよいC_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、上記請求項１に記載の置換基群ａまたは置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよいC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、上記請求項１に記載の置換基群ａまたは置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基もしくは上記請求項１に記載の置換基群ａまたは置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよい３～１０員非芳香族ヘテロ環C_{1-6}アルキル基である請求項１～２１のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

２３．　R^9が、上記請求項１に記載の置換基群ａまたは置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよいC_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル基もしくは上記請求項１に記載の置換基群ａまたは置換基群ｂから選ばれる置換基を有していてもよいC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基である請求項１～２１のいずれか１項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

２４．　請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

２５．　請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する肝細胞増殖因子受容体阻害剤。

２６．　請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する血管新生阻害剤。

２７．　請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗腫瘍剤。

２８．　腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である請求項２７記載の抗腫瘍剤。

２９．　請求項１記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する癌転移抑制剤。

SEQUENCE LISTING

<110> Eisai Co., Ltd.

<120> Novel Pyridine Derivatives and Pyrimidine Derivatives (1)

<130> FP04-0338-00

<160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 1
ccggccggat ccaaaaagag aaagcaaatt aaa 33

<210> 2
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 2
ttaattctgc agctatgatg tctcccagaa gga 33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/003701

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl^7 C07D213/75, 413/12, 407/12, 409/12, 487/08, 239/47, A61P43/00, 35/00, 9/00, 35/04, 1/18, 11/00, 13/08, 13/12, 15/00, 25/00, 1/00, A61K31/4439, 31/5377, 31/4409, 31/4545, 31/496, 31/4427,
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)
Int.Cl^7 C07D213/75, 413/12, 407/12, 409/12, 487/08, 239/47, A61K31/4439, 31/5377, 31/4409, 31/4545, 31/496, 31/4427, 31/551, 31/506, 31/505, 31/444

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAOLD(STN), CAplus(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 A	WO 2002/032872 A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), Full text; particularly, definition of Z^g in Claim 1; pages 36 to 46; pharmacological test example 3; examples 201, 214, 556 & AU 200195986 A & NO 200301731 A & KR 2003040552 A & HU 200302603 A2 & US 2004/053908 A1 & EP 1415987 A1 & CN 1478078 A & ZA 200303567 A	1-4,8-17, 20-29 5-7,18,19
A	WO 2003/000660 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 03 January, 2003 (03.01.03), & CA 2454538 A & EP 1411046 A1 & US 2004/242603 A1	1-29

☒ 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
16 May, 2005 (16.05.05)

Date of mailing of the international search report
31 May, 2005 (31.05.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/003701

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 2002/096361 A2 (CUI, Jingrong), 05 December, 2002 (05.12.02), & US 2003/125370 A1 & US 6599902 B2	1-29
A	WO 2003/087026 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 23 October, 2003 (23.10.03), & US 2003/199691 A1 & AU 2003240452 A1 & US 6790852 B2 & US 2004/214874 A1 & EP 1499577 A1	1-29
E,A	WO 2005/030140 A2 (EXELIXIS, INC.), 07 April, 2005 (07.04.05), (Family: none)	1-29
P,A	EP 1473043 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH), 03 November, 2004 (03.11.04), & WO 2004/096224 A2 & WO 2004/096224 A3	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/003701

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

Int.Cl^{7} 31/551, 31/506, 31/505, 31/444

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

Of the compounds of claims 1-21 and 24-29, those which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and disclosed in the meaning of Article 6 of the PCT to such a degree that a meaningful international search report can be made are limited to the claimed compounds in which a specific part, i.e., the substituent R^{9}, is alkyl substituted by aryl, etc.
In this international search report, a search was made for the compounds of claims 1-29 without limiting the claims to those compounds.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００５／００３７０１

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.7 C07D213/75, 413/12, 407/12, 409/12, 487/08, 239/47, A61P43/00, 35/00, 9/00, 35/04, 1/18, 11/00, 13/08, 13/12, 15/00, 25/00, 1/00, A61K31/4439, 31/5377, 31/4409, 31/4545, 31/496, 31/4427, 31/551, 31/506, 31/505, 31/444

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.7 C07D213/75, 413/12, 407/12, 409/12, 487/08, 239/47, A61K31/4439, 31/5377, 31/4409, 31/4545, 31/496, 31/4427, 31/551, 31/506, 31/505, 31/444

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

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）

CAOLD(STN), CAplus(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	WO 2002/032872 A1 (エーザイ株式会社) 2002.04.25, 文献全体、特に、請求項１のＺ^{g}の定義、第３６－４６頁、薬理試験例３、実施例２０１、２１４、５５６参照 & AU 200195986 A & NO 200301731 A & KR 2003040552 A & HU 200302603 A2 & US 2004/053908 A1 & EP 1415987 A1 & CN 1478078 A & ZA 200303567 A	１－４，８－１７，２０－２９
A		5-7, 18, 19
A	WO 2003/000660 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2003.01.03 & CA 2454538 A & EP 1411046 A1 & US 2004/242603 A1	１－２９

☑ 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
１６．０５．２００５

国際調査報告の発送日 31.5.2005

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　９５５０
谷尾　忍
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 2002/096361 A2(CUI, Jingrong)2002.12.05 & US 2003/125370 A1 & US 6599902 B2	１－２９
A	WO 2003/087026 A1(F. HOFFMANN-LA ROCHE AG)2003.10.23 & US 2003/199691 A1 & AU 2003240452 A1 & US 6790852 B2 & US 2004/214874 A1 & EP 1499577 A1	１－２９
ＥＡ	WO 2005/030140 A2(EXELIXIS, INC.)2005.04.07(ファミリーなし)	１－２９
ＰＡ	EP 1473043 A1(BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL G.M.B.H.)2004.11.03 & WO 2004/096224 A2 & WO 2004/096224 A3	１－２９

請求の範囲１－２１及び２４－２９に記載された化合物のうち、有意義な国際調査報告を行うことができる程度に、ＰＣＴ第６条の意味において明細書に裏付けられ、また、ＰＣＴ第６条の意味において開示されているのは、請求の範囲に記載された化合物の特定の部分、すなわち、置換基R^9がアリール等で置換されたアルキル基である場合の化合物に限られている。

なお、本国際調査報告においては、上記化合物に限定することなく、請求の範囲１－２９に記載された化合物について調査を行った。