

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7339282号  
(P7339282)

(45)発行日 令和5年9月5日(2023.9.5)

(24)登録日 令和5年8月28日(2023.8.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 A
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 K 31/4709(2006.01)	C 0 7 D 519/00	C S P

請求項の数 10 (全86頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-565414(P2020-565414)
(86)(22)出願日	令和1年5月21日(2019.5.21)
(65)公表番号	特表2021-524471(P2021-524471 A)
(43)公表日	令和3年9月13日(2021.9.13)
(86)国際出願番号	PCT/CN2019/087867
(87)国際公開番号	WO2019/223704
(87)国際公開日	令和1年11月28日(2019.11.28)
審査請求日	令和3年1月19日(2021.1.19)
(31)優先権主張番号	201810491115.3
(32)優先日	平成30年5月21日(2018.5.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)

(73)特許権者	513299225 上海 インスティテュート オブ マテリア メディカ、チャイニーズ アカデミー オ ブ サイエンスーズ SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES 中華人民共和国 上海 201203、プ ードン、ツァンジャン、ツーチョンジー ロード 555 555 Zuchongzhi Road , Zhangjiang, Pudon g, Shanghai 201203 China
----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

最終頁に続く

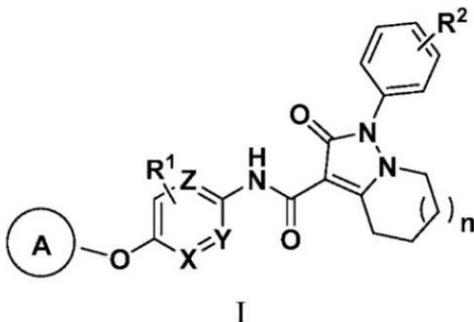
(54)【発明の名称】 縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物およびその調製方法、医薬組成物と使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 I に示される構造を有する縮合環式ピラゾロンホルムアミド (pyrazolone formamide) 系化合物、またはそのラセミ体、R - 異性体、S - 異性体、薬学的に許容される塩またはそれらの混合物であって、

【化1】

n は、1であり、X および Z は、それぞれ独立して CH または Nであり、Y は、CHであり、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、水素、重水素 (deuterium)、トリチウム (tritium)、ハロゲン (halogen)、置換または非置換の C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>

アルキル ( a l k y l )、置換または非置換の  $C_1 - C_6$  アルコキシ ( a l k o x y )、シアノ ( c y a n o )、ニトロ ( n i t r o )、アミノ ( a m i n o )、ヒドロキシル ( h y d r o x y l )、ヒドロキシメチル ( h y d r o x y m e t h y l )、カルボキシル ( c a r b o x y l ) および  $-O[(CH_2)_qO]_rR^3$  からなる群から選択され、前記置換は、基の 1 つまたは複数の水素原子が、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル からなる群から選択される置換基によって置換されることを指し、

$R^3$  は、水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、ハロゲン置換  $C_1 - C_6$  アルキル、およびヒドロキシメチルから選択され、

$q$  は、1、2、3 または 4 であり、

$r$  は、0、1 または 2 であり、

または、2 つの  $R^1$  とその隣接する炭素原子が共に、ベンゼン環、5 - 8 員のヘテロ芳香族環からなる群から選択される基を形成し、

【数 1】

Ⓐ 環は、

置換または非置換の 7 - 20 員の多環芳香環複素環であり、前記置換は、基の水素原子が、重水素 ( D )、トリチウム ( T )、ハロゲン、置換または非置換の  $C_1 - C_6$  アルキル、置換または非置換の  $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $-O[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH(C=O)[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH(SO_2)[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-O(CH_2)_sAr$ 、置換または非置換の  $C_3 - C_8$  シクロアルコキシ、置換または非置換の  $C_3 - C_8$  シクロアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  アミン基、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、カルボキシル、 $C_6 - C_{10}$  アリル、置換または非置換の 3 - 12 員の複素環基、および置換または非置換の 3 - 12 員のヘテロシクリオキシからなる群から選択される 1、2、3 または 4 の置換基によって置換されることを指し、前記芳香族複素環 ( 基 )、複素環 ( 基 ) は、それぞれ独立して酸素、硫黄および窒素から選択される 1 - 4 つのヘテロ原子を含み、または 2 つの隣接する置換基およびそれらに接続された原子は共に、置換または非置換の 6 - 20 員の複素環から選択される構造を形成することができ、前記複素環は、任意に N、O または S から選択される 1、2、3 または 4 つのヘテロ原子を含むことができ、

$s$  は、0、1、2、3 または 4 からなる群から選択され、

$Ar$  は、置換または非置換の  $C_6 - C_{12}$  アリル、置換または非置換の 5 - 12 員のヘテロアリールからなる群から選択され、

特に指定のない限り、前記置換は、基の 1 つまたは複数の水素原子が、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、ハロゲン置換  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_1 - C_6$  アルコキシカルボニル ( a l k o x y c a r b o n y l )、ハロゲン置換  $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、カルボキシルからなる群から選択される置換基によって置換されることを指す、前記縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物、またはそのラセミ体、 $R$  - 異性体、 $S$  - 異性体、薬学的に許容される塩またはそれらの混合物。

【請求項 2】

$R^1$  および  $R^2$  が、それぞれ独立して、水素、重水素、トリチウム、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシからなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物、またはそのラセミ体、 $R$  - 異性体、 $S$  - 異性体、薬学的に許容される塩またはそれらの混合物。

【請求項 3】

10

20

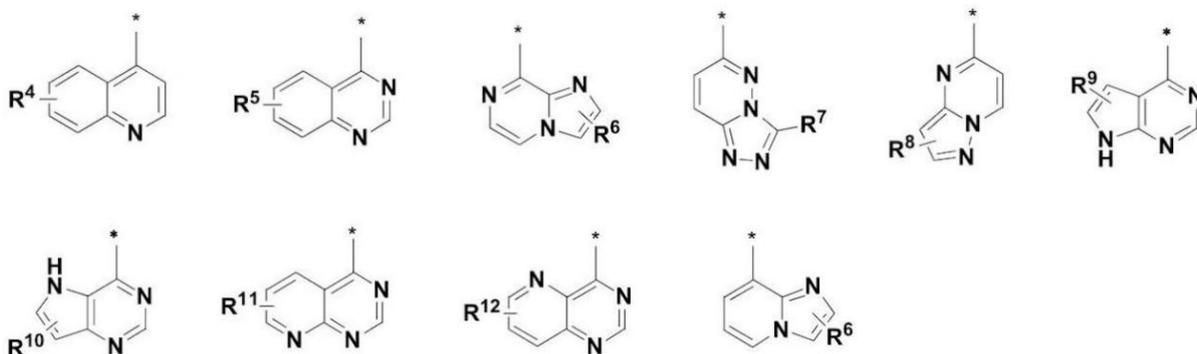
30

40

50

## 【化2】

①環が、



10

からなる群から選択され、

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ はそれぞれ、H、D、T、ハロゲン、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-O[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH(C=O)[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH(SO_2)[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-O(CH_2)_sAr$ 、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルコキシ、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アミン基、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、カルボキシル、置換または非置換の3 - 12員の複素環基、および置換または非置換の3 - 12員のヘテロシクリロキシから選択される1 - 4の置換基であり、または2つの隣接する前記基およびそれらに接続された原子は共に、置換または非置換の6 - 20員の複素環から選択される構造を形成することができ、前記複素環は、任意にN、OまたはSから選択される1、2、3または4つのヘテロ原子を含むことができることを特徴とする、

20

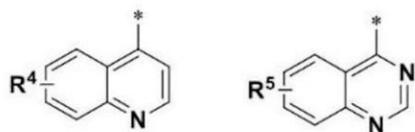
請求項1に記載の縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物、またはそのラセミ体、R - 異性体、S - 異性体、薬学的に許容される塩またはそれらの混合物。

30

【請求項4】

【化3】

前記①環が、



40

からなる群から選択されることを特徴とする、

請求項1に記載の縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物、またはそのラセミ体、R - 異性体、S - 異性体、薬学的に許容される塩またはそれらの混合物。

【請求項5】

$R^4$ 、 $R^5$ がそれぞれ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-O[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH(C=O)[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH(SO_2)[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-O(CH_2)_sAr$ 、置換または非置換の3 - 12員のヘテロシクリロキシおよび置換または非置換の3 - 12員の複素環基アミン基からなる1 - 4の置換基であり、または2つの隣接する前記基およびそれらに接続された原子は共に、置換または非置換の6 - 20員の複素環から選択される構造を形成する

50

ことができ、前記複素環は、任意にN、OまたはSから選択される1、2、3または4つのヘテロ原子を含むことができることを特徴とする、

請求項3に記載の縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物、またはそのラセミ体、R-異性体、S-異性体、薬学的に許容される塩またはそれらの混合物。

【請求項6】

前記縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物が、以下の化合物から選択されることを特徴とする、

請求項1に記載の縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物、またはそのラセミ体、R-異性体、S-異性体、薬学的に許容される塩またはそれらの混合物。

【表1-1】

番号	構造	番号	構造	番号	構造
DC621 001		DC621 037		DC621 071	
DC621 002		DC621 038		DC621 072	
DC621 004		DC621 039		DC621 073	
DC621 006		DC621 040		DC621 074	
DC621 007		DC621 041		DC621 075	
DC621 008		DC621 042		DC621 076	
DC621 009		DC621 043		DC621 077	
DC621 010		DC621 044		DC621 078	

10

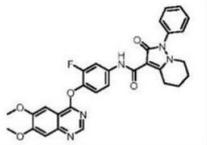
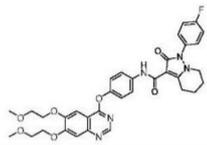
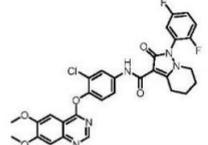
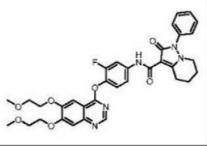
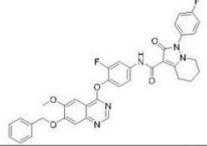
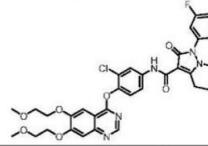
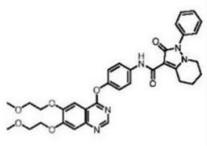
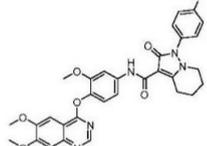
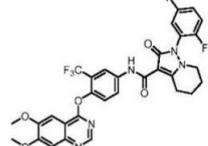
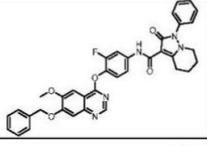
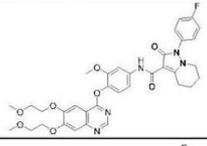
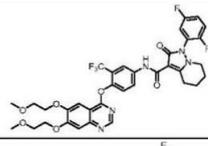
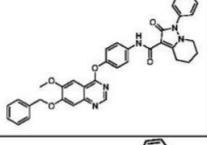
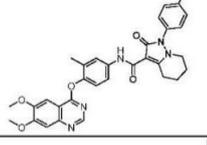
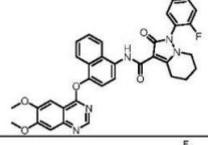
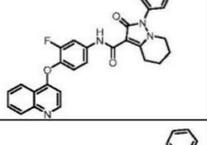
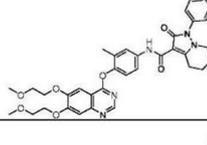
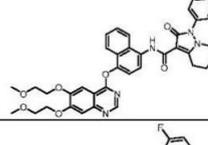
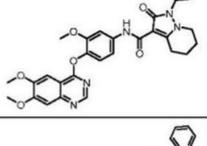
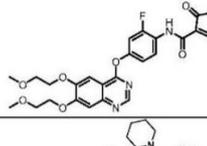
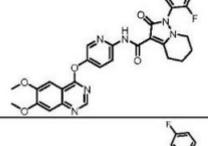
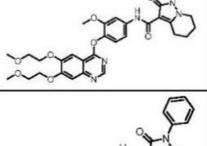
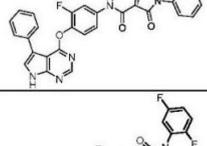
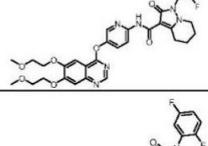
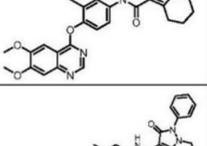
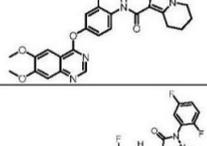
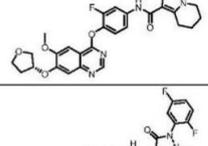
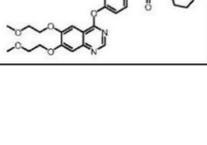
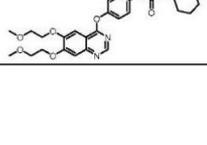
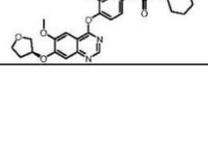
20

30

40

50

【表 1 - 2】

DC621 011		DC621 045		DC621 079	
DC621 012		DC621 046		DC621 080	
DC621 013		DC621 047		DC621 081	
DC621 014		DC621 048		DC621 082	
DC621 015		DC621 049		DC621 083	
DC621 016		DC621 050		DC621 084	
DC621 017		DC621 051		DC621 085	
DC621 018		DC621 052		DC621 086	
DC621 019		DC621 053		DC621 087	
DC621 020		DC621 054		DC621 088	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

DC621 021		DC621 055		DC621 089	
DC621 022		DC621 056		DC621 090	
DC621 023		DC621 057		DC621 091	
DC621 024		DC621 058		DC621 092	
DC621 025		DC621 059		DC621 093	
DC621 026		DC621 060		DC621 094	
DC621 027		DC621 061		DC621 095	
DC621 028		DC621 062		DC621 096	
DC621 029		DC621 063		DC621 097	
DC621 030		DC621 064		DC621 098	

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

DC621 031		DC621 065		DC621 099	
DC621 032		DC621 066		DC621 100	
DC621 033		DC621 067		DC621 101	
DC621 034		DC621 068		DC621 102	
DC621 035		DC621 069		DC621 103	
DC621 036		DC621 070		DC621 104	
DC621 105		DC621 107			
DC621 106		DC621 108			

10

20

30

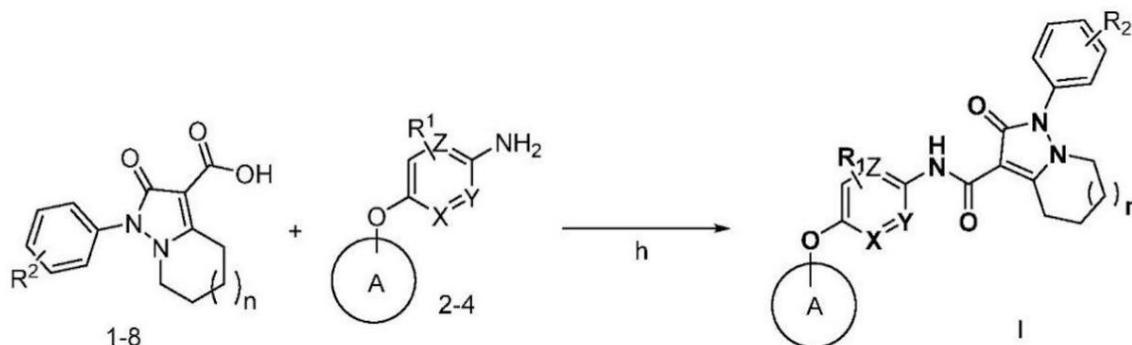
## 【請求項 7】

請求項 1 に記載の化合物の調製方法であって、前記方法は、以下のステップを含み：

40

50

## 【化 4】



10

不活性溶媒中で、式 1 - 8 化合物を式 2 - 4 化合物と反応させて、式 I 化合物を得ることを特徴とする、前記化合物の調製方法。

## 【請求項 8】

医薬組成物であって、

前記医薬組成物は、治療有効量の請求項 1 に記載の式 I 化合物、またはその薬学的に許容される塩、ラセミ体、R - 異性体、S - 異性体またはそれらの混合物の 1 つまたは複数、および任意の薬学的に許容される担体、賦形剤、アジュバント、補助剤および / または希釈剤を含むことを特徴とする、前記医薬組成物。

20

## 【請求項 9】

キナーゼ阻害剤であって、

前記阻害剤は、阻害有効量の請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の式 I 化合物、またはその薬学的に許容される塩、ラセミ体、R - 異性体、S - 異性体またはそれらの混合物の 1 つまたは複数、および任意の薬学的に許容される担体、賦形剤、アジュバント、補助剤および / または希釈剤を含み、前記キナーゼは、A X L、c - M e t、またはその組み合わせからなる群から選択されることを特徴とする、前記キナーゼ阻害剤。

## 【請求項 10】

キナーゼ活性に関連する疾患を治療または予防するための医薬組成物の調製のため、または、キナーゼ阻害剤の調製のための、請求項 1 に記載の式 I 化合物の使用であって、前記キナーゼは、A X L、c - M e t、またはその組み合わせからなる群から選択されることを特徴とする、前記化合物の使用。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、薬物化学および薬物療法の分野に関し、具体的に、縮合環式ピラゾロンホルムアミド (pyrazolone formamide) 系化合物、その調製方法、そのような化合物を含む医薬組成物、および A X L 阻害剤として、特に腫瘍治療の薬物の調製するための使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

悪性腫瘍は、人間の健康を深刻に脅かす主要な疾患の 1 つになっている。「2014 年世界癌レポート」では、世界の癌負担が急増しており、中国の新規癌症例が世界第 1 位にランクインしているとの指摘があり、2012 年の新規症例数は約 306 万件、死亡者数は約 220 万人で、約世界全体の 20%、死亡者の 25% を占めている。現在、腫瘍は心血管疾患を上回り、次第に主要な死因となり、患者に多大な肉体的および精神的苦痛をもたらし、患者の家族や国に多大な経済的負担をもたらしている。市場には多くの抗腫瘍薬があるが、特に薬剤耐性などの問題出現のため、悪性腫瘍は依然として克服が困難な主要な疾患である。

40

## 【0003】

50

従来の細胞毒性系化学療法薬と比較して、チロシンキナーゼを標的とする小分子抗腫瘍薬は、その優れた特異性と有効性、より優れた患者耐性、および比較的少ない副作用のために、抗腫瘍薬研究のホットスポットになっている。受容体チロシンキナーゼ (RTK) は、内因性 RTK 活性を持つ細胞表面膜貫通タンパク質受容体の一種であり、その構造は、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内キナーゼドメインを含み、細胞外環境から細胞質および核にシグナルを伝達することにより、生存、成長、分化、接着および運動を含む正常な細胞プロセスを調節する。現在、58の受容体チロシンキナーゼが発見されており、キナーゼドメインのアミノ酸配列の相同性と細胞外構造の類似性に応じて20のサブファミリーに分類することができる。その中で、AXL受容体は、受容体チロシンキナーゼサブファミリーのメンバーであり、ヒト慢性骨髄性白血病で最初に発見され、Tyro3 (Etk2またはTif) およびMer (Nyk、EykyまたはTyro12としても知られる) とともに受容体チロシンキナーゼサブファミリー (TAMファミリー (TAM family)) を形成する。AXLは、そのリガンドであるGas6に結合することにより、キナーゼスーパーファミリーの活性化をもたらす。体の炎症性免疫応答の調節、食作用の定常状態の維持、およびNK細胞の分化と成熟の調節において重要な調節的役割を果たす。現在、AXLの高発現は、肺癌、乳癌、肝臓癌、膵臓癌、前立腺癌など、腫瘍の再発や予後不良と密接に関連しているさまざまな固形腫瘍で見られる。AXLの異常な発現は、腫瘍細胞のアポトーシスを活性化および拮抗し、腫瘍細胞の浸潤と転移を促進し、腫瘍の血管新生を促進し、これにより、複数のリンクで腫瘍の発生と発達を促進する。特に懸念されるのは、最近の研究で、AXLの高発現がEGFRの後天性耐性を媒介する可能性があることが示され、臨床研究では、EGFR耐性患者の最大20%がAXLの高発現を示し、AXL阻害剤の組み合わせに関する前臨床試験は、EGFR阻害剤耐性を効果的に克服することができる。さらに、AXLの過剰発現の異常な活性化は、他の標的阻害剤および化学療法薬の耐性とも密接に関連しており、AXLが併用薬に幅広い用途があることを示唆している。他のキナーゼとは異なり、AXLは腫瘍微小環境のマクロファージ、樹状細胞で高度に発現しており、腫瘍細胞および他の間質細胞と相互作用することで相乗的に腫瘍の進行を促進することができる。したがって、近年、標的AXL阻害剤の研究開発は、抗腫瘍薬研究のフロンティアおよびホットスポットになっている。

10

20

#### 【0004】

現在、32のAXL阻害剤が研究されており、そのうち25は小分子阻害剤である。BergentBio社によって開発された化合物BGB324は、現在、高い選択性を有すると報告されている唯一のAxlキナーゼ阻害剤であるが、実際には、同じファミリーのメンバーであるMerとTyro-3、およびABL、InsR、EGFR、HER-2、PDGFRに強い阻害を及ぼす。前臨床試験の結果は、BGB324が良好な薬物動態学的および毒物学的特性を有することを示す。乳癌の2つの転移性マウスモデルでは、乳癌の転移を防ぎ、生存期間を延長することができ、腫瘍細胞および腫瘍間質細胞では、AXLシグナルは乳癌の転移を複数のレベルで調節することができ、現在、臨床II研究に入っている。カボザチニブ (Cabozantinib)、BMS777607、ニンゲチニブ (Ningetinib) など、他の臨床的に研究または市販されている化合物は、AXLに対して強力な阻害効果を示すが、これらはすべて他のターゲットを標的とする小分子受容体チロシンキナーゼ阻害剤であり、AXLへの選択性は高くなく、複数のターゲットを持つ非選択的なキナーゼ阻害剤である。

30

40

#### 【0005】

要約すると、当技術分野では、AXLキナーゼを選択的に標的とする小分子阻害剤がまだ不足している。

#### 【発明の概要】

#### 【0006】

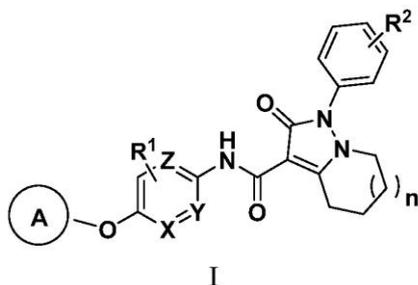
本発明の目的は、AXLキナーゼを選択的に標的とする小分子阻害剤を提供することである。

#### 【0007】

50

本発明の第1の態様では、以下の一般式Iに示される構造を有する縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物、またはそのラセミ体、R-異性体、S-異性体、薬学的に許容される塩またはそれらの混合物であって、

【化1】



10

nは、0～2の整数、好ましくは、0または1であり、

X、YおよびZは、CHまたはNであり、

R1およびR2は、それぞれ独立して、水素、重水素 (deuterium)、トリチウム (tritium)、ハロゲン (halogen)、置換または非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル (alkyl)、置換または非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ (alkoxy)、置換または非置換のC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル (cycloalkyl)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル (alkenyl)、シアノ (cyano)、ニトロ (nitro)、アミノ (amino)、ヒドロキシル (hydroxyl)、ヒドロキシメチル (hydroxymethyl)、カルボキシル (carboxyl) および -O[(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O]<sub>r</sub>R<sup>3</sup> からなる群から選択され、前記置換は、基の1つまたは複数の水素原子が、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル (alkoxycarbonyl)、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロゲン置換C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、カルボキシル、スルフヒドリル (sulfhydryl)、スルホニル (sulfonyl)、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリル (aryl)、および3-12員の複素環基からなる群から選択される置換基によって置換されることを指し、

20

30

R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、およびヒドロキシメチルから選択され、

qは、1、2、3または4であり、

rは、0、1、2、3または4であり、

または、2つのR<sup>1</sup>とその隣接する炭素原子が共に、ベンゼン環、5-8員のヘテロ芳香族環からなる群から選択される基を形成し、

または、2つのR<sup>2</sup>とその隣接する炭素原子が共に、ベンゼン環、5-8員のヘテロ芳香族環からなる群から選択される基を形成し、

【数1】

Ⓐ環は、

40

置換または非置換の7-20員の多環式複素環、置換または非置換の7-20員の多環芳香環、置換または非置換の7-20員の多環芳香環複素環からなる群から選択され、前記置換は、基の水素原子が、重水素 (D)、トリチウム (T)、ハロゲン、置換または非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換または非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-O[(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O]<sub>r</sub>R<sup>3</sup>、-NH[(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O]<sub>r</sub>R<sup>3</sup>、-NH(C=O)[(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O]<sub>r</sub>R<sup>3</sup>、-NH(SO<sub>2</sub>)[(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O]<sub>r</sub>R<sup>3</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>Ar、置換または非置換のC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、置換または非置換のC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルアミノ、置

50

換または非置換の C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> エポキシアルキル、置換または非置換の C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアミノアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミン基 (amine group) (好ましくは、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アミン基)、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、カルボキシル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリロキシ、置換または非置換の 3 - 12 員の複素環基、置換または非置換の 3 - 12 員のヘテロシクリロキシおよび置換または非置換の 3 - 12 員の複素環基アミン基からなる群から選択される 1、2、3 または 4 の置換基によって置換されることを指し、前記芳香族複素環 (基)、複素環 (基) は、それぞれ独立して酸素、硫黄および窒素から選択される 1 ~ 4 つのヘテロ原子を含み、または 2 つの隣接する置換基およびそれらに接続された原子は共に、置換または非置換の 6 - 20 員の複素環から選択される構造を形成することができ、前記複素環は、任意に N、O または S から選択される 1、2、3 または 4 つのヘテロ原子を含むことができ、

10

s は、0、1、2、3 または 4 からなる群から選択され、

Ar は、置換または非置換の C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub> アリル、置換または非置換の 5 - 12 員のヘテロアリールからなる群から選択され、

【0008】

特に指定のない限り、前記置換は、基の 1 つまたは複数の水素原子が、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、ハロゲン置換 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシカルボニル (alkoxycarbonyl)、ハロゲン置換 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、カルボキシルからなる群から選択される置換基によって置換されることを指す、前記縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物、またはそのラセミ体、R - 異性体、S - 異性体、薬学的に許容される塩またはそれらの混合物を提供する。

20

【0009】

別の好ましい例では、本発明において、前記ハロゲンは、F、Cl、Br または I である。

【0010】

別の好ましい例では、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、水素、重水素、トリチウム、ハロゲン、置換または非置換の C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、置換または非置換の C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシルからなる群から選択され、前記置換は、基の 1 つまたは複数の水素原子が、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシカルボニル、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、カルボキシルからなる群から選択される置換基によって置換されることを指し、または 2 つの R<sup>1</sup> とその隣接する炭素原子と共に、ベンゼン環、5 - 8 員のヘテロ芳香族環からなる群から選択される基を形成する。

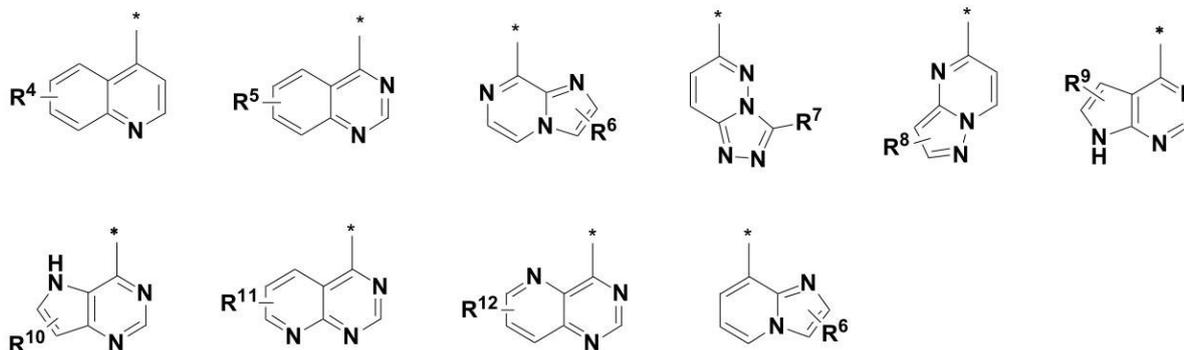
30

【0011】

別の好ましい例では、

【化 2】

Ⓐ環は、



40

50

からなる群から選択され、

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ はそれぞれ、H、D、T、ハロゲン、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-O[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH(C=O)[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH(SO_2)[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-O(CH_2)_sAr$ 、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルコキシ、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルアミノ、置換または非置換の $C_3 - C_8$ エポキシアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアミノアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミン基（好ましくは、 $C_1 - C_6$ アミン基）、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、カルボキシル、 $C_6 - C_{10}$ アリル、 $C_6 - C_{10}$ アリロキシ、置換または非置換の3 - 12員の複素環基、置換または非置換の3 - 12員のヘテロシクリロキシおよび置換または非置換の3 - 12員の複素環基アミン基から選択される1 - 4の置換基であり、または2つの隣接する前記基およびそれらに接続された原子は共に、置換または非置換の6 - 20員の複素環から選択される構造を形成することができ、前記複素環は、任意にN、OまたはSから選択される1、2、3または4つのヘテロ原子を含むことができる。

10

【0012】

別の好ましい例では、前記 $R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、シアノ、ヒドロキシル基からなる群から選択される1 - 3の置換基であり、または2つの $R^1$ とその隣接する炭素原子と共に、ベンゼン環、5 - 8員のヘテロ芳香族環からなる群から選択される基を形成する。

20

【0013】

別の好ましい例では、前記 $R^1$ は、それぞれ独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メトキシ、トリフルオロメチルからなる群から選択される1 - 3の置換基であり、または2つの $R^1$ とその隣接する炭素原子と共にベンゼン環を形成する。

【0014】

別の好ましい例では、前記 $R^2$ は、それぞれ独立して、1 - 3のフッ素である。

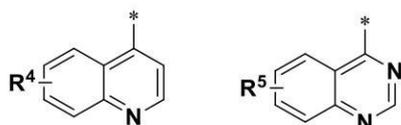
【0015】

別の好ましい例では、

【化3】

30

前記 $\textcircled{A}$ 環は、



からなる群から選択される。

【0016】

40

別の好ましい例では、 $R^4$ 、 $R^5$ はそれぞれ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-O[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH(C=O)[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-NH(SO_2)[(CH_2)_qO]_rR^3$ 、 $-O(CH_2)_sAr$ 、置換または非置換の3 - 12員のヘテロシクリロキシおよび置換または非置換の3 - 12員の複素環基アミン基からなる1 - 4の置換基であり、または2つの隣接する前記基およびそれらに接続された原子は共に、置換または非置換の6 - 20員の複素環から選択される構造を形成することができ、前記複素環は、任意にN、OまたはSから選択される1、2、3または4つのヘテロ原子を含むことができる。

【0017】

別の好ましい例では、Arは、置換または非置換の $C_6 - C_{12}$ アリール基である。

50

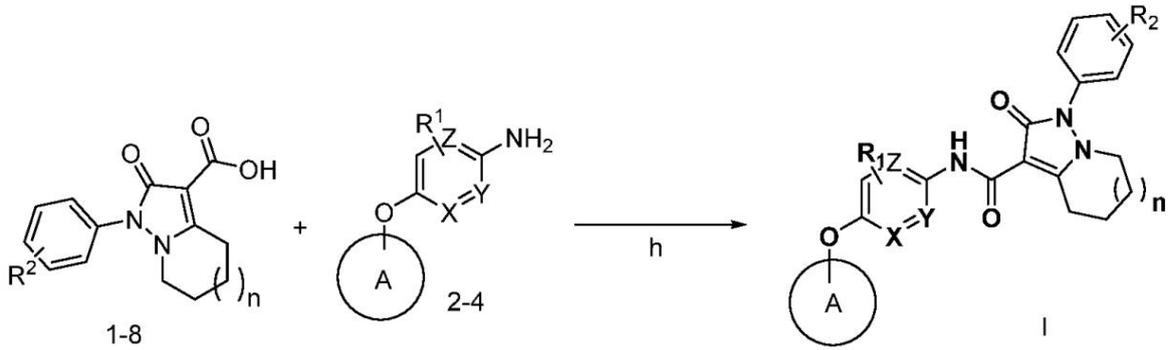
## 【0018】

別の好ましい例では、前記縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物は、実施例で現れた化合物DC621001 - DC621108である。

## 【0019】

本発明の第2の態様では、本発明の第1の態様に記載の化合物の調製方法を提供し、前記方法は、以下のステップを含み：

## 【化4】



10

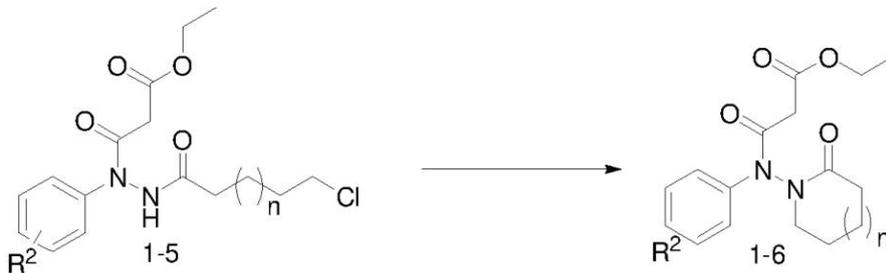
不活性溶媒中で、式1-8化合物を式2-4化合物と反応させて、式I化合物を得る。

## 【0020】

別の好ましい例では、前記式1-8化合物は、以下のステップによって調製され：

20

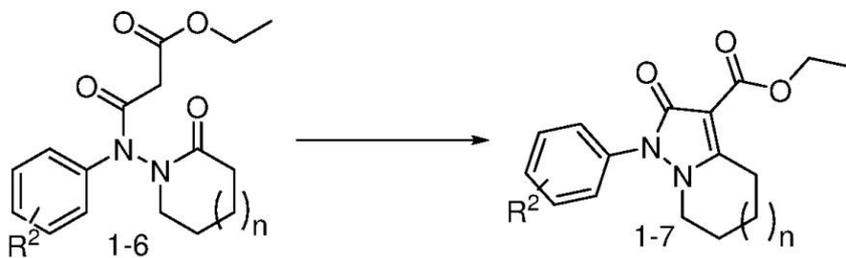
## 【化5】



(b1) 不活性溶媒中で、式1-5化合物で反応させて、式1-6化合物を得；

30

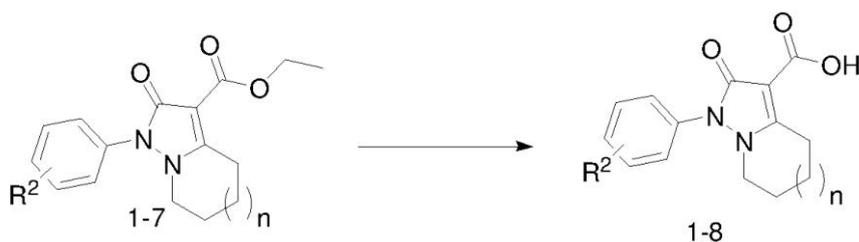
## 【化6】



(b2) 不活性溶媒中で、式1-6化合物で反応させて、式1-7化合物を得；

40

## 【化7】



(b3) 不活性溶媒中で、式1-7化合物で反応させて、式1-8化合物を得た。

50

## 【0021】

本発明の第3の態様では、医薬組成物であって、前記医薬組成物は、治療有効量の請求項1に記載の式I化合物、またはその薬学的に許容される塩、ラセミ体、R-異性体、S-異性体またはそれらの混合物の1つまたは複数、および任意の薬学的に許容される担体、賦形剤、アジュバント、補助剤および/または希釈剤を含む、前記医薬組成物を提供する。

## 【0022】

本発明の第4の態様では、キナーゼ阻害剤であって、前記阻害剤は、阻害有効量の第1の態様に記載の式I化合物、またはその薬学的に許容される塩、ラセミ体、R-異性体、S-異性体またはそれらの混合物の1つまたは複数、および任意の薬学的に許容される担体、賦形剤、アジュバント、補助剤および/または希釈剤を含み、前記キナーゼは、AXL、c-Met、またはその組み合わせからなる群から選択される、前記キナーゼ阻害剤を提供する。

10

## 【0023】

本発明の第5の態様では、第1の態様に記載の式I化合物の使用であって、(i)キナーゼ活性または発現量に関連する疾患の治療または予防、(ii)キナーゼの活性の阻害、またはキナーゼの発現量の低下、(iii)キナーゼ活性に関連する疾患を治療または予防するための医薬組成物の調製、(iv)キナーゼ阻害剤の調製からなる群から選択する1つまたは複数の用途に使用され、

## 【0024】

前記キナーゼは、AXL、c-Met、またはその組み合わせからなる群から選択される、前記化合物の使用を提供する。

20

## 【0025】

別の好ましい例では、前記疾患は腫瘍であり、好ましくは、肺癌、胃癌、肝臓癌、腎臓癌、乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌、食道癌、頭頸部癌、黒色腫、神経膠腫、急性骨髄性白血病などからなる群から選択される腫瘍である。

## 【0026】

本発明の範囲内で、本発明の上記の技術的特徴および以下(例えば、実施例)に具体的に説明する各技術的特徴を互いに組み合わせて、新規または好ましい技術的解決手段を形成することができることを理解されたい。スペースの制限のため、ここでは繰り返さない。

30

## 【図面の簡単な説明】

## 【0027】

【図1】図1は、化合物DC621044のザイモグラム選択性を示す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0028】

長期にわたる詳細な研究の後、本発明者らは、新規構造を有する縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物を設計および調製した。前記化合物は、AXL、c-Metなどのキナーゼを選択的に阻害することができる。上記の発見に基づいて、本発明者らは本発明を完成させた。

## 【0029】

本発明の1つの目的は、一般式Iに示される縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物、その薬学的に許容される塩、ラセミ体、R-異性体、S-異性体またはそれらの混合物を提供することである。

40

## 【0030】

本発明の別の目的は、上記の一般式Iに示される縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物の調製方法を提供することである。

## 【0031】

本発明の別の目的は、治療有効量の上記の一般式Iに示される縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物、その薬学的に許容される塩、ラセミ体、R-異性体、S-異性体またはそれらの混合物の1つまたは複数を含む医薬組成物を提供するすることである。

50

## 【0032】

本発明の別の目的は、上記の一般式 I に示される縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物、その薬学的に許容される塩、ラセミ体、R - 異性体、S - 異性体またはそれらの混合物の 1 つまたは複数を含む A X L 阻害剤を提供することである。

## 【0033】

本発明の別の目的は、悪性腫瘍疾患の治療に使用される上記の一般式 I に示される縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物、その薬学的に許容される塩、ラセミ体、R - 異性体、S - 異性体またはそれらの混合物の使用を提供することである。

## 【0034】

## 用語

本発明において、他に特定されない限り、使用される用語は、当技術分野で知られている一般的な意味を有する。

本発明において、用語「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル」は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基を指し、非限定的に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチルおよびヘキシルなど、好ましくは、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチルおよび tert - ブチルを含む。

## 【0035】

本発明において、用語「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ」は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルコキシ基を指し、非限定的に、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなどを含む。

## 【0036】

本発明において、用語「C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニル」は、2 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルケニル基を指し、非限定的に、エチル、プロペニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、ヘキセニルなどを含む。

## 【0037】

本発明において、用語「C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニル」は、三重結合を含む 2 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキニル基を指し、非限定的に、エチニル、プロピニル、ブチニル、イソブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどを含む。

## 【0038】

本発明において、用語「C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>シクロアルキル」は、環内に 3 ~ 8 個の炭素原子を有する環状アルキル基を指し、非限定的に、シクロプロピル(cyclopropyl)、シクロブチル(cyclobutyl)、シクロペンチル(cyclopentyl)、シクロヘキシル(cyclohexyl)、シクロヘプチル(cycloheptyl)、シクロオクチル(cyclooctyl)、シクロデシル(cyclodecyl)などを含む。他の「シクロアルキル」用語も同様の意味を持っている。

## 【0039】

本発明において、用語「C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール」は、フェニル、ナフチルなどの、環中にヘテロ原子を含まない 6 ~ 10 個の炭素原子を有する芳香環基を指す。用語「C<sub>6</sub> - C<sub>12</sub>アリール」は、同様の意味を持っている。

## 【0040】

## 縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物

本発明は、以下の一般式 I に示される構造を有する縮合環式ピラゾロンホルムアミド系化合物、およびそのラセミ体、R - 異性体、S - 異性体、薬学的に許容される塩またはそれらの混合物を提供する：

10

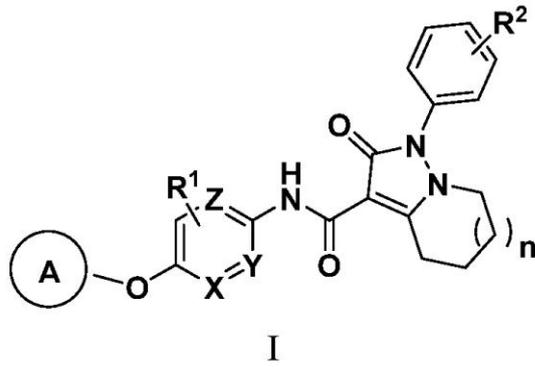
20

30

40

50

【化 8】



10

【 0 0 4 1 】

本発明のより好ましい実施形態において、本発明の一般式 I の化合物は、好ましくは、以下の具体的な化合物である：

20

30

40

50

【表 1】

番号	名前	構造
DC621001	N-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (N-(4-((6,7-Dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)	
DC621002	N-(6-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (N-(6-((6,7-Dimethoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)	
DC621004	N-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)	
DC621006	N-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (N-(4-(imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-Hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)	
DC621007	N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (N-(4-([1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)	
DC621008	2-オキソ-1-フェニル-N-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)オキシ)フェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (2-oxo-1-phenyl-N-(4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)oxy)phenyl)-1,2,4,5,6,7-Hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)	
DC621009	N-(3-フルオロ-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (N-(3-Fluoro-4-(imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)	
DC621010	N-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (N-(6-(imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)	

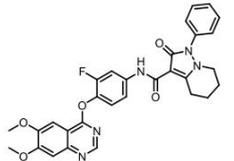
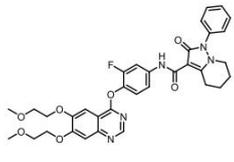
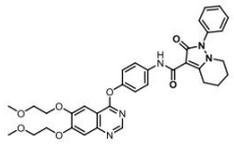
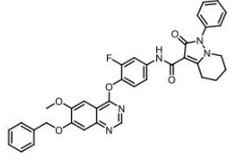
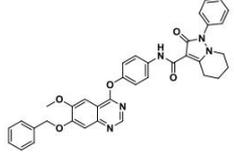
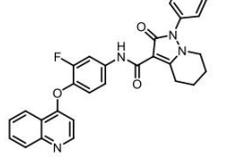
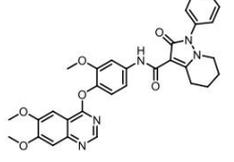
10

20

30

40

50

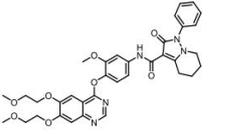
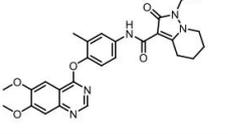
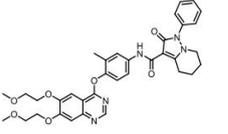
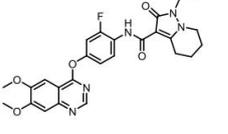
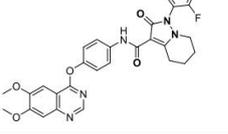
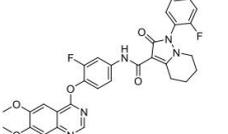
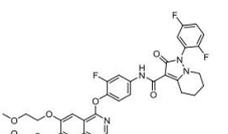
DC621011	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621012	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621013	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621014	<p>N-(4-((7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノザリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((7-Benzoyloxy-6-methoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621015	<p>N-(4-((7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノザリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((7-Benzoyloxy-6-methoxyquinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621016	<p>N-(3-フルオロ-4-(キノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(3-Fluoro-4-(quinolin-4-yloxy)phenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621017	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	

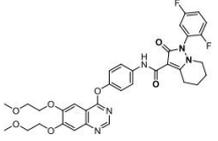
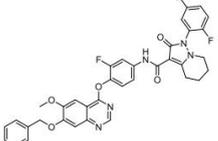
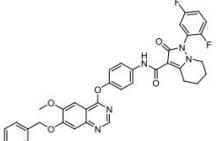
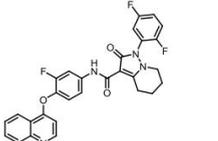
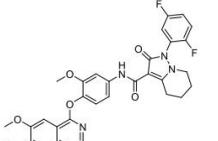
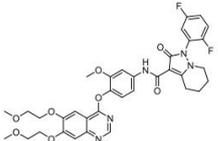
10

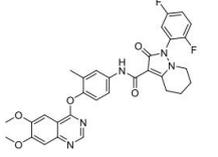
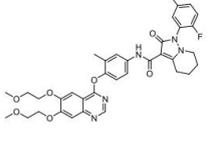
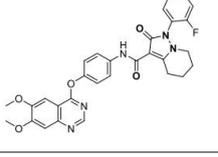
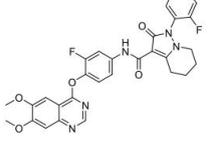
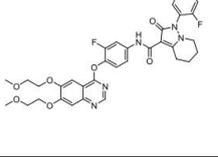
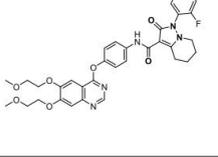
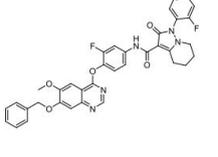
20

30

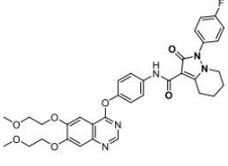
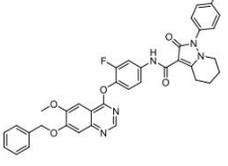
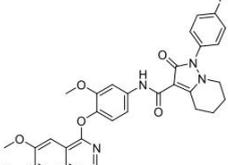
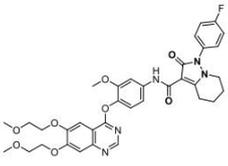
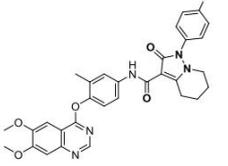
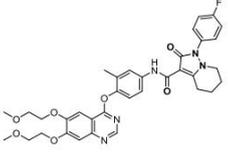
40

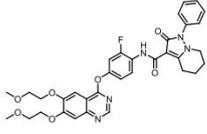
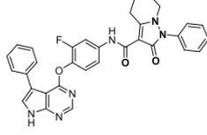
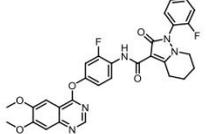
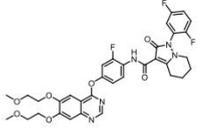
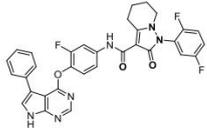
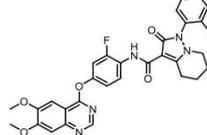
DC621018	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピリジン[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)-2-oxo-1-Phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		10
DC621019	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピリジン[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-methylphenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		20
DC621020	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピリジン[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-methylphenyl)-2-oxo-1-Phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		30
DC621021	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピリジン[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-2-fluorophenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		40
DC621022	<p>1-(2,5-シフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピリジン[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p>		50
DC621023	<p>1-(2,5-シフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピリジン[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-Difluorophenyl)-N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		50
DC621024	<p>1-(2,5-シフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピリジン[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-Difluorophenyl)-N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-(Fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		50

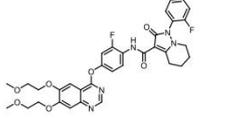
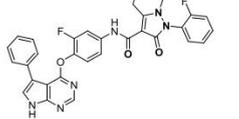
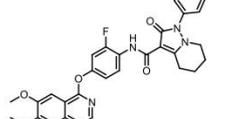
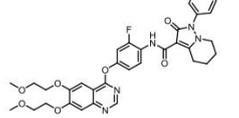
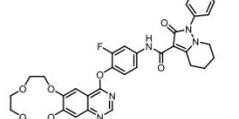
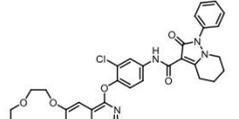
DC621025	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-Difluorophenyl)-N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		10
DC621026	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノザリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-Difluorophenyl)-N-(4-((7-benzyloxy-6-methoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		20
DC621027	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノザリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-Difluorophenyl)-N-(4-((7-benzyloxy-6-methoxyquinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		30
DC621028	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-Difluorophenyl)-N-(3-fluoro-4-(quinolin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		40
DC621029	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-Difluorophenyl)-N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		50
DC621030	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-Difluorophenyl)-N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-Methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		50

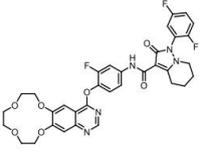
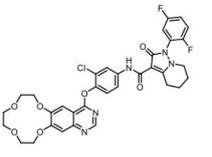
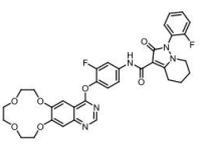
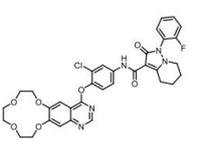
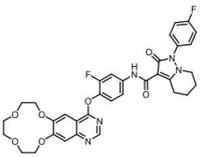
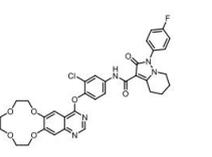
DC621031	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-Difluorophenyl)-N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-methylphenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		10
DC621032	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-Difluorophenyl)-N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-(Methylphenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		20
DC621033	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		30
DC621034	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		40
DC621035	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		50
DC621036	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		50
DC621037	<p>N-(4-((7-ベンゾキシ-6-メトキシキノゾリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((7-Benzyloxy-6-methoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		50

DC621038	N-(3-フルオロ-4-(キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキسامイド (N-(3-Fluoro-4-(quinolin-4-yloxy)phenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-Hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)		
DC621039	N-(4-((6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキسامイド (N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)		10
DC621040	N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキسامイド (N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(2-fluoro(Phenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)		
DC621041	N-(4-((6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキسامイド (N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-methylphenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)		20
DC621042	N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキسامイド (N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-methylphenyl)-1-(2-fluorobenzene yl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)		
DC621043	N-(4-((6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキسامイド (N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)		30
DC621044	N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキسامイド (N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)		40

DC621045	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		10
DC621046	<p>N-(4-((7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((7-Benzoyloxy-6-methoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		20
DC621047	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		30
DC621048	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-methylphenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		40
DC621049	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-methylphenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		40
DC621050	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-methylphenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		50

DC621051	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-2-fluorophenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		
DC621052	<p>N-(3-フルオロ-4-((5-フェニル-7H-ピロピロ[2,3-d]ヒミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピロ[1,5-a]ヒミジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(3-Fluoro-4-((5-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		10
DC621053	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピロ[1,5-a]ヒミジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-Difluorophenyl)-N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		20
DC621054	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピロ[1,5-a]ヒミジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-Difluorophenyl)-N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-2-(Fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		30
DC621055	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-((5-フェニル-7H-ピロピロ[2,3-d]ヒミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピロ[1,5-a]ヒミジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-difluorophenyl)-N-(3-fluoro-4-((5-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)Phenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		40
DC621056	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピロ[1,5-a]ヒミジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-2-fluorophenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		50

DC621057	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-2-fluorophenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		10
DC621058	<p>N-(3-フルオロ-4-((5-フェニル-7H-ピロピリジン[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(3-Fluoro-4-((5-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		20
DC621059	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-2-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		30
DC621060	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-2-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		40
DC621061	<p>N-(3-フルオロ-4-((7,8,10,11,13,14-ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロドodeカン[2,3-g]キノゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(3-Fluoro-4-((7,8,10,11,13,14 hexahydro-[1,4,7,10]tetraoxacyclododecane[2,3-g]quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-formamide)</p>		50
DC621062	<p>N-(3-クロロ-4-((7,8,10,11,13,14-ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロドodeカン[2,3-g]キノゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(3-chloro-4-((7,8,10,11,13,14 hexahydro-[1,4,7,10]tetraoxacyclododecane[2,3-g]quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-formamide)</p>		50

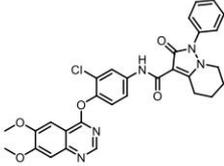
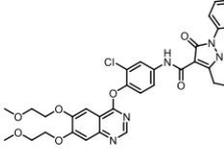
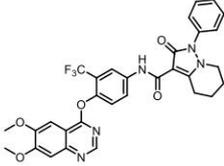
DC621063	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-((7,8,10,11,13,14ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロトデカン[2,3-g]キナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-difluorophenyl)-N-(3-fluoro-4-((7,8,10,11,13,14 hexahydro-[1,4,7,10]tetraoxy Heterocyclododecane[2,3-g]quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621064	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(3-クロロ-4-((7,8,10,11,13,14ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロトデカン[2,3-g]キナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-Difluorophenyl)-N-(3-chloro-4-((7,8,10,11,13,14 hexahydro-[1,4,7,10]tetraoxy Heterocyclododecane[2,3-g]quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621065	<p>N-(3-フルオロ-4-((7,8,10,11,13,14ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロトデカン[2,3-g]キナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(3-Fluoro-4-((7,8,10,11,13,14 hexahydro-[1,4,7,10]tetraoxacyclododecane[2,3-g]quinoxalin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621066	<p>N-(3-クロロ-4-((7,8,10,11,13,14ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロトデカン[2,3-g]キナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(3-chloro-4-((7,8,10,11,13,14 hexahydro-[1,4,7,10]tetraoxetane[2,3-g]quinoxalin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621067	<p>N-(3-フルオロ-4-((7,8,10,11,13,14ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロトデカン[2,3-g]キナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(3-Fluoro-4-((7,8,10,11,13,14 hexahydro-[1,4,7,10]tetraoxacyclododecane[2,3-g]quinoxalin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621068	<p>N-(3-クロロ-4-((7,8,10,11,13,14ヘキサヒドロ-[1,4,7,10]テトラオキサシクロトデカン[2,3-g]キナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(3-chloro-4-((7,8,10,11,13,14 hexahydro-[1,4,7,10]tetraoxacyclododecane[2,3-g]quinoxalin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	

10

20

30

40

DC621069	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)オキシ)-3-クロロフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-chlorophenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621070	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イル)オキシ)-3-クロロフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-chlorophenyl)-2-oxo-1-benzene-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621071	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)オキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-trifluoromethylphenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	

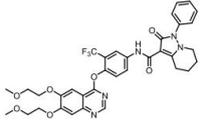
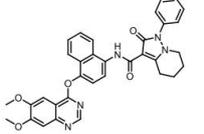
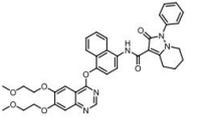
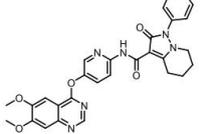
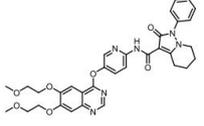
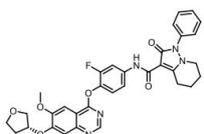
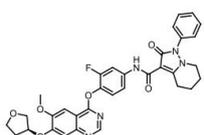
10

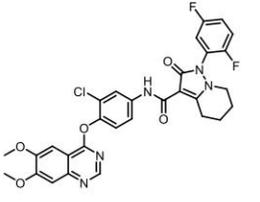
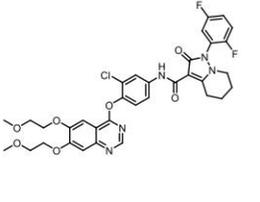
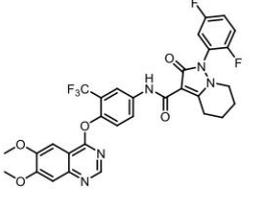
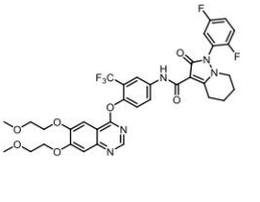
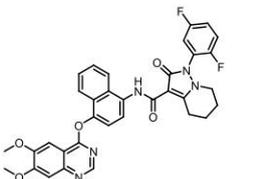
20

30

40

50

DC621072	<p>N-(4-((6,7-ヒ<sup>ス</sup>(2-メトキシエトキシ)キノゾ<sup>リン</sup>-4-イル)オキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒト<sup>ロヒ</sup>ラゾ<sup>ロ</sup>[1,5-a]ピリジン-3-カルボ<sup>キサミト</sup></p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-trifluoromethylphenyl)-2-oxo-1-Phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		10
DC621073	<p>N-(4-((6,7-ジ<sup>メ</sup>トキシキノゾ<sup>リン</sup>-4-イル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒト<sup>ロヒ</sup>ラゾ<sup>ロ</sup>[1,5-a]ピリジン-3-カルボ<sup>キサミト</sup></p> <p>(N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)naphthalene-1-yl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		20
DC621074	<p>N-(4-((6,7-ヒ<sup>ス</sup>(2-メトキシエトキシ)キノゾ<sup>リン</sup>-4-イル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒト<sup>ロヒ</sup>ラゾ<sup>ロ</sup>[1,5-a]ピリジン-3-カルボ<sup>キサミト</sup></p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)naphthalene-1-yl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		30
DC621075	<p>N-(5-(6,7-ジ<sup>メ</sup>トキシキノゾ<sup>リン</sup>-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒト<sup>ロヒ</sup>ラゾ<sup>ロ</sup>[1,5-a]ピリジン-3-カルボ<sup>キサミト</sup></p> <p>(N-(5-(6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		40
DC621076	<p>N-(5-(6,7-ヒ<sup>ス</sup>(2-メトキシエトキシ)キノゾ<sup>リン</sup>-4-イル)ピリジン-2-イル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒト<sup>ロヒ</sup>ラゾ<sup>ロ</sup>[1,5-a]ピリジン-3-カルボ<sup>キサミト</sup></p> <p>(N-(5-(6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)pyridin-2-yl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		40
DC621077	<p>(R)-N-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キノゾ<sup>リン</sup>-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒト<sup>ロヒ</sup>ラゾ<sup>ロ</sup>[1,5-a]ピリジン-3-カルボ<sup>キサミト</sup></p> <p>((R)-N-(3-Fluoro-4-((6-methoxy-7-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		40
DC621078	<p>(S)-N-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キノゾ<sup>リン</sup>-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒト<sup>ロヒ</sup>ラゾ<sup>ロ</sup>[1,5-a]ピリジン-3-カルボ<sup>キサミト</sup></p> <p>((S)-N-(3-Fluoro-4-((6-methoxy-7-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		40

DC621079	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)オキシ)-3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-Difluorophenyl)-N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-chlorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621080	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イル)オキシ)-3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-Difluorophenyl)-N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-(Chlorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621081	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)オキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-Difluorophenyl)-N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-trifluoromethylphenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621082	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イル)オキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-difluorophenyl)-N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-trifluoromethylphenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	
DC621083	<p>1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(1-(2,5-difluorophenyl)-N-(4-((6,7-dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)naphthalen-1-yl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>	

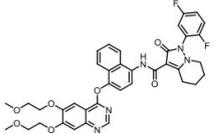
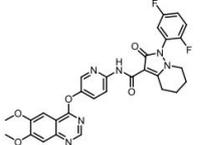
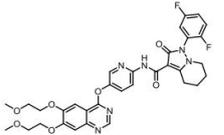
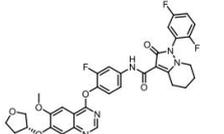
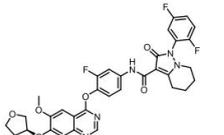
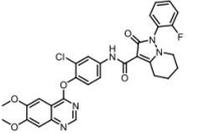
10

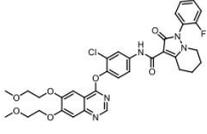
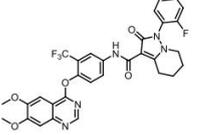
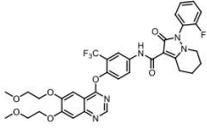
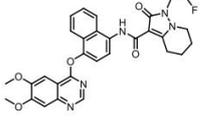
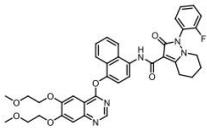
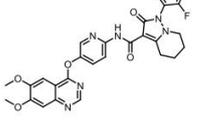
20

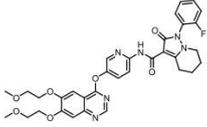
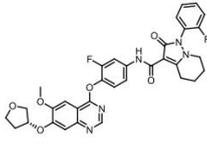
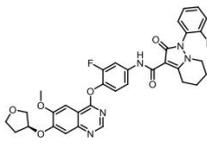
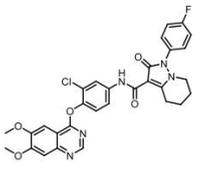
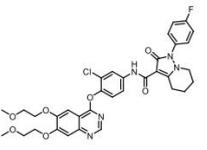
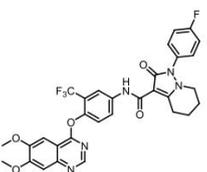
30

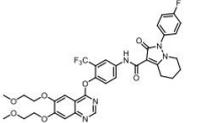
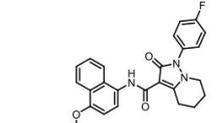
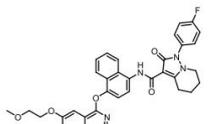
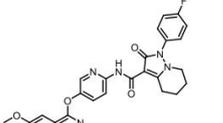
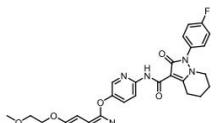
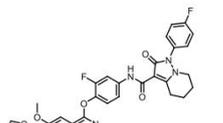
40

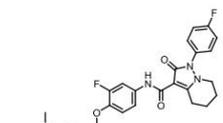
50

DC621084	<p>1-(2,5-ジ<sup>°</sup>フルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾ<sup>°</sup>リン-4-イル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒト<sup>°</sup>ロヒ<sup>°</sup>ラゾ<sup>°</sup>ロ[1,5-a]ヒ<sup>°</sup>リジ<sup>°</sup>ン-3-カルボ<sup>°</sup>キサミト<sup>°</sup></p> <p>(1-(2,5-difluorophenyl)-N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)naphthalene-1-yl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		10
DC621085	<p>1-(2,5-ジ<sup>°</sup>フルオロフェニル)-N-(5-(6,7-ジ<sup>°</sup>メトキシキノゾ<sup>°</sup>リン-4-イル)オキシ)ヒ<sup>°</sup>リジ<sup>°</sup>ン-2-イル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒト<sup>°</sup>ロヒ<sup>°</sup>ラゾ<sup>°</sup>ロ[1,5-a]ヒ<sup>°</sup>リジ<sup>°</sup>ン-3-カルボ<sup>°</sup>キサミト<sup>°</sup></p> <p>(1-(2,5-difluorophenyl)-N-(5-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		20
DC621086	<p>1-(2,5-ジ<sup>°</sup>フルオロフェニル)-N-(5-(6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾ<sup>°</sup>リン-4-イル)ヒ<sup>°</sup>リジ<sup>°</sup>ン-2-イル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒト<sup>°</sup>ロヒ<sup>°</sup>ラゾ<sup>°</sup>ロ[1,5-a]ヒ<sup>°</sup>リジ<sup>°</sup>ン-3-カルボ<sup>°</sup>キサミト<sup>°</sup></p> <p>(1-(2,5-difluorophenyl)-N-(5-(6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)pyridin-2-yl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		30
DC621087	<p>(R)-1-(2,5-ジ<sup>°</sup>フルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(テトラヒト<sup>°</sup>ロフラ<sup>°</sup>ン-3-イル)オキシ)キノゾ<sup>°</sup>リン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒト<sup>°</sup>ロヒ<sup>°</sup>ラゾ<sup>°</sup>ロ[1,5-a]ヒ<sup>°</sup>リジ<sup>°</sup>ン-3-カルボ<sup>°</sup>キサミト<sup>°</sup></p> <p>((R)-1-(2,5-difluorophenyl)-N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		40
DC621088	<p>(S)-1-(2,5-ジ<sup>°</sup>フルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(テトラヒト<sup>°</sup>ロフラ<sup>°</sup>ン-3-イル)オキシ)キノゾ<sup>°</sup>リン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒト<sup>°</sup>ロヒ<sup>°</sup>ラゾ<sup>°</sup>ロ[1,5-a]ヒ<sup>°</sup>リジ<sup>°</sup>ン-3-カルボ<sup>°</sup>キサミト<sup>°</sup></p> <p>((S)-1-(2,5-difluorophenyl)-N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		50
DC621089	<p>N-(4-((6,7-ジ<sup>°</sup>メトキシキノゾ<sup>°</sup>リン-4-イル)オキシ)-3-クロロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒト<sup>°</sup>ロヒ<sup>°</sup>ラゾ<sup>°</sup>ロ[1,5-a]ヒ<sup>°</sup>リジ<sup>°</sup>ン-3-カルボ<sup>°</sup>キサミト<sup>°</sup></p> <p>(N-(4-((6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-chlorophenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		50

DC621090	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イル)オキシ)-3-クロロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-chlorophenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		10
DC621091	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)オキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-trifluoromethylphenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		20
DC621092	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イル)オキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-trifluoromethylphenyl)-1-(2-(fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		30
DC621093	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)naphthalene-1-yl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		40
DC621094	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)naphthalene-1-yl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		50
DC621095	<p>N-(5-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(5-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		

DC621096	<p>N-(5-(6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾリン-4-イル)ピリジン-2-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(5-(6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)pyridin-2-yl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo Generation-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		
DC621097	<p>(R)-N-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>((R)-N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		10
DC621098	<p>(S)-N-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>((S)-N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		20
DC621099	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イル)オキシ)-3-クロロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-chlorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		
DC621100	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)-3-クロロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-chlorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		30
DC621101	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イル)オキシ)-3-トリフルロメチルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-trifluoromethylphenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		40

DC621102	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-trifluoromethylphenyl)-1-(4-(fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		
DC621103	<p>N-(4-((6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)naphthalene-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		10
DC621104	<p>N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)naphthalene-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		20
DC621105	<p>N-(5-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(5-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		30
DC621106	<p>N-(5-(6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>(N-(5-(6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		40
DC621107	<p>(R)-N-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>((R)-N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		50

DC621108	<p>(S)-N-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キノゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> <p>((S)-N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide)</p>		50
----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------	----

## 【0042】

本発明は、一般式I化合物の薬学的に許容される塩、具体的には、一般式I化合物を無機酸または有機酸と反応させて形成された従来の薬学的に許容される塩を提供する。例えば、従来の薬学的に許容される塩は、一般式I化合物を無機酸または有機酸と反応させることにより調製され、前記無機酸は、塩酸(hydrochloric acid)、臭化水素酸(hydrobromic acid)、硫酸(sulfuric acid)、塩硝酸(nitric acid)、アミノスルホン酸(aminosulfonic acid)、リン酸(phosphoric acid)などを含み、および前記有機酸は、クエン酸(citric acid)、酒石酸(tartaric acid)、乳酸(lactic acid)、ピルビン酸(pyruvic acid)、酢酸(acetic acid)、ベンゼンスルホン酸(benzenesulfonic acid)、p-トルエンスルホン酸(p-toluenesulfonic acid)、メタンスルホン酸(methanesulfonic acid)、ナフタレンスルホン酸(naphthalenesulfonic acid)、エタンスルホン酸(ethanesulfonic acid)、ナフタレンジスルホン酸(naphthalene disulfonic acid)、マレイン酸(maleic acid)、リンゴ酸(malic acid)、マロン酸(malonic acid)、フマル酸(fumaric acid)、コハク酸(succinic acid)、プロピオン酸(propionic acid)、シュウ酸(oxalic acid)、トリフルオロ酢酸(trifluoroacetic acid)、ステアリン酸(stearic acid)、ホスファチン酸(pamoic acid)、ヒドロキシマレイン酸(hydroxymaleic acid)、フェニル酢酸(phenylacetic acid)、安息香酸(benzoic acid)、サリチル酸(salicylic acid)、グルタミン酸(glutamic acid)、アスコルビン酸(ascorbic acid)、p-アミノベンゼンスルホン酸(p-amine benzenesulfonic acid)、2-アセトキシ安息香酸(2-acetoxybenzoic acid)およびイソチオン酸(isethionic acid)などを含み、または一般式I化合物と無機塩基によって形成されるナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、またはアンモニウム塩、または一般式I化合物と有機塩基無機塩基によって形成されるメチルアミン塩、エチルアミン塩またはエタノールアミン塩である。

10

20

30

## 【0043】

本発明の別の態様は、以下のスキーム1、スキーム2またはスキーム3に従って実施される、一般式Iに示される化合物の方法を提供する。

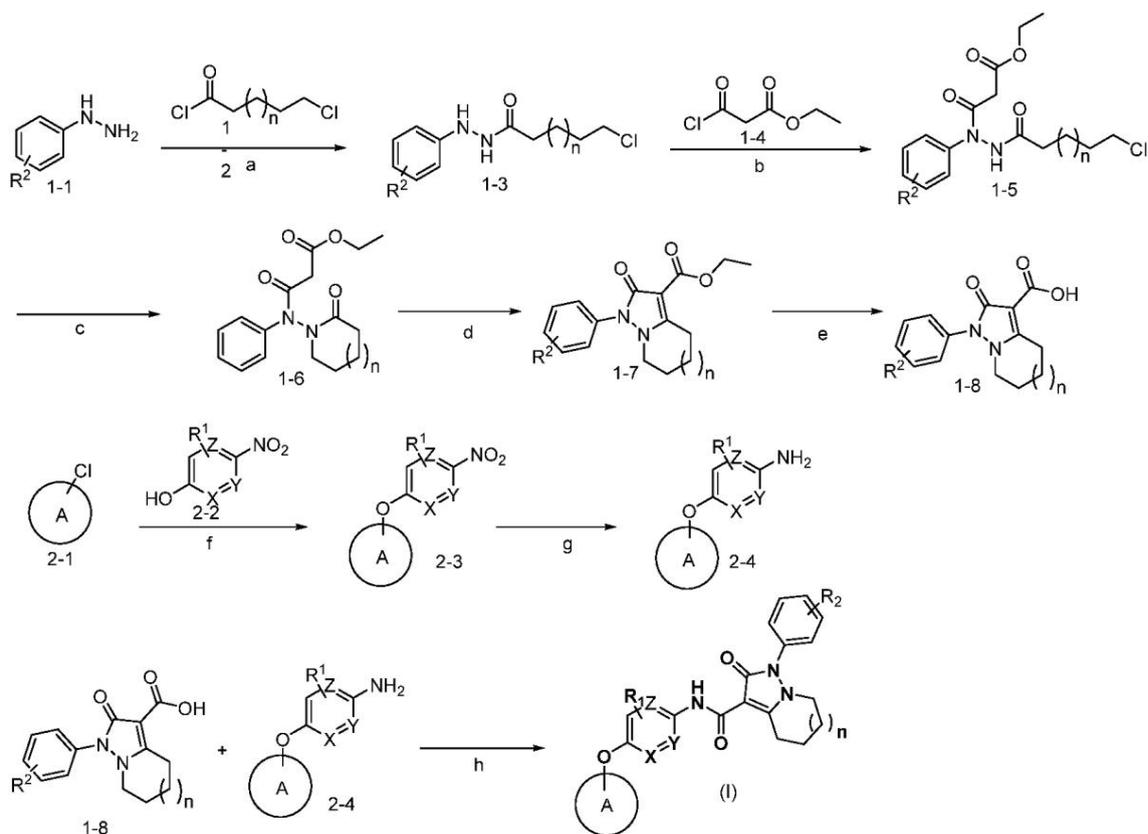
## 【0044】

スキーム1：

40

50

## 【化 9】



10

20

ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、および  $n$  の定義は、上記の一般式 I の定義と同じである。

## 【0045】

ステップ a : 1 - 1 ( 1 equiv ) を適切な量の DCM に溶解し、10% の  $Na_2CO_3$  水溶液 ( 2 equiv ) を加え、0 で攪拌しながら 1 - 2 ( 1.1 equiv ) を滴下した。反応物を室温に移し、一晩攪拌した。

30

## 【0046】

ステップ b : 1 - 3 ( 1 equiv ) を適切な量の DCM に溶解し、無水  $Na_2CO_3$  ( 2 equiv ) を加え、攪拌しながら 1 - 4 ( 2 equiv ) を滴下し、室温で一晩攪拌した。

## 【0047】

ステップ c : 1 - 5 ( 1 equiv ) を適切な量の DCF に溶解し、0 で攪拌しながら  $NaH$  ( 3 equiv ) をゆっくり加え、反応物を室温に移し、5 時間攪拌した。

## 【0048】

ステップ d : 1 - 6 ( 1 equiv ) を適切な量の DBU ( 4 equiv ) に溶解し、50 に昇温させ、5 時間攪拌および加熱した。

40

## 【0049】

ステップ e : 1 - 7 ( 1 equiv ) を適切な量の EtOH に溶解し、2 N の KOH 水溶液 ( 3 equiv ) を加え、2 時間攪拌して還流し、酸性化した。

## 【0050】

ステップ f : 2 - 1 ( 1 equiv ) を適切な量の DCF に溶解し、2 - 2 ( 1.2 equiv )、 $K_2CO_3$  ( 2.5 equiv ) を加え、100 に昇温させ、反応が完了するまで攪拌および加熱した。アルカリとして、炭酸カリウム、tert - ブトキシドカリウムを使用でき、温度は 80 ~ 130 であり、時間は 12 ~ 36 時間である。

## 【0051】

ステップ g : 2 - 3 ( 1 equiv ) を適切な量の EtOH /  $H_2O$  ( 1 : 1 ) に溶

50

解し、鉄粉 (5 equiv)、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 equiv) を加え、2 時間攪拌して還流した。

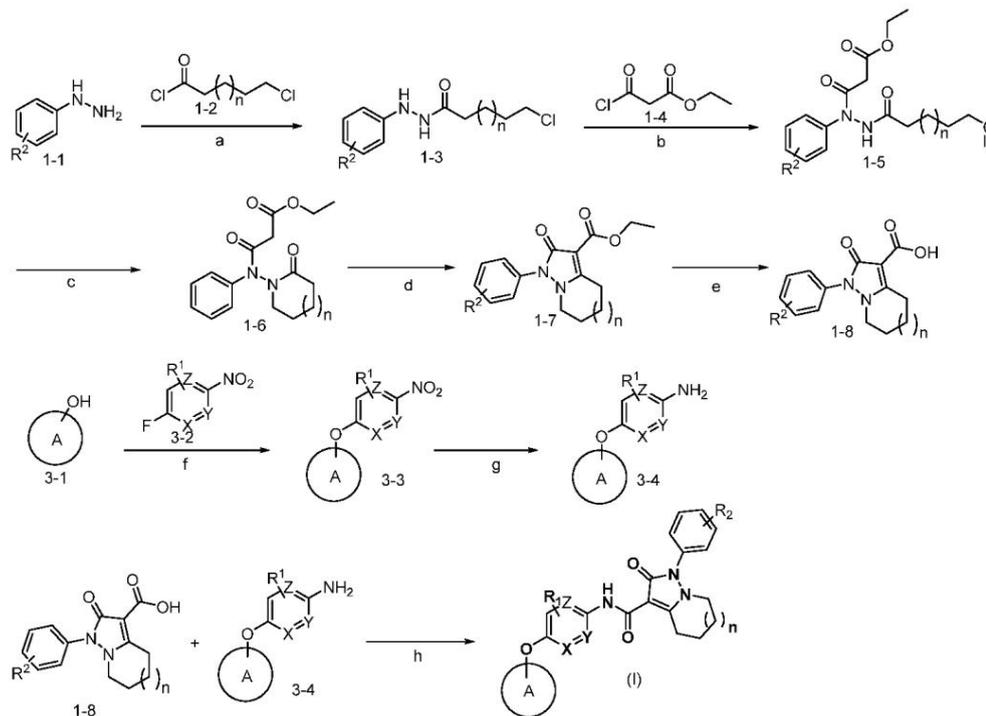
【0052】

ステップ h : 1 - 8 (1 equiv)、2 - 3 (1.05 equiv) を適切な量の DCM に溶解し、HATU (1.5 equiv)、DIPEA (2 equiv) を加え、室温で一晩攪拌した。

【0053】

スキーム 2 :

【化 10】



ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、および  $n$  の定義は、上記の一般式 I の定義と同じである。

【0054】

ステップ f : 3 - 1 (1 equiv) を適切な量の DCF に溶解し、0 で攪拌しながら  $\text{NaH}$  (3 equiv) をゆっくり加え、30 分攪拌した後、再加入 3 - 2 (1.1 equiv) を加え、反応物を室温に移し、反応が完了するまで攪拌した。

【0055】

ステップ a - e、g - h : 具体的な操作は上記のスキーム 1 と同じである。

【0056】

スキーム 3 :

10

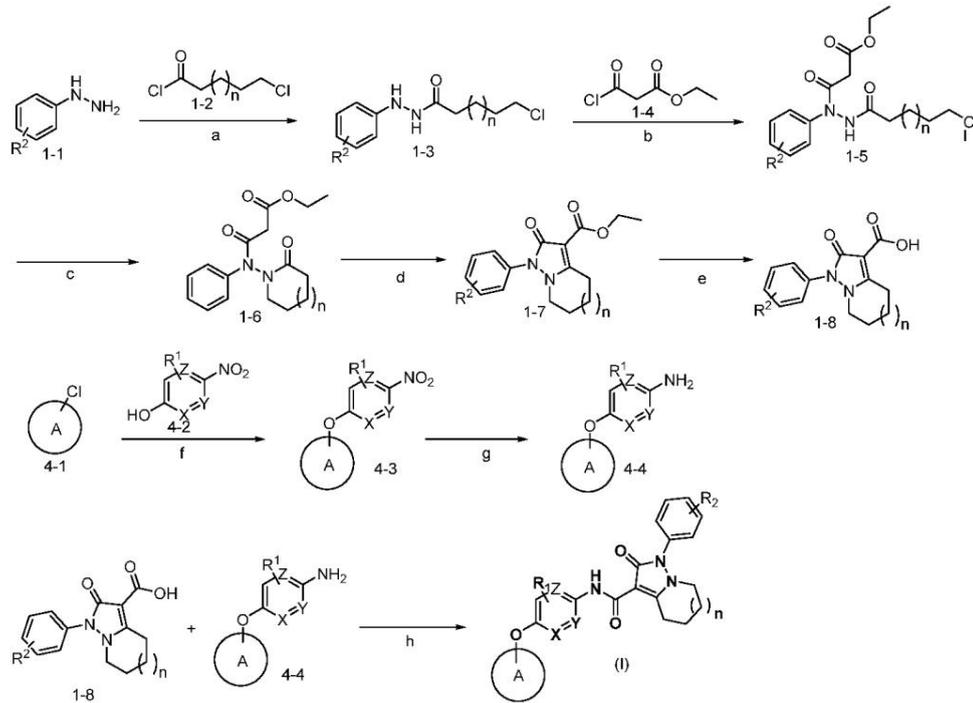
20

30

40

50

## 【化 1 1】



10

20

ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、および  $n$  の定義は、上記の一般式 I の定義と同じである。

## 【0057】

ステップ f : 4 - 1 ( 1 equiv ) を適切な量の PhCl に溶解し、4 - 2 ( 1.1 equiv ) を加え、140 で一晩攪拌および還流した。

## 【0058】

ステップ a - e、g - h : 具体的な操作は上記のスキーム 1 と同じである。

## 【0059】

本発明の別の態様は、治療有効量の前記一般式 ( I ) の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体の 1 つまたは複数、および任意に、1 つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤、アジュバント、補助剤および/または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。前記補助剤は、例えば、臭気剤、香料、甘味料などである。

30

## 【0060】

本発明により提供される医薬組成物は、好ましくは 1 - 99 % 重量比で活性成分を含み、好ましい比率は、活性成分としての一般式 I 化合物が総重量の 65 wt % ~ 99 wt % を占め、残りの部分が薬学的に許容される担体、希釈液または溶液または塩溶液であることである。

## 【0061】

本発明により提供される化合物と医薬組成物は、錠剤、カプセル、粉末、シロップ、溶液、懸濁液およびエアロゾルなどの様々な形態であり得、適切な固体または液体担体または希釈剤で存在することができ、および注射または点滴用の滅菌器具に適する。

40

## 【0062】

本発明の医薬組成物の様々な投与形態は、医薬分野における従来の調製方法に従って調製することができる。調製処方単位測定は、通常、一般式 I の化合物の 0.05 ~ 400 mg を含み、好ましくは、調製処方単位測定は、一般式 I の化合物の 1 mg ~ 300 mg を含む。

## 【0063】

本発明の化合物および医薬組成物は、ヒトおよび動物を含む哺乳動物に臨床的に使用することができ、口腔、鼻、皮膚、肺、または胃腸管を通して投与することができる。最も

50

好ましくは経口である。最も好ましい1日量は、一度に0.01～400mg/kg体重、または分割用量で0.01～200mg/kg体重である。投与方法に関係なく、具体的な治療に基づいて個人の最適な投与量を決定する必要がある。通常、少量から始めて、最適な用量が見つかるまで徐々に用量を増やす。

【0064】

本発明はまた、上記の一般式Iに示される化合物、その薬学的に許容される塩、ラセミ体、R-異性体、S-異性体またはそれらの混合物の1つまたは複数、および任意に1つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤、アジュバント、補助剤および/または希釈剤含むAXLキナーゼ阻害剤を提供する。

【0065】

本発明の化合物および組成物は、AXLキナーゼ経路に関連する悪性腫瘍の治療および予防に使用される。

【0066】

したがって、本発明の別の態様は、AXLキナーゼ経路に関連する悪性腫瘍の治療における、上記の一般式Iに示される化合物、その薬学的に許容される塩、ラセミ体、R-異性体、S-異性体またはそれらの混合物の調製における使用を提供する。

【0067】

以下、具体的な実施例を結びつけて、本発明を更に説明する。これらの実施例は、単に本発明を説明するためのものであり、本発明の範囲を制限するためのものではないことを理解するべきである。下記の実施例では、具体的な条件を明記していない実験方法は、一般的に、通常条件又は製造業者が提案する条件に従う。特に説明されない限り、百分比と部数は、重量で計算する。

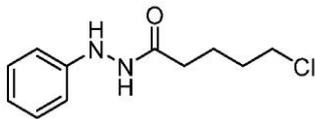
【0068】

実施例1 N-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621001)

【0069】

1.1 5-クロロ-N'-フェニルバレリルヒドラジド(5-chloro-N'-phenylvaleryl hydrazide)の合成

【化12】



【0070】

500mLのナス型フラスコに10gのフェニルヒドラジン、10%のNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(180mL)および200mLのDCMを加え、0で10分間攪拌した後、5-クロロバレリルクロリド(5-chlorovaleryl chloride)(11.85mL)を滴下し、滴下完了後、この温度で10分間攪拌し、次に室温に移して一晩攪拌した。薄層クロマトグラフィー(TLC)によって反応をモニターした。反応終了後、有機層を分離し、水層を100mLのDCMで3回抽出し、有機層を合わせ、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、吸引濾過し、濾液をスピン乾燥して、16gの赤褐色の油状液体を得た。LRMS(EI)m/z: 227(M+H)<sup>+</sup>(精製する必要なく、次のステップに直接使用できる)

【0071】

1.2 3-(2-(5-クロロペンタノイル)-1-フェニルヒドラジノ)-3-オキソプロピオン酸エチル(3-(2-(5-chloropentanoyl)-1-phenylhydrazino)-3-oxopropionate ethylester)の合成

10

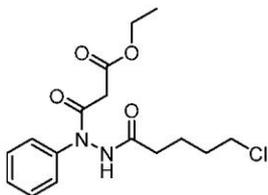
20

30

40

50

## 【化13】



## 【0072】

16 gの5-クロロ-N'-フェニルバレリルヒドラジドを250 mLのDCMに溶解し、15.0 gの無水 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ を加え、室温で攪拌しながら、60 mLの酢酸エチルクロロホルミル(ethyl chloroformyl acetate)(19.0 mL)のDCM溶液を滴下し、滴下完了後、室温で一晩攪拌した。薄層クロマトグラフィー(TLC)によって反応をモニターした。反応終了後、反応液をセライトで濾過し、固体を適量の水とDCMで洗浄し、有機層を濾液から分離し、水層を100 mLのDCMで3回抽出し、有機層を合わせ、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、吸引濾過し、濾液をスピン乾燥して、17 gの黄色の油状液体を得た。LRMS(EI)m/z: 341 (M+H)<sup>+</sup>(精製する必要なく、次のステップに直接使用できる)

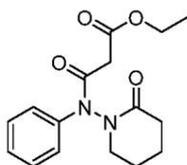
10

## 【0073】

1.3 3-オキソ-3-((2-オキソピペリジン-1-イル)(フェニル)アミノ)エチルプロピオネート(3-oxo-3-((2-oxopiperidin-1-yl)(phenyl)amino)ethyl propionate)の合成

20

## 【化14】



## 【0074】

17 gの3-(2-(5-クロロペンタノイル)-1-フェニルヒドラジノ)-3-オキソプロピオン酸エチルを250 mLのDMFに溶解し、0 で10分間攪拌した後、6.0 gのNaHをゆっくり加えた後、この温度で10分間攪拌し、次に室温に移して5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(TLC)によって反応をモニターした。反応終了後、反応液を飽和 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ でPHを7に調整し、次にろ過し、ろ液を大量の水で希釈し、100 mLのEAで3回抽出し、有機層を合わせ、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、吸引濾過し、濾液をスピン乾燥して、14 gの黄色の油状液体を得た。LRMS(EI)m/z: 305 (M+H)<sup>+</sup>(精製する必要なく、次のステップに直接使用できる)

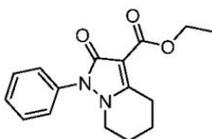
30

## 【0075】

1.4 2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル(2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester)の合成

40

## 【化15】



## 【0076】

50

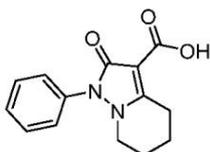
14 gの3 - オキシ - 3 - ( ( 2 - オキソピペリジン - 1 - イル ) ( フェニル ) アミノ ) エチルプロピオネートを35 mLのDBUに溶解し、50 に昇温させ、5時間攪拌および加熱した。薄層クロマトグラフィー ( TLC ) によって反応をモニターした。反応終了後、反応液を飽和NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>でPHを7に調整し、100 mLのDCMで3回抽出し、有機層を合わせ、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、吸引濾過し、濾液をスピン乾燥して、12 gの黄色の油状液体を得た。LRMS ( EI ) m / z : 287 ( M + H ) <sup>+</sup> ( 精製する必要なく、次のステップに直接使用できる )

【0077】

1.5 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 2 - oxo - 1 - phenyl - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - hexahydropyrazolo [ 1 , 5 - a ] pyridine - 3 - carboxylic acid ) の合成

10

【化16】



【0078】

12 gの2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステルを100 mLのEtOHに溶解し、58 mLの2 NのKOH水溶液を加え、2時間攪拌して還流した。薄層クロマトグラフィー ( TLC ) によって反応をモニターした。反応終了後、まずEtOHの一部をスピンオフし、EAで反応液を抽出し、2 N HClで水層のPHを3に調整し、褐色の固体を析出し、吸引ろ過して、10 gの固体を得た。LRMS ( EI ) m / z : 259 ( M + H ) <sup>+</sup>

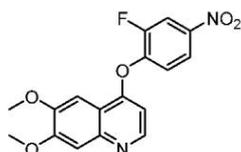
20

【0079】

1.6 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ ) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン ( 4 - ( 2 - fluoro - 4 - nitrophenoxy ) - 6 , 7 - dimethoxyquinoline ) の合成

30

【化17】



【0080】

100 mLのナス型フラスコに5 gの4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン、4.2 gの2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノール ( 2 - fluoro - 4 - nitrophenol )、7.69 gのK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>および50 mLのDMFを加え、100 で一晩攪拌した。薄層クロマトグラフィー ( TLC ) によって反応をモニターした。反応終了後、反応液に大量の水を加え、黄色の固体を析出し、吸引ろ過し、6.5 gの固体を得た。LRMS ( EI ) m / z : 345 ( M + H ) <sup>+</sup>

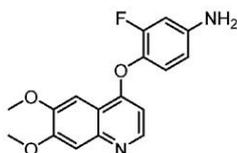
40

【0081】

1.7 4 - ( ( 6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イル ) オキシ ) - 3 - フルオロアニリン ( 4 - ( ( 6 , 7 - dimethoxyquinolin - 4 - yl ) oxy ) - 3 - fluoroaniline ) の合成

50

## 【化18】



## 【0082】

6.5 gの4 - ( 2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ ) - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを80 mLのEtOH/H<sub>2</sub>O ( 1 : 1 ) に溶解し、5.26 gの鉄粉、5.03 gのNH<sub>4</sub>Clを加え2時間攪拌して還流した。薄層クロマトグラフィー ( TLC ) によって反応をモニターした。反応終了後、反応液をセライトで濾過し、固体を適量のEAで洗浄し、有機層を濾液から分離し、水層を100 mLのEAで3回抽出し、有機層を合わせ、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、吸引濾過し、濾液をスピン乾燥して、5 gの黄色の固体を得た。LRMS ( EI ) m / z : 315 ( M + H ) <sup>+</sup> ( 精製する必要なく、次のステップに直接使用できる )

10

## 【0083】

## 1.8 最終生成物DC621001の合成

25 mLのナス型フラスコに100 mgの2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボン酸、128 mgの4 - ( ( 6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イル ) オキシ ) - 3 - フルオロアニリン、221 mgのHATU、0.16 mLのDIPEAおよび15 mLのDCMを加え、室温で一晩攪拌した。薄層クロマトグラフィー ( TLC ) によって反応をモニターした。反応終了後、反応液に25 mLの水を加えて希釈し、有機層を分離し、水層を25 mLのDCMで3回抽出し、有機層を合わせ、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、吸引濾過し、濾液をスピン乾燥して、精製して180 mgの白色の固体を得、収率は84%である。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 10.83 ( s , 1 H ) , 8.51 ( d , J = 5.3 Hz , 1 H ) , 8.00 ( dd , J = 13.1 , 2.3 Hz , 1 H ) , 7.65 - 7.38 ( m , 8 H ) , 7.36 ( dd , J = 9.0 , 1.8 Hz , 1 H ) , 6.51 ( d , J = 5.2 Hz , 1 H ) , 3.96 ( s , 6 H ) , 3.59 ( t , J = 5.8 Hz , 2 H ) , 3.21 ( t , J = 6.2 Hz , 2 H ) , 2.04 - 1.92 ( m , 2 H ) , 1.88 - 1.78 ( m , 2 H ) . LRMS ( EI ) m / z : 555 ( M + H ) <sup>+</sup>.

20

30

## 【0084】

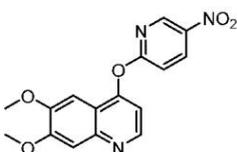
実施例2 N - ( 6 - ( ( 6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イル ) オキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC621002 )

## 【0085】

2.6 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( ( 5 - ニトロピリジン - 2 - イル ) オキシ ) キノリン ( 6 , 7 - Dimethoxy - 4 - ( ( 5 - nitropyridin - 2 - yl ) oxy ) quinoline ) の合成

40

## 【化19】



## 【0086】

5 gの6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - オールを80 mLのDMFに溶解し、0 で攪拌しながら3 gのNaHをゆっくり加え、30分間攪拌した後、3.8 gの2 - フルオロ - 5 - ニトロピリジン ( 2 - fluoro - 5 - nitropyridine ) を加え、

50

次に室温に移して攪拌した。薄層クロマトグラフィー (TLC) によって反応をモニターした。反応終了後、反応液に大量の飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、過剰の NaH をクエンチし、水層を 100 mL の EA で 3 回抽出し、有機層を合わせ、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、吸引濾過し、濾液をスピン乾燥して、黄色の固体を得た。LRMS (EI) m/z : 328 (M+H)<sup>+</sup> (精製する必要なく、次のステップに直接進むことができる)

## 【0087】

残りのステップは実施例 1 と同じであり、生成物 DC621002 を得、収率は 80% である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.71 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 538 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## 【0088】

実施例 3 N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (DC621004)

20

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを p-ニトロフェノール (p-nitrophenol) に置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを 4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (4-chloro-6,7-dimethoxyquinazoline) に置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC621004 を得、収率は 80% である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 3H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 538 (M+H)<sup>+</sup>.

30

## 【0089】

実施例 4 N-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イルオキシ)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (DC621006)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを p-ニトロフェノールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを 8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン (8-chloroimidazo[1,2-a]pyrazine) に置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC621006 を得、収率は 80% である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.66 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.32 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 3.57 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 467 (M+H)<sup>+</sup>.

40

## 【0090】

実施例 5 N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イルオキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (DC621007)

50

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを p - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 6 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン ( 6 - c h l o r o - [ 1 , 2 , 4 ] t r i a z o l o [ 4 , 3 - b ] p y r i d a z i n e ) に置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 0 7 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>HNMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 1 0 . 6 7 ( s , 1 H ) , 9 . 4 0 ( d , J = 0 . 6 H z , 1 H ) , 8 . 4 1 ( d d , J = 9 . 8 , 0 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 7 3 - 7 . 6 3 ( m , 2 H ) , 7 . 5 9 ( t , J = 7 . 5 H z , 2 H ) , 7 . 5 4 - 7 . 4 4 ( m , 3 H ) , 7 . 3 4 - 7 . 2 5 ( m , 3 H ) , 3 . 5 7 ( t , J = 5 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 2 1 ( t , J = 6 . 3 H z , 2 H ) , 2 . 0 3 - 1 . 9 4 ( m , 2 H ) , 1 . 8 8 - 1 . 7 7 ( m , 2 H ) . L R M S ( E I ) m / z : 4 6 8 ( M + H ) <sup>+</sup>.

10

【 0 0 9 1 】

実施例 6 2 - オキソ - 1 - フェニル - N - ( 4 - ( ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 5 - イルオキシ ) フェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 0 8 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを p - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 5 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン ( 5 - c h l o r o p y r a z o l o [ 1 , 5 - a ] p y r i m i d i n e ) に置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 0 8 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>HNMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 1 0 . 6 6 ( s , 1 H ) , 9 . 0 5 ( d , J = 7 . 5 H z , 1 H ) , 8 . 0 6 ( d , J = 2 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 6 7 ( d , J = 8 . 9 H z , 2 H ) , 7 . 5 9 ( t , J = 7 . 5 H z , 2 H ) , 7 . 5 5 - 7 . 4 3 ( m , 3 H ) , 7 . 2 1 ( d , J = 8 . 9 H z , 2 H ) , 6 . 7 9 ( d , J = 7 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 4 1 - 6 . 2 7 ( m , 1 H ) , 3 . 5 7 ( t , J = 5 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 2 2 ( t , J = 6 . 3 H z , 2 H ) , 2 . 0 4 - 1 . 9 5 ( m , 2 H ) , 1 . 8 8 - 1 . 7 6 ( m , 2 H ) . L R M S ( E I ) m / z : 4 6 7 ( M + H ) <sup>+</sup>.

20

【 0 0 9 2 】

実施例 7 N - ( 3 - フルオロ - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 0 9 )

30

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンをイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - オール ( i m i d a z o [ 1 , 2 - a ] p y r i d i n e - 8 - o l ) に置き換え、2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 1 , 2 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゼン ( 1 , 2 - d i f l u o r o - 4 - n i t r o b e n z e n e ) に置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 2 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 0 9 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>HNMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 1 0 . 7 5 ( s , 1 H ) , 8 . 3 3 ( d , J = 6 . 0 H z , 1 H ) , 8 . 0 3 ( d , J = 1 . 1 H z , 1 H ) , 8 . 0 0 - 7 . 8 8 ( m , 1 H ) , 7 . 6 4 - 7 . 5 5 ( m , 3 H ) , 7 . 5 4 - 7 . 4 3 ( m , 3 H ) , 7 . 2 9 - 7 . 1 6 ( m , 2 H ) , 6 . 8 2 - 6 . 7 6 ( m , 1 H ) , 6 . 5 2 ( d , J = 7 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 5 8 ( t , J = 5 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 2 1 ( t , J = 6 . 2 H z , 2 H ) , 2 . 0 2 - 1 . 9 5 ( m , 2 H ) , 1 . 8 7 - 1 . 7 9 ( m , 2 H ) . L R M S ( E I ) m / z : 4 8 4 ( M + H ) <sup>+</sup>.

40

【 0 0 9 3 】

実施例 8 N - ( 6 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イルオキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 1 0 )

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンをイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - オールに置き換え、2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 2 - フルオロ - 5 - ニトロピリジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 2 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 1 0 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>HNMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d

50

6) 10.57 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 6.7, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.54 - 7.41 (m, 4H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 467 (M+H)<sup>+</sup>.

【0094】

実施例9 N-(4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621011)

10

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621011を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.81 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 12.9, 2.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.55 - 7.46 (m, 3H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 556 (M+H)<sup>+</sup>.

20

【0095】

実施例10 N-(4-(6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621012)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ビス((2-メトキシエトキシ)キナゾリン(4-chloro-6,7-bis((2-methoxyethoxy)quinazoline))に置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621012を得、収率は85%である。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.81 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 12.9, 2.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 3H), 7.55 - 7.38 (m, 5H), 7.31 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 4H), 3.85 - 3.69 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 644 (M+H)<sup>+</sup>.

30

【0096】

実施例11 N-(4-(N-(4-(6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621013)

40

2-フルオロ-4-ニトロフェノールをp-ニトロフェノールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ビス((2-メトキシエトキシ)キナゾリン)に置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621013を得、収率は85%である。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.43 - 4.26 (m, 4H), 3.81 - 3.73 (m, 4H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.0

50

5 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 626 (M+H)<sup>+</sup>.

【0097】

実施例12 N-(4-((7-ベンジルオキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621014)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-7-ベンジルオキシ-6-メトキシキナゾリン(4-chloro-7-benzyl oxy-6-methoxy quinoxaline)に置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621014を得、収率は85%である。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.81(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.93(dd, J=12.9, 2.4 Hz, 1H), 7.60(t, J=7.4 Hz, 3H), 7.53(t, J=4.0 Hz, 3H), 7.52-7.41(m, 7H), 7.32(d, J=7.2 Hz, 1H), 5.37(s, 2H), 4.00(s, 3H), 3.59(t, J=5.9 Hz, 2H), 3.22(t, J=6.2 Hz, 2H), 2.04-1.95(m, 2H), 1.87-1.79(m, 2H). LRMS (EI) m/z : 632 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0098】

実施例13 N-(4-((7-ベンジルオキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621015)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールをp-ニトロフェノールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-7-ベンジルオキシ-6-メトキシキナゾリンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621015を得、収率は85%である。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.68(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.73-7.66(m, 2H), 7.65-7.57(m, 3H), 7.55-7.41(m, 8H), 7.39-7.35(m, 1H), 7.29-7.23(m, 2H), 5.35(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.57(t, J=5.8 Hz, 2H), 3.22(t, J=6.3 Hz, 2H), 2.03-1.94(m, 2H), 1.87-1.76(m, 2H). LRMS (EI) m/z : 614 (M+H)<sup>+</sup>.

20

30

【0099】

実施例14 N-(3-フルオロ-4-(キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621016)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロキノリン(4-chloro quinoxaline)に置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621016を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.80(s, 1H), 8.87(d, J=2.9 Hz, 1H), 8.05-7.88(m, 3H), 7.70-7.64(m, 2H), 7.62-7.54(m, 3H), 7.53-7.43(m, 3H), 7.40-7.29(m, 2H), 3.58(t, J=5.8 Hz, 2H), 3.21(t, J=6.3 Hz, 2H), 2.04-1.94(m, 2H), 1.87-1.78(m, 2H). LRMS (EI) m/z : 495 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【0100】

実施例15 N-(4-((6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621017)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを2-メトキシ-4-ニトロフェノール(2-methoxy-4-nitrophenol)に置き換え、4-クロロ-6,7-ジメト

50

キシキノリンを4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621017を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 568 (M+H)<sup>+</sup>.  
【0101】

実施例16 N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621018) 10

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを2-メトキシ-4-ニトロフェノールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621018を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.71 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 4H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 4.39 - 4.26 (m, 4H), 3.80 - 3.73 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 656 (M+H)<sup>+</sup>.  
【0102】 20

実施例17 N-(4-((6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621019) 30

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを2-メチル-4-ニトロフェノール(2-methyl-4-nitrophenol)に置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621019を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 4H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 552 (M+H)<sup>+</sup>.  
【0103】

実施例18 N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621020) 40

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを2-メチル-4-ニトロフェノールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621020を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H) 50

, 4.39 - 4.29 (m, 4H), 3.79 - 3.75 (m, 4H), 3.57 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 640 (M+H)<sup>+</sup>.

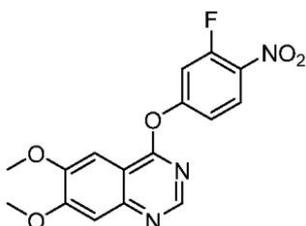
【0104】

実施例19 N-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621021)

3.6 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6,7-ジメトキシキノリン(4-(3-fluoro-4-nitrophenoxy)-6,7-dimethoxyquinazoline)の合成

10

【化20】



【0105】

20

100 mLのナス型フラスコに5 gの4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン、4.2 gの3-フルオロ-4-ニトロフェノール(3-fluoro-4-nitrophenol)、50 mLのPhClを加え、140 で一晩攪拌した。薄層クロマトグラフィー(TLC)によって反応をモニターした。反応終了後、PhClをスピントフし、黄色の固体を析出し、吸引ろ過し、6.5 gの固体を得た。LRMS (EI) m/z 346 (M+H)<sup>+</sup>

【0106】

残りのステップは実施例1と同じであり、生成物DC621021を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 556 (M+H)<sup>+</sup>.

30

【0107】

実施例20 1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621022)

【0108】

40

2-フルオロ-4-ニトロフェノールをp-ニトロフェノールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2,5-ジフルオロフェニルヒドラジン(2,5-difluorophenylhydrazine)に置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621022を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.46 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 4H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 2H). LRMS (EI)

50

m/z : 574 (M+H)<sup>+</sup>.

【0109】

実施例 21 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (4 - ((6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621023)

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを 2, 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC621023 を得、収率は 80% である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.57 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 4H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 592 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0110】

実施例 22 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (4 - ((6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621024)

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6, 7 - ビス((2 - メトキシエトキシ)キナゾリン)に置き換え、フェニルヒドラジンを 2, 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC621024 を得、収率は 80% である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.52 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 4H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 3.53 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 680 (M+H)<sup>+</sup>.

20

30

【0111】

実施例 23 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (4 - ((6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イル) オキシ)フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621025)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを p - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6, 7 - ビス((2 - メトキシエトキシ)キナゾリン)に置き換え、フェニルヒドラジンを 2, 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC621025 を得、収率は 80% である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.46 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.73 - 7.49 (m, 6H), 7.41 (s, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 4H), 3.79 - 3.73 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 662 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【0112】

実施例 24 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (4 - ((7 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキ

50

ソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 2 6 )

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 7 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを 2, 5 - ジフルオロフェニルヒドラジんに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 2 6 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d 6 ) 10.57 ( s, 1 H ), 8.56 ( s, 1 H ), 7.92 ( dd, J = 12.8, 2.3 Hz, 1 H ), 7.69 - 7.59 ( m, 3 H ), 7.58 - 7.51 ( m, 4 H ), 7.47 - 7.37 ( m, 4 H ), 7.35 - 7.29 ( m, 1 H ), 5.36 ( s, 2 H ), 3.99 ( s, 3 H ), 3.58 ( t, J = 5.8 Hz, 2 H ), 3.21 ( t, J = 6.2 Hz, 2 H ), 2.05 - 1.93 ( m, 2 H ), 1.87 - 1.75 ( m, 2 H ). LRMS ( EI ) m / z : 668 ( M + H )<sup>+</sup>.

【 0 1 1 3 】

実施例 25 1 - ( 2, 5 - ジフルオロフェニル ) - N - ( 4 - ( ( 7 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 2 7 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを p - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 7 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを 2, 5 - ジフルオロフェニルヒドラジんに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 2 7 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d 6 ) 10.46 ( s, 1 H ), 8.54 ( s, 1 H ), 7.73 - 7.49 ( m, 9 H ), 7.44 ( t, J = 7.3 Hz, 2 H ), 7.41 - 7.34 ( m, 1 H ), 7.26 ( d, J = 8.9 Hz, 2 H ), 5.35 ( s, 2 H ), 3.98 ( s, 3 H ), 3.58 ( t, J = 5.8 Hz, 2 H ), 3.21 ( t, J = 6.1 Hz, 2 H ), 2.06 - 1.91 ( m, 2 H ), 1.88 - 1.76 ( m, 2 H ). LRMS ( EI ) m / z : 650 ( M + H )<sup>+</sup>.

【 0 1 1 4 】

実施例 26 1 - ( 2, 5 - ジフルオロフェニル ) - N - ( 3 - フルオロ - 4 - ( キノリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 2 8 )

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロキノリンに置き換え、フェニルヒドラジンを 2, 5 - ジフルオロフェニルヒドラジんに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 2 8 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d 6 ) 10.57 ( s, 1 H ), 8.87 ( d, J = 2.9 Hz, 1 H ), 8.05 - 7.91 ( m, 3 H ), 7.76 - 7.49 ( m, 6 H ), 7.45 - 7.24 ( m, 2 H ), 3.59 ( t, J = 5.8 Hz, 2 H ), 3.20 ( t, J = 6.2 Hz, 2 H ), 2.04 - 1.94 ( m, 2 H ), 1.86 - 1.75 ( m, 2 H ). LRMS ( EI ) m / z : 531 ( M + H )<sup>+</sup>.

【 0 1 1 5 】

実施例 27 1 - ( 2, 5 - ジフルオロフェニル ) - N - ( 4 - ( ( 6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル ) ) オキシ ) - 3 - メトキシフェニル ) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 2 9 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 2 - メトキシ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを 2, 5 - ジフルオロフェニルヒドラジんに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 2 9 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d 6 ) 10.49 ( s, 1 H ), 8.51 ( s, 1 H ), 7.70 - 7.51 ( m, 5 H ), 7.38 (

10

20

30

40

50

s, 1H), 7.19 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 604 (M+H)<sup>+</sup>.

【0116】

実施例28 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (4 - ((6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イル)オキシ) - 3 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド(DC621030)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを2 - メトキシ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6, 7 - ビス((2 - メトキシエトキシ)キナゾリン)に置き換え、フェニルヒドラジンを2, 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621030を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.49 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 - 7.51 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.43 - 4.26 (m, 4H), 3.79 - 3.71 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 692 (M+H)<sup>+</sup>.

10

20

【0117】

実施例29 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (4 - ((6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル)オキシ) - 3 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド(DC621031)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを2 - メチル - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2, 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621031を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.42 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.70 - 7.48 (m, 6H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 588 (M+H)<sup>+</sup>.

30

【0118】

実施例30 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (4 - ((6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イル)オキシ) - 3 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド(DC621032)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを2 - メチル - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6, 7 - ビス((2 - メトキシエトキシ)キナゾリン)に置き換え、フェニルヒドラジンを2, 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621032を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.42 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 4H), 3.80 - 3.73 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m,

40

50

2 H). LRMS (EI) m/z : 676 (M+H)<sup>+</sup>.

【0119】

実施例31 N-(4-((6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621033)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールをp-ニトロフェノールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2-フルオロフェニルヒドラジン(2-fluorophenylhydrazine)に置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621033を得、収率は80%である。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.54(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.72 - 7.60(m, 4H), 7.58 - 7.50(m, 2H), 7.47 - 7.41(m, 1H), 7.39(s, 1H), 7.30 - 7.23(m, 2H), 3.99(s, 3H), 3.98(s, 3H), 3.56(t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21(t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.93(m, 2H), 1.86 - 1.78(m, 2H). LRMS (EI) m/z : 556 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0120】

実施例32 N-(4-((6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621034)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621034を得、収率は80%である。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.66(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.92(dd, J = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.60(m, 2H), 7.58 - 7.50(m, 2H), 7.47 - 7.38(m, 3H), 7.33 - 7.28(m, 1H), 4.00(s, 3H), 3.98(s, 3H), 3.57(t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21(t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.94(m, 2H), 1.86 - 1.77(m, 2H). LRMS (EI) m/z : 574 (M+H)<sup>+</sup>.

20

30

【0121】

実施例33 N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621035)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ビス((2-メトキシエトキシ)キナゾリン)に置き換え、フェニルヒドラジンを2-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621035を得、収率は80%である。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.66(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.92(dd, J = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.59(m, 3H), 7.54(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.38(m, 3H), 7.33 - 7.28(m, 1H), 4.42 - 4.27(m, 4H), 3.79 - 3.72(m, 4H), 3.58(t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.21(t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.92(m, 2H), 1.85 - 1.78(m, 2H). LRMS (EI) m/z : 662 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【0122】

実施例34 N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,

50

5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 3 6 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを p - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6, 7 - ビス ( ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを 2 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 3 6 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d 6 ) 10.54 ( s, 1 H ), 8.54 ( s, 1 H ), 7.71 - 7.59 ( m, 5 H ), 7.53 ( t, J = 9.2 Hz, 1 H ), 7.47 - 7.40 ( m, 2 H ), 7.26 ( d, J = 8.9 Hz, 2 H ), 4.39 - 4.24 ( m, 4 H ), 3.79 - 3.73 ( m, 4 H ), 3.53 ( t, J = 5.8 Hz, 2 H ), 3.36 ( s, 3 H ), 3.36 ( s, 3 H ), 3.21 ( t, J = 6.1 Hz, 2 H ), 2.03 - 1.94 ( m, 2 H ), 1.86 - 1.76 ( m, 2 H ). LRMS ( EI ) m / z : 644 ( M + H )<sup>+</sup>.

10

【 0 1 2 3 】

実施例 35 N - ( 4 - ( ( 7 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) - 3 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 3 7 )

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 7 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを 2 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 3 7 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d 6 ) 10.66 ( s, 1 H ), 8.56 ( s, 1 H ), 7.92 ( dd, J = 12.8, 2.4 Hz, 1 H ), 7.69 - 7.58 ( m, 3 H ), 7.57 - 7.51 ( m, 4 H ), 7.47 - 7.35 ( m, 5 H ), 7.33 - 7.28 ( m, 1 H ), 5.36 ( s, 2 H ), 3.99 ( s, 3 H ), 3.60 ( t, J = 5.8 Hz, 2 H ), 3.20 ( t, J = 6.1 Hz, 2 H ), 2.02 - 1.93 ( m, 2 H ), 1.86 - 1.77 ( m, 2 H ). LRMS ( EI ) m / z : 650 ( M + H )<sup>+</sup>.

20

【 0 1 2 4 】

実施例 36 N - ( 3 - フルオロ - 4 - ( キノリン - 3 - イルオキシ ) フェニル ) - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 3 8 )

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロキノリンに置き換え、フェニルヒドラジンを 2 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 3 8 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d 6 ) 10.65 ( s, 1 H ), 8.87 ( d, J = 2.9 Hz, 1 H ), 8.05 - 7.89 ( m, 3 H ), 7.70 - 7.50 ( m, 6 H ), 7.44 ( t, J = 7.6 Hz, 1 H ), 7.39 - 7.28 ( m, 2 H ), 3.54 ( t, J = 5.8 Hz, 2 H ), 3.20 ( t, J = 6.2 Hz, 2 H ), 2.01 - 1.93 ( m, 2 H ), 1.86 - 1.76 ( m, 2 H ). LRMS ( EI ) m / z : 513 ( M + H )<sup>+</sup>.

30

40

【 0 1 2 5 】

実施例 37 N - ( 4 - ( ( 6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル ) ) オキシ ) - 3 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 3 9 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 2 - メトキシ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを 2 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 3 9 を得

50

、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.57 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.53 (t, J = 9.0 Hz, 3H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 586 (M+H)<sup>+</sup>.

【0126】

実施例38 N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621040)

10

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを2-メトキシ-4-ニトロフェノールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ビス((2-メトキシエトキシ)キナゾリン)に置き換え、フェニルヒドラジンを2-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621040を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 3H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.18 (s, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 674 (M+H)<sup>+</sup>.

20

【0127】

実施例39 N-(4-((6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621041)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを2-メチル-4-ニトロフェノールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621041を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.50 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 4H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.54 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.01 - 1.96 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 570 (M+H)<sup>+</sup>.

30

【0128】

実施例40 N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621042)

40

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを2-メチル-4-ニトロフェノールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ビス((2-メトキシエトキシ)キナゾリン)に置き換え、フェニルヒドラジンを2-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621042を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.50 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 4H)

50

, 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 4H), 3.79 - 3.73 (m, 4H), 3.54 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 658 (M + H)<sup>+</sup>.

## 【0129】

実施例41 N-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621043)

10

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンに置き換え、フェニルヒドラジンを4-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621043を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 3H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 574 (M + H)<sup>+</sup>.

20

## 【0130】

実施例42 N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621044)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノリンに置き換え、フェニルヒドラジンを4-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621044を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.77 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 12.9, 2.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 4H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 4H), 3.79 - 3.73 (m, 4H), 3.56 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 662 (M + H)<sup>+</sup>.

30

## 【0131】

実施例43 N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621045)

40

2-フルオロ-4-ニトロフェノールをp-ニトロフェノールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノリンに置き換え、フェニルヒドラジンを4-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621045を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.65 (s, 1H), 8.52 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 4.45 - 4.22 (m, 4H), 3

50

.79 - 3.74 (m, 4H), 3.56 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 644 (M+H)<sup>+</sup>.

【0132】

実施例44 N-(4-((7-ベンジルオキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621046)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-7-ベンジルオキシ-6-メトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを4-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621046を得、収率は80%である。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.77 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 5H), 7.47 - 7.37 (m, 7H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 650 (M+H)<sup>+</sup>.

【0133】

実施例45 N-(4-((6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621047)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを2-メトキシ-4-ニトロフェノールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを4-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621047を得、収率は80%である。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.68 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 4H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 586 (M+H)<sup>+</sup>.

【0134】

実施例46 N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621048)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを2-メトキシ-4-ニトロフェノールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを4-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621048を得、収率は80%である。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.18 (s, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 4H), 3.81 - 3.73 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 674 (M+H)<sup>+</sup>.

10

20

30

40

50

## 【0135】

実施例47 N - ( 4 - ( ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) - 3 - メチルフェニル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 4 9 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを2 - メチル - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを4 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621049を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 1 0 . 6 1 ( s , 1 H ) , 8 . 5 2 ( s , 1 H ) , 7 . 5 9 ( d , J = 3 . 1 H z , 2 H ) , 7 . 5 7 - 7 . 4 9 ( m , 3 H ) , 7 . 4 4 ( t , J = 8 . 8 H z , 2 H ) , 7 . 3 9 ( s , 1 H ) , 7 . 1 6 ( d , J = 8 . 7 H z , 1 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 3 . 5 6 ( t , J = 5 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 2 1 ( t , J = 6 . 3 H z , 2 H ) , 2 . 0 7 ( s , 3 H ) , 2 . 0 2 - 1 . 9 5 ( m , 2 H ) , 1 . 8 5 - 1 . 7 7 ( m , 2 H ) . L R M S ( E I ) m / z : 5 7 0 ( M + H ) + .

10

## 【0136】

実施例48 N - ( 4 - ( ( 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) - 3 - メチルフェニル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 5 0 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを2 - メチル - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6 , 7 - ビス ( ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを4 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621050を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 1 0 . 6 1 ( s , 1 H ) , 8 . 5 1 ( s , 1 H ) , 7 . 6 4 ( s , 1 H ) , 7 . 5 9 ( d , J = 2 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 5 8 - 7 . 5 0 ( m , 3 H ) , 7 . 4 8 - 7 . 4 0 ( m , 3 H ) , 7 . 1 6 ( d , J = 8 . 7 H z , 1 H ) , 4 . 3 8 - 4 . 3 0 ( m , 4 H ) , 3 . 7 9 - 3 . 7 3 ( m , 4 H ) , 3 . 5 6 ( t , J = 5 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 3 6 ( s , 3 H ) , 3 . 3 6 ( s , 3 H ) , 3 . 2 1 ( t , J = 6 . 3 H z , 2 H ) , 2 . 0 7 ( s , 3 H ) , 2 . 0 2 - 1 . 9 5 ( m , 2 H ) , 1 . 8 6 - 1 . 7 6 ( m , 2 H ) . L R M S ( E I ) m / z : 6 5 8 ( M + H ) + .

20

30

## 【0137】

実施例49 N - ( 4 - ( ( 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 5 1 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6 , 7 - ビス ( ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例21と同じであり、生成物DC621051を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 1 0 . 8 9 ( s , 1 H ) , 8 . 5 7 ( s , 1 H ) , 8 . 5 0 ( t , J = 9 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 6 3 - 7 . 5 6 ( m , 3 H ) , 7 . 5 3 ( d , J = 7 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 5 1 - 7 . 4 5 ( m , 2 H ) , 7 . 4 4 - 7 . 3 9 ( m , 2 H ) , 7 . 2 1 - 7 . 1 1 ( m , 1 H ) , 4 . 4 0 - 4 . 2 6 ( m , 4 H ) , 3 . 7 9 - 3 . 7 3 ( m , 4 H ) , 3 . 5 8 ( t , J = 5 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 3 6 ( s , 3 H ) , 3 . 3 6 ( s , 3 H ) , 3 . 2 2 ( t , J = 6 . 2 H z , 2 H ) , 2 . 0 3 - 1 . 9 5 ( m , 2 H ) , 1 . 8 7 - 1 . 7 7 ( m , 2 H ) . L R M S ( E I ) m / z : 6 4 4 ( M + H ) + .

40

## 【0138】

50

実施例 50 N - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( 5 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 5 2 )

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 5 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 5 2 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 1 2 . 5 4 ( s , 1 H ) , 1 0 . 7 8 ( s , 1 H ) , 8 . 3 3 ( s , 1 H ) , 7 . 8 9 ( d d , J = 1 2 . 8 , 2 . 3 Hz , 1 H ) , 7 . 7 9 - 7 . 7 5 ( m , 3 H ) , 7 . 5 9 ( t , J = 7 . 5 Hz , 2 H ) , 7 . 5 4 - 7 . 4 4 ( m , 3 H ) , 7 . 4 3 - 7 . 3 5 ( m , 3 H ) , 7 . 3 0 - 7 . 2 3 ( m , 2 H ) , 3 . 5 7 ( t , J = 5 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 2 1 ( t , J = 6 . 2 Hz , 2 H ) , 2 . 0 3 - 1 . 9 5 ( m , 2 H ) , 1 . 8 6 - 1 . 7 8 ( m , 2 H ) . LRMS ( EI ) m / z : 5 6 1 ( M + H ) <sup>+</sup> .

【 0 1 3 9 】

実施例 51 1 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - N - ( 4 - ( ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 5 3 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを 2 , 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 2 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 5 3 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 1 0 . 4 5 ( s , 1 H ) , 8 . 5 2 ( s , 1 H ) , 7 . 6 7 - 7 . 5 0 ( m , 6 H ) , 7 . 4 2 ( s , 1 H ) , 7 . 1 7 ( d , J = 8 . 7 Hz , 1 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 3 . 5 5 ( t , J = 5 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 2 1 ( t , J = 6 . 2 Hz , 2 H ) , 2 . 0 1 - 1 . 9 5 ( m , 2 H ) , 1 . 8 8 - 1 . 7 4 ( m , 2 H ) . LRMS ( EI ) m / z : 5 9 2 ( M + H ) <sup>+</sup> .

【 0 1 4 0 】

実施例 52 1 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - N - ( 4 - ( ( 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 5 4 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6 , 7 - ビス ( ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを 2 , 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 2 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 5 4 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 1 0 . 6 7 ( s , 1 H ) , 8 . 5 7 ( s , 1 H ) , 8 . 4 8 ( t , J = 9 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 6 9 - 7 . 5 4 ( m , 4 H ) , 7 . 4 6 - 7 . 3 9 ( m , 2 H ) , 7 . 2 0 - 7 . 1 3 ( m , 1 H ) , 4 . 3 8 - 4 . 2 9 ( m , 4 H ) , 3 . 7 9 - 3 . 7 3 ( m , 4 H ) , 3 . 5 3 ( t , J = 5 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 3 6 ( s , 3 H ) , 3 . 3 6 ( s , 3 H ) , 3 . 2 1 ( t , J = 6 . 3 Hz , 2 H ) , 2 . 0 5 - 1 . 9 3 ( m , 2 H ) , 1 . 8 9 - 1 . 7 5 ( m , 2 H ) . LRMS ( EI ) m / z : 6 8 0 ( M + H ) <sup>+</sup> .

【 0 1 4 1 】

実施例 53 1 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - N - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( 5 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 5 5 )

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 5 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンに置き換え、フェニルヒドラジン を 2 , 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 5 5 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 1 2.5 4 ( s , 1 H ) , 1 0.5 5 ( s , 1 H ) , 8.3 3 ( s , 1 H ) , 7.8 8 ( d d , J = 1 2.8 , 2.2 Hz , 1 H ) , 7.8 2 - 7.7 4 ( m , 3 H ) , 7.6 8 - 7.5 3 ( m , 3 H ) , 7.4 5 - 7.3 5 ( m , 3 H ) , 7.2 8 ( d , J = 7.5 Hz , 2 H ) , 3.5 7 ( t , J = 5.8 Hz , 2 H ) , 3.2 1 ( t , J = 6.0 Hz , 2 H ) , 2.0 7 - 1.9 6 ( m , 2 H ) , 1.8 8 - 1.7 6 ( m , 2 H ) . LRMS ( EI ) m / z : 5 9 7 ( M + H ) <sup>+</sup>.

10

【 0 1 4 2 】

実施例 5 4 N - ( 4 - ( ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 5 6 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジン を 2 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 2 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 5 6 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 1 0.7 5 ( s , 1 H ) , 8.5 8 ( s , 1 H ) , 8.5 0 ( t , J = 9.0 Hz , 1 H ) , 7.7 0 - 7.6 0 ( m , 2 H ) , 7.5 7 - 7.5 0 ( m , 2 H ) , 7.4 7 - 7.3 8 ( m , 3 H ) , 7.1 9 - 7.1 4 ( m , 1 H ) , 3.9 9 ( s , 3 H ) , 3.9 7 ( s , 3 H ) , 3.5 2 ( t , J = 5.8 Hz , 2 H ) , 3.2 1 ( t , J = 6.2 Hz , 2 H ) , 2.0 3 - 1.9 3 ( m , 2 H ) , 1.8 7 - 1.7 7 ( m , 2 H ) . LRMS ( EI ) m / z : 5 7 4 ( M + H ) <sup>+</sup>.

20

【 0 1 4 3 】

実施例 5 5 N - ( 4 - ( ( 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 5 7 )

30

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6 , 7 - ビス ( ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジン を 2 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 2 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 5 7 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 1 0.7 4 ( s , 1 H ) , 8.5 7 ( s , 1 H ) , 8.4 9 ( t , J = 9.0 Hz , 1 H ) , 7.6 9 - 7.6 1 ( m , 2 H ) , 7.5 9 ( s , 1 H ) , 7.5 8 - 7.5 0 ( m , 1 H ) , 7.4 7 - 7.3 9 ( m , 3 H ) , 7.2 0 - 7.1 3 ( m , 1 H ) , 4.3 8 - 4.2 6 ( m , 4 H ) , 3.7 9 - 3.7 3 ( m , 4 H ) , 3.5 2 ( t , J = 5.8 Hz , 2 H ) , 3.3 6 ( s , 3 H ) , 3.3 6 ( s , 3 H ) , 3.2 1 ( t , J = 6.1 Hz , 2 H ) , 2.0 3 - 1.9 3 ( m , 2 H ) , 1.8 6 - 1.7 7 ( m , 2 H ) . LRMS ( EI ) m / z : 6 6 2 ( M + H ) <sup>+</sup>.

40

【 0 1 4 4 】

実施例 5 6 N - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( 5 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 5 8 )

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 5 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンに置き換え、フェニルヒドラジン を 2 - フルオロフェニルヒド

50

ラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 5 8 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.54 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 12.8, 2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.53 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 4H), 7.27 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 579 (M+H)<sup>+</sup>.

【0145】

実施例 57 N - (4 - ((6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC 6 2 1 0 5 9)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンに置き換え、フェニルヒドラジンを 4 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 21 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 5 9 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 3H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.53 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 574 (M+H)<sup>+</sup>.

【0146】

実施例 58 N - (4 - ((6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キノリン - 4 - イル) オキシ) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC 6 2 1 0 6 0)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キノリンに置き換え、フェニルヒドラジンを 4 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 21 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 6 0 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.50 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.47 - 7.39 (m, 4H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 4H), 3.79 - 3.73 (m, 4H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 662 (M+H)<sup>+</sup>.

【0147】

実施例 59 N - (3 - フルオロ - 4 - ((7, 8, 10, 11, 13, 14 - ヘキサヒドロ - [1, 4, 7, 10] テトラオキサシクロドデカン [2, 3 - g] キナゾリン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC 6 2 1 0 6 1)

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 7, 8, 10, 11, 13, 14 - ヘキサヒドロ - [1, 4, 7, 10] テトラオキサシクロドデカン [2, 3 - g] テトラオキサに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 6 1 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.80 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 1

10

20

30

40

50

2.9, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 4H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 4H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.76 - 3.72 (m, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.58 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 642 (M+H)<sup>+</sup>.

【0148】

実施例60 N-(3-クロロ-4-(7, 8, 10, 11, 13, 14-ヘキサヒドロ-[1, 4, 7, 10]テトラオキサシクロドデカン[2, 3-g]キナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621062)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを2-クロロ-4-ニトロフェノール(2-chloro-4-nitrophenol)に置き換え、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-7, 8, 10, 11, 13, 14-ヘキサヒドロ-[1, 4, 7, 10]テトラオキサシクロドデカン[2, 3-g]テトラオキサンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621062を得、収率は80%である。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.79 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 3H), 7.55 - 7.41 (m, 5H), 4.41 - 4.29 (m, 4H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.49 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 658 (M+H)<sup>+</sup>.

【0149】

実施例61 1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(7, 8, 10, 11, 13, 14-ヘキサヒドロ-[1, 4, 7, 10]テトラオキサシクロドデカン[2, 3-g]キナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621063)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-7, 8, 10, 11, 13, 14-ヘキサヒドロ-[1, 4, 7, 10]テトラオキサシクロドデカン[2, 3-g]テトラオキサンに置き換え、フェニルヒドラジンを2, 5-ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621063を得、収率は80%である。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.57 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 12.7, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 - 7.50 (m, 4H), 7.42 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 4H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.47 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 678 (M+H)<sup>+</sup>.

【0150】

実施例62 1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N-(3-クロロ-4-(7, 8, 10, 11, 13, 14-ヘキサヒドロ-[1, 4, 7, 10]テトラオキサシクロドデカン[2, 3-g]キナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621064)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを2-クロロ-4-ニトロフェノールに置き換え、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-7, 8, 10, 11, 13,

14 - ヘキサヒドロ - [ 1 , 4 , 7 , 10 ] テトラオキサシクロドデカン [ 2 , 3 - g ] テトラオキササンに置き換え、フェニルヒドラジンを 2 , 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 621064 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d6 ) 10.56 ( s , 1H ) , 8.57 ( s , 1H ) , 8.12 ( d , J = 2.3 Hz , 1H ) , 7.83 ( s , 1H ) , 7.69 - 7.52 ( m , 4H ) , 7.50 - 7.41 ( m , 2H ) , 4.39 - 4.30 ( m , 4H ) , 3.84 - 3.79 ( m , 2H ) , 3.77 - 3.72 ( m , 2H ) , 3.65 ( s , 4H ) , 3.49 ( t , J = 5.9 Hz , 2H ) , 3.21 ( t , J = 6.3 Hz , 2H ) , 2.03 - 1.95 ( m , 2H ) , 1.86 - 1.77 ( m , 2H ) . LRMS ( EI ) m / z : 694 ( M + H ) <sup>+</sup>.

10

【 0151 】

実施例 63 N - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( 7 , 8 , 10 , 11 , 13 , 14 - ヘキサヒドロ - [ 1 , 4 , 7 , 10 ] テトラオキサシクロドデカン [ 2 , 3 - g ] キナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 621065 )

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 7 , 8 , 10 , 11 , 13 , 14 - ヘキサヒドロ - [ 1 , 4 , 7 , 10 ] テトラオキサシクロドデカン [ 2 , 3 - g ] テトラオキササンに置き換え、フェニルヒドラジンを 2 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 621065 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d6 ) 10.66 ( s , 1H ) , 8.59 ( s , 1H ) , 7.92 ( dd , J = 12.9 , 2.1 Hz , 1H ) , 7.83 ( s , 1H ) , 7.73 - 7.61 ( m , 2H ) , 7.57 - 7.51 ( m , 2H ) , 7.43 ( dd , J = 18.6 , 8.4 Hz , 2H ) , 7.31 ( d , J = 8.6 Hz , 1H ) , 4.41 - 4.29 ( m , 4H ) , 3.85 - 3.79 ( m , 2H ) , 3.77 - 3.72 ( m , 2H ) , 3.65 ( s , 4H ) , 3.47 ( t , J = 5.8 Hz , 2H ) , 3.21 ( t , J = 6.1 Hz , 2H ) , 2.04 - 1.92 ( m , 2H ) , 1.86 - 1.77 ( m , 2H ) . LRMS ( EI ) m / z : 660 ( M + H ) <sup>+</sup>.

20

【 0152 】

実施例 64 N - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( 7 , 8 , 10 , 11 , 13 , 14 - ヘキサヒドロ - [ 1 , 4 , 7 , 10 ] テトラオキサシクロドデカン [ 2 , 3 - g ] キナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 621066 )

30

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 7 , 8 , 10 , 11 , 13 , 14 - ヘキサヒドロ - [ 1 , 4 , 7 , 10 ] テトラオキサシクロドデカン [ 2 , 3 - g ] テトラオキササンに置き換え、フェニルヒドラジンを 2 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 621066 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d6 ) 10.64 ( s , 1H ) , 8.57 ( s , 1H ) , 8.12 ( d , J = 2.3 Hz , 1H ) , 7.83 ( s , 1H ) , 7.70 - 7.59 ( m , 2H ) , 7.57 - 7.50 ( m , 2H ) , 7.49 - 7.41 ( m , 3H ) , 4.40 - 4.29 ( m , 4H ) , 3.86 - 3.79 ( m , 2H ) , 3.78 - 3.71 ( m , 2H ) , 3.65 ( s , 4H ) , 3.48 ( t , J = 5.8 Hz , 2H ) , 3.20 ( t , J = 6.1 Hz , 2H ) , 2.03 - 1.94 ( m , 2H ) , 1.87 - 1.76 ( m , 2H ) . LRMS ( EI ) m / z : 676 ( M + H ) <sup>+</sup>.

40

【 0153 】

実施例 65 N - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( 7 , 8 , 10 , 11 , 13 , 14 - ヘキサヒドロ - [ 1 , 4 , 7 , 10 ] テトラオキサシクロドデカン [ 2 , 3 - g ] キナゾリン -

50

4 - イル) オキシ) フェニル) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 6 7 )

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 7 , 8 , 1 0 , 1 1 , 1 3 , 1 4 - ヘキサヒドロ - [ 1 , 4 , 7 , 1 0 ] テトラオキサシクロドデカン [ 2 , 3 - g ] テトラオキサに置き換え、フェニルヒドラジンを 4 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 6 7 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 1 0 . 7 7 ( s , 1 H ) , 8 . 5 8 ( s , 1 H ) , 7 . 9 2 ( d d , J = 1 2 . 9 , 2 . 4 Hz , 1 H ) , 7 . 8 3 ( s , 1 H ) , 7 . 5 8 - 7 . 5 2 ( m , 3 H ) , 7 . 4 8 - 7 . 3 7 ( m , 3 H ) , 7 . 3 3 - 7 . 2 8 ( m , 1 H ) , 4 . 3 9 - 4 . 3 1 ( m , 4 H ) , 3 . 8 4 - 3 . 7 9 ( m , 2 H ) , 3 . 7 7 - 3 . 7 2 ( m , 2 H ) , 3 . 6 4 ( s , 4 H ) , 3 . 5 6 ( t , J = 5 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 2 0 ( t , J = 6 . 2 Hz , 2 H ) , 2 . 0 1 - 1 . 9 4 ( m , 2 H ) , 1 . 8 7 - 1 . 7 8 ( m , 2 H ) . LRMS ( EI ) m / z : 6 6 0 ( M + H ) <sup>+</sup> .

10

【 0 1 5 4 】

実施例 6 6 N - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( 7 , 8 , 1 0 , 1 1 , 1 3 , 1 4 - ヘキサヒドロ - [ 1 , 4 , 7 , 1 0 ] テトラオキサシクロドデカン [ 2 , 3 - g ] キナゾリン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 6 8 )

20

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 7 , 8 , 1 0 , 1 1 , 1 3 , 1 4 - ヘキサヒドロ - [ 1 , 4 , 7 , 1 0 ] テトラオキサシクロドデカン [ 2 , 3 - g ] テトラオキサに置き換え、フェニルヒドラジンを 4 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 6 8 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 1 0 . 7 6 ( s , 1 H ) , 8 . 5 7 ( s , 1 H ) , 8 . 1 2 ( d , J = 2 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 8 3 ( s , 1 H ) , 7 . 5 8 - 7 . 5 1 ( m , 3 H ) , 7 . 4 9 - 7 . 4 1 ( m , 4 H ) , 4 . 3 8 - 4 . 3 0 ( m , 4 H ) , 3 . 8 5 - 3 . 7 8 ( m , 2 H ) , 3 . 7 7 - 3 . 7 1 ( m , 2 H ) , 3 . 6 5 ( s , 4 H ) , 3 . 5 6 ( t , J = 5 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 2 0 ( t , J = 6 . 3 Hz , 2 H ) , 2 . 0 1 - 1 . 9 4 ( m , 2 H ) , 1 . 8 6 - 1 . 7 8 ( m , 2 H ) . LRMS ( EI ) m / z : 6 7 6 ( M + H ) <sup>+</sup> .

30

【 0 1 5 5 】

実施例 6 7 N - ( 4 - ( ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル) オキシ) - 3 - クロロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 6 9 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 6 9 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 1 0 . 7 9 ( s , 1 H ) , 8 . 5 5 ( s , 1 H ) , 8 . 1 2 ( d , J = 2 . 4 Hz , 1 H ) , 7 . 6 2 - 7 . 5 6 ( m , 3 H ) , 7 . 5 4 - 7 . 5 0 ( m , 1 H ) , 7 . 4 9 - 7 . 4 1 ( m , 5 H ) , 4 . 0 0 ( s , 3 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 3 . 5 8 ( t , J = 5 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 2 1 ( t , J = 6 . 3 Hz , 2 H ) , 2 . 0 2 - 1 . 9 6 ( m , 2 H ) , 1 . 8 7 - 1 . 7 9 ( m , 2 H ) . LRMS ( EI ) m / z : 5 7 2 ( M + H ) <sup>+</sup> .

40

【 0 1 5 6 】

実施例 6 8 N - ( 4 - ( ( 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イル) オキシ) - 3 - クロロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2

50

1070)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6, 7 - ビス( (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン) に置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621070を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.81 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.03 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 4H), 3.84 - 3.67 (m, 4H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 660 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0157】

実施例69 N - (4 - ((6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イル) オキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621071)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを2 - トリフルオロメチル - 4 - ニトロフェノール(2 - trifluoromethyl - 4 - nitrophenol) に置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621071を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.81 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 6.80 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 606 (M+H)<sup>+</sup>.

20

【0158】

実施例70 N - (4 - ((6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イル) オキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621072)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを2 - トリフルオロメチル - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6, 7 - ビス( (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン) に置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621072を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.86 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 5H), 6.81 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 4H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 694 (M+H)<sup>+</sup>.

30

40

【0159】

実施例71 N - (4 - ((6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イル) オキシ) ナフトレン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621073)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを4 - ニトロ - 1 - ナフトール(4 - nitro - 1 - naphthol) に置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを4 -

50

クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 2 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 7 3 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 1 0 . 6 4 ( s , 1 H ) , 8 . 4 5 ( s , 1 H ) , 8 . 2 4 ( d d , J = 1 4 . 9 , 3 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 9 7 ( d d , J = 1 4 . 8 , 3 . 1 Hz , 1 H ) , 7 . 8 0 ( s , 1 H ) , 7 . 6 9 - 7 . 4 6 ( m , 3 H ) , 7 . 4 4 - 7 . 2 8 ( m , 5 H ) , 6 . 8 1 ( d , J = 1 5 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 0 5 ( d , J = 1 4 . 8 Hz , 1 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 3 . 9 7 ( s , 3 H ) , 3 . 5 8 ( t , J = 5 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 2 3 ( t , J = 6 . 3 Hz , 2 H ) , 2 . 0 3 - 1 . 9 5 ( m , 2 H ) , 1 . 8 7 - 1 . 7 8 ( m , 2 H ) . LRMS ( EI ) m / z : 5 8 8 ( M + H ) <sup>+</sup> .

【 0 1 6 0 】

実施例 7 2 N - ( 4 - ( ( 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 7 4 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 4 - ニトロ - 1 - ナフトールに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6 , 7 - ビス ( ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 2 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 7 4 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 1 0 . 6 4 ( s , 1 H ) , 8 . 4 6 ( s , 1 H ) , 8 . 2 5 ( d d , J = 1 4 . 9 , 3 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 1 0 ( s , 1 H ) , 7 . 9 8 ( d d , J = 1 4 . 9 , 3 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 6 8 - 7 . 4 7 ( m , 3 H ) , 7 . 4 4 - 7 . 3 0 ( m , 5 H ) , 6 . 8 2 ( d , J = 1 5 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 0 6 ( d , J = 1 5 . 0 Hz , 1 H ) , 4 . 3 8 - 4 . 2 7 ( m , 4 H ) , 3 . 7 8 - 3 . 7 1 ( m , 4 H ) , 3 . 5 6 ( t , J = 5 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 3 6 ( s , 3 H ) , 3 . 3 6 ( s , 3 H ) , 3 . 2 1 ( t , J = 6 . 3 Hz , 2 H ) , 2 . 0 4 - 1 . 9 5 ( m , 2 H ) , 1 . 8 6 - 1 . 7 7 ( m , 2 H ) . LRMS ( EI ) m / z : 6 7 6 ( M + H ) <sup>+</sup> .

【 0 1 6 1 】

実施例 7 3 N - ( 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) ピリジン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 7 5 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 5 - ヒドロキシ - 2 - ニトロピリジン ( 5 - hydroxy - 2 - nitropyridine ) に置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 7 5 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 1 0 . 8 9 ( s , 1 H ) , 8 . 8 2 ( d , J = 1 5 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 4 2 ( s , 1 H ) , 8 . 1 2 ( d , J = 2 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 6 6 ( s , 1 H ) , 7 . 5 8 - 7 . 4 1 ( m , 2 H ) , 7 . 3 5 - 7 . 2 9 ( m , 4 H ) , 7 . 2 8 - 7 . 2 3 ( m , 1 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 3 . 5 9 ( t , J = 5 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 2 1 ( t , J = 6 . 2 Hz , 2 H ) , 2 . 0 4 - 1 . 9 4 ( m , 2 H ) , 1 . 8 8 - 1 . 7 8 ( m , 2 H ) . LRMS ( EI ) m / z : 5 3 9 ( M + H ) <sup>+</sup> .

【 0 1 6 2 】

実施例 7 4 N - ( 5 - ( 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 0 7 6 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 5 - ヒドロキシ - 2 - ニトロピリジンに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6 , 7 - ビス ( ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 7 6 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 1 0 . 8 9 ( s , 1 H ) , 8 . 8 4 ( d , J = 1 4 . 8 Hz ,

10

20

30

40

50

1 H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.40 - 7.24 (m, 4H), 4.39 - 4.25 (m, 4H), 3.78 - 3.71 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 627 (M+H)<sup>+</sup>.

【0163】

実施例75 (R) - N - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621077)

10

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを (R) - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン ((R) - 4 - chloro - 6 - methoxy - 7 - (tetrahydrofuran - 3 - yl) oxy) quinazoline) に置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621077を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.89 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 7.13 (dd, J = 15.0, 3.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 14.9, 10.0 Hz, 1H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.91 (s, 3H) 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 612 (M+H)<sup>+</sup>.

20

【0164】

実施例76 (S) - N - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621078)

30

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを (S) - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621078を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.89 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 - 7.41 (m, 3H), 7.37 - 7.27 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 15.0, 3.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 14.9, 10.0 Hz, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H) 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 612 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【0165】

実施例77 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (4 - ((6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル) オキシ) - 3 - クロロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621079)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2, 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え

50

、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 7 9 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.56 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 4H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 608 (M+H)<sup>+</sup>.

【0166】

実施例 78 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (4 - ((6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イル)オキシ) - 3 - クロロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC 6 2 1 0 8 0)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6, 7 - ビス((2 - メトキシエトキシ)キナゾリン)に置き換え、フェニルヒドラジンを 2, 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 8 0 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 15.0, 2.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 7.05 - 6.92 (m, 2H), 6.64 - 6.54 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 4H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.24 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 696 (M+H)<sup>+</sup>.

【0167】

実施例 79 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (4 - ((6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イル)オキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC 6 2 1 0 8 1)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 2 - トリフルオロメチル - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンに置き換え、フェニルヒドラジンを 2, 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 0 8 1 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.86 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.81 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.67 - 6.52 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 642 (M+H)<sup>+</sup>.

【0168】

実施例 80 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (4 - ((6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イル)オキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC 6 2 1 0 8 2)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを 2 - トリフルオロメチル - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを 4 - クロロ - 6, 7 - ビス((2 - メトキシエトキシ)キナゾリン)に置き換え、フェニルヒドラジンを 2, 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同

10

20

30

40

50

じであり、生成物DC621082を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 15.0, 2.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.80 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.63 - 6.54 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 4H), 3.83 - 3.74 (m, 4H), 3.58 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.24 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 730 (M+H)<sup>+</sup>.

【0169】

実施例81 1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621083)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを4-ニトロ-1-ナフトールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2,5-ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例21と同じであり、生成物DC621083を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.42 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.81 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.63 - 6.52 (m, 1H), 6.05 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 624 (M+H)<sup>+</sup>.

【0170】

実施例82 1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621084)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを4-ニトロ-1-ナフトールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ビス((2-メトキシエトキシ)キナゾリン)に置き換え、フェニルヒドラジンを2,5-ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例21と同じであり、生成物DC621084を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.42 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 14.9, 3.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.82 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.64 - 6.53 (m, 1H), 6.06 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 4H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 712 (M+H)<sup>+</sup>.

【0171】

実施例83 1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(5-((6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC62

10

20

30

40

50

1085)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを5 - ヒドロキシ - 2 - ニトロピリジンに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2 , 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621085を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.45 (s, 1H), 8.85 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 15.0, 3.1 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.63 - 6.52 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 575 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0172】

実施例84 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (5 - (6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621086)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを5 - ヒドロキシ - 2 - ニトロピリジンに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6 , 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2 , 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621086を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.67 (s, 1H), 8.86 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 15.0, 3.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 1H), 6.64 - 6.54 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 4H), 3.78 - 3.72 (m, 4H), 3.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 663 (M+H)<sup>+</sup>.

20

30

【0173】

実施例85 (R) - 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)キナゾリン - 4 - イル)オキシ)フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621087)

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを(R) - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2 , 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621087を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.89 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 15.9, 2.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 15.0, 10.1 Hz, 1H), 6.64 - 6.53 (m, 1H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H) 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 648 (M+H)<sup>+</sup>.

40

50

## 【0174】

実施例86 (S) - 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621088)

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを (S) - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2, 5 - ジフルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621088を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.88 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 15.9, 2.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 15.0, 10.1 Hz, 1H), 6.62 - 6.53 (m, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.95 (s, 3H) 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.54 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 648 (M + H)<sup>+</sup>.

10

## 【0175】

実施例87 N - (4 - ((6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル) オキシ) - 3 - クロロフェニル) - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621089)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621089を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 590 (M + H)<sup>+</sup>.

30

## 【0176】

実施例88 N - (4 - ((6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イル) オキシ) - 3 - クロロフェニル) - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621090)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6, 7 - ビス((2 - メトキシエトキシ)キナゾリン)に置き換え、フェニルヒドラジンを2 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621090を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 15.0, 2.9 Hz, 1H), 7.06 - 6.93 (m, 3H), 6.92 - 6.82 (m, 1H), 6.70 - 6.55 (m, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 4H), 3.79 - 3.71 (m, 4H), 3.58 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 2H),

40

50

1.86 - 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 678 (M+H)<sup>+</sup>.

【0177】

実施例89 N-(4-((6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621091)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを2-トリフルオロメチル-4-ニトロフェノールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621091を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.57(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.04 - 7.73(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.37(dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.10 - 6.95(m, 2H), 6.93 - 6.83(m, 1H), 6.80(d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.56(m, 1H), 3.99(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.50(t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22(t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.95(m, 2H), 1.84 - 1.77(m, 2H). LRMS (EI) m/z: 624 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0178】

実施例90 N-(4-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イル)オキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621092)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを2-トリフルオロメチル-4-ニトロフェノールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621092を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.50(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.85(d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.37(dd, J = 15.0, 3.1 Hz, 1H), 7.06 - 6.95(m, 2H), 6.92 - 6.83(m, 1H), 6.80(d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.67 - 6.56(m, 1H), 4.40 - 4.28(m, 4H), 3.79 - 3.73(m, 4H), 3.56(t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.23(t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.94(m, 2H), 1.83 - 1.75(m, 2H). LRMS (EI) m/z: 712 (M+H)<sup>+</sup>.

20

30

【0179】

実施例91 N-(4-((6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)ナフトレン-1-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621093)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを4-ニトロ-1-ナフトールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例21と同じであり、生成物DC621093を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.57(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.24(dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.97(dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.68 - 7.53(m, 2H), 7.42 - 7.34(m, 1H), 7.08 - 6.94(m, 2H), 6.92 - 6.84(m, 1H), 6.81(d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.65 -

40

50

6.56 (m, 1H), 6.05 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.54 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 606 (M+H)<sup>+</sup>.

【0180】

実施例92 N-(4-(6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イル)オキシ)ナフタレン-1-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621094)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを4-ニトロ-1-ナフトールに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例21と同じであり、生成物DC621094を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 2H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 6.81 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.70 - 6.56 (m, 1H), 6.05 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 4H), 3.81 - 3.72 (m, 4H), 3.53 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.24 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 694 (M+H)<sup>+</sup>.

【0181】

実施例93 N-(5-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621095)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを5-ヒドロキシ-2-ニトロピリジンに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621095を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.75 (s, 1H), 8.85 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 15.0, 2.9 Hz, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.67 - 6.56 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.54 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 557 (M+H)<sup>+</sup>.

【0182】

実施例94 N-(5-(6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イル)ピリジン-2-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(DC621096)

2-フルオロ-4-ニトロフェノールを5-ヒドロキシ-2-ニトロピリジンに置き換え、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンを4-クロロ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2-フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621096を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-

10

20

30

40

50

d 6) 10.74 (s, 1H), 8.86 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.15 - 6.95 (m, 2H), 6.94 - 6.79 (m, 1H), 6.67 - 6.56 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 4H), 3.79 - 3.74 (m, 4H), 3.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 645 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0183】

実施例95 (R) - N - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621097)

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを (R) - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2 - フェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621097を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d 6) 10.89 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 16.0, 3.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 15.0, 3.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.95 (m, 2H), 6.93 - 6.81 (m, 2H), 6.67 - 6.57 (m, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.54 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 630 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0184】

実施例96 (S) - N - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621098)

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを (S) - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを2 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621098を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d 6) 10.88 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 16.0, 3.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 15.0, 3.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 2H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.67 - 6.59 (m, 1H), 5.07 - 4.96 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 630 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0185】

実施例97 N - (4 - ((6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イル) オキシ) - 3 - クロロフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (DC621

099)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを4 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621099を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 3H), 7.49 - 7.40 (m, 5H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 590 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0186】

実施例98 N - (4 - ((6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イル)オキシ) - 3 - クロロフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド(DC621100)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを2 - クロロ - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6, 7 - ビス((2 - メトキシエトキシ)キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを4 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621100を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 3H), 6.88 (dd, J = 15.0, 10.0 Hz, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 4H), 3.79 - 3.72 (m, 4H), 3.57 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 678 (M+H)<sup>+</sup>.

20

【0187】

実施例99 N - (4 - ((6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル)オキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド(DC621101)

30

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを2 - トリフルオロメチル - 4 - ニトロフェノールに置き換え、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを4 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621101を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 14.9, 3.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.94 - 6.75 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.53 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z: 624 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【0188】

実施例100 N - (4 - ((6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イル)オキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド(DC621102)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを2 - トリフルオロメチル - 4 - ニトロフェノール

50

ルに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6 , 7 - ビス ( ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジン を 4 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 1 0 2 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 1 0 . 5 0 ( s , 1 H ) , 8 . 4 6 ( s , 1 H ) , 8 . 0 2 ( s , 1 H ) , 7 . 8 6 ( d , J = 3 . 1 Hz , 1 H ) , 7 . 4 5 - 7 . 3 2 ( m , 2 H ) , 7 . 1 5 - 6 . 9 5 ( m , 2 H ) , 6 . 9 4 - 6 . 7 0 ( m , 3 H ) , 4 . 4 0 - 4 . 2 9 ( m , 4 H ) , 3 . 7 9 - 3 . 7 2 ( m , 4 H ) , 3 . 5 8 ( t , J = 5 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 3 6 ( s , 3 H ) , 3 . 3 6 ( s , 3 H ) , 3 . 2 4 ( t , J = 6 . 2 Hz , 2 H ) , 2 . 0 3 - 1 . 9 4 ( m , 2 H ) , 1 . 8 4 - 1 . 7 5 ( m , 2 H ) . LRMS ( EI ) m / z : 7 1 2 ( M + H ) <sup>+</sup>.

10

## 【 0 1 8 9 】

実施例 1 0 1 N - ( 4 - ( ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) ナフタレン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 1 0 3 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを4 - ニトロ - 1 - ナフトールに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジン を 4 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 2 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 1 0 3 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 1 0 . 5 7 ( s , 1 H ) , 8 . 4 4 ( s , 1 H ) , 8 . 2 3 ( d d , J = 1 4 . 9 , 3 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 9 6 ( d d , J = 1 4 . 9 , 3 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 8 3 ( s , 1 H ) , 7 . 6 6 - 7 . 4 8 ( m , 2 H ) , 7 . 4 2 - 7 . 3 3 ( m , 1 H ) , 7 . 0 4 - 6 . 9 5 ( m , 2 H ) , 6 . 8 9 - 6 . 7 8 ( m , 3 H ) , 6 . 0 4 ( d , J = 1 4 . 8 Hz , 1 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 3 . 9 7 ( s , 3 H ) , 3 . 5 6 ( t , J = 5 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 2 1 ( t , J = 6 . 2 Hz , 2 H ) , 2 . 0 2 - 1 . 9 5 ( m , 2 H ) , 1 . 8 6 - 1 . 7 5 ( m , 2 H ) . LRMS ( EI ) m / z : 6 0 6 ( M + H ) <sup>+</sup>.

20

## 【 0 1 9 0 】

実施例 1 0 2 N - ( 4 - ( ( 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) ナフタレン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 1 0 4 )

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを4 - ニトロ - 1 - ナフトールに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6 , 7 - ビス ( ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジン を 4 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 2 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 1 0 4 を得、収率は 8 0 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 1 0 . 5 7 ( s , 1 H ) , 8 . 4 6 ( s , 1 H ) , 8 . 2 5 ( d d , J = 1 4 . 9 , 3 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 0 6 ( s , 1 H ) , 7 . 9 8 ( d d , J = 1 4 . 8 , 3 . 1 Hz , 1 H ) , 7 . 6 2 ( d , J = 3 . 1 Hz , 1 H ) , 7 . 4 9 - 7 . 2 6 ( m , 2 H ) , 7 . 0 9 - 6 . 9 5 ( m , 2 H ) , 6 . 9 4 - 6 . 7 4 ( m , 3 H ) , 6 . 0 6 ( d , J = 1 5 . 0 Hz , 1 H ) , 4 . 3 8 - 4 . 2 7 ( m , 4 H ) , 3 . 8 3 - 3 . 7 2 ( m , 4 H ) , 3 . 5 1 ( t , J = 5 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 3 6 ( s , 3 H ) , 3 . 3 6 ( s , 3 H ) , 3 . 2 2 ( t , J = 6 . 1 Hz , 2 H ) , 2 . 0 2 - 1 . 9 4 ( m , 2 H ) , 1 . 8 7 - 1 . 7 6 ( m , 2 H ) . LRMS ( EI ) m / z 6 9 4 ( M + H ) <sup>+</sup>.

40

## 【 0 1 9 1 】

実施例 1 0 3 N - ( 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 1

50

05)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを5 - ヒドロキシ - 2 - ニトロピリジンに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを4 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621105を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.75 (s, 1H), 8.86 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 15.0, 3.1 Hz, 1H), 7.12 - 6.95 (m, 2H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 557 (M + H)<sup>+</sup>.

10

【0192】

実施例104 N - (5 - (6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド(DC621106)

2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを5 - ヒドロキシ - 2 - ニトロピリジンに置き換え、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを4 - クロロ - 6 , 7 - ビス((2 - メトキシエトキシ)キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを4 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621106を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.74 (s, 1H), 8.85 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 15.0, 2.9 Hz, 1H), 7.11 - 6.94 (m, 2H), 6.92 - 6.82 (m, 2H), 4.36 - 4.25 (m, 4H), 3.79 - 3.73 (m, 4H), 3.57 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 645 (M + H)<sup>+</sup>.

20

30

【0193】

実施例105 (R) - N - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)キナゾリン - 4 - イル)オキシ)フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド(DC621107)

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンを(R) - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを4 - フェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例1と同じであり、生成物DC621107を得、収率は80%である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.89 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 15.9, 2.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 15.0, 3.1 Hz, 1H), 7.07 - 6.93 (m, 2H), 6.91 - 6.77 (m, 3H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H). LRMS (EI) m/z : 630 (M + H)<sup>+</sup>.

40

【0194】

実施例106 (S) - N - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((テトラヒ

50

ドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( DC 6 2 1 1 0 8 )

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリンを ( S ) - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリンに置き換え、フェニルヒドラジンを 4 - フルオロフェニルヒドラジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例 1 と同じであり、生成物 DC 6 2 1 1 0 8 を得、収率は 80 % である。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 10.88 ( s, 1H ), 8.45 ( s, 1H ), 7.75 ( d, J = 8.8 Hz, 2H ), 7.56 ( dd, J = 15.9, 2.9 Hz, 1H ), 7.15 ( dd, J = 15.0, 3.1 Hz, 1H ), 7.05 - 6.93 ( m, 2H ), 6.92 - 6.78 ( m, 3H ), 5.06 - 4.97 ( m, 1H ), 4.21 - 4.13 ( m, 1H ), 4.07 - 4.01 ( m, 1H ), 3.93 ( s, 3H ), 3.87 - 3.80 ( m, 1H ), 3.78 - 3.73 ( m, 1H ), 3.56 ( t, J = 5.8 Hz, 2H ), 3.21 ( t, J = 6.2 Hz, 2H ), 2.42 - 2.33 ( m, 1H ), 2.18 - 2.11 ( m, 1H ), 2.03 - 1.96 ( m, 2H ), 1.88 - 1.78 ( m, 2H ). LRMS ( EI ) m / z : 630 ( M + H )<sup>+</sup>.

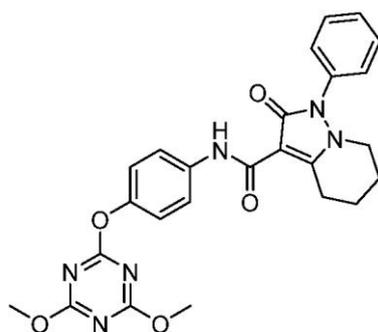
10

【 0 1 9 5 】

比較例 1 N - ( 4 - ( ( 4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 1 N - ( 4 - ( ( 4, 6 - Dimethoxy - 1, 3, 5 - triazin - 2 - yl) oxy) phenyl) - 2 - oxo - 1 - phenyl - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - hexahydro [ 1, 5 - a ] pyridine - 3 - carboxamide ) ( DC 6 2 1 0 0 3 )

20

【 化 2 1 】



DC621003

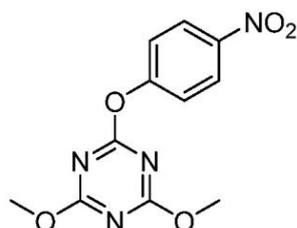
30

【 0 1 9 6 】

重要な中間体 2, 4 - ジメトキシ - 6 - ( 4 - ニトロフェノキシ) - 1, 3, 5 - トリアジン ( 2, 4 - dimethoxy - 6 - ( 4 - nitrophenoxy) - 1, 3, 5 - triazine ) の合成

【 化 2 2 】

40



【 0 1 9 7 】

100 mL のナス型フラスコに 5 g の 2 - クロロ - 4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン ( 2 - chloro - 4, 6 - dimethoxy - 1, 3, 5 - triaz

50

ine)、4.4 gのp-ニトロフェノール、18.6 gの $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ および75 mLのDMFを加え、次に室温で一晩攪拌した。薄層クロマトグラフィー(TLC)によって反応をモニターした。反応終了後、反応液に大量の水を加え、黄色の固体を析出し、吸引ろ過し、7 gの固体を得た。LRMS(EI)m/z: 279(M+H)<sup>+</sup>。(精製する必要なく、次のステップに直接進むことができる)

## 【0198】

残りのステップは実施例1と同じであり、生成物DC621003を得、収率は82%である。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.67(s, 1H), 7.69 - 7.62(m, 2H), 7.62 - 7.55(m, 2H), 7.53 - 7.43(m, 3H), 7.21 - 7.13(m, 2H), 3.90(s, 6H), 3.56(t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21(t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.01 - 1.95(m, 2H), 1.87 - 1.74(m, 2H). <sup>13</sup>C NMR(101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 173.7, 173.3, 163.1, 161.5, 153.9, 147.1, 137.1, 133.1, 129.8, 129.3, 127.7, 122.4, 120.1, 96.5, 55.7, 46.8, 23.8, 22.2, 19.0. LRMS(EI)m/z 489(M+H)<sup>+</sup>.

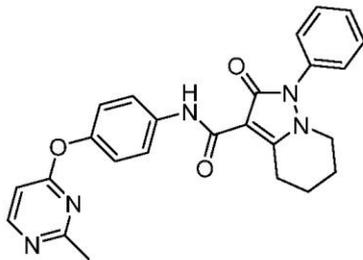
10

## 【0199】

比較例2 N-(4-((2-メチルピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ[1,5-]ピリジン-3-カルボキサミド(N-(4-((2-methylpyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-2-oxo-1-phenyl-1,2,4,5,6,7-hexahydro[1,5-]pyridine-3-carboxamide)(DC621005)

20

## 【化23】



DC621005

30

## 【0200】

2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジンに置き換え、残りの原材料、試薬および調製方法は実施例107と同じであり、生成物DC621005を得、収率は83%である。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.67(s, 1H), 8.53(d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.67(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.58(t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.54 - 7.44(m, 3H), 7.16(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.84(d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.56(t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21(t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 2.04 - 1.92(m, 2H), 1.87 - 1.73(m, 2H). <sup>13</sup>C NMR(101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 169.4, 168.1, 163.1, 161.5, 159.5, 153.9, 147.6, 136.8, 133.1, 129.8, 129.3, 127.7, 122.5, 120.6, 105.4, 96.5, 46.8, 25.9, 23.9, 22.2, 19.1. LRMS(EI)m/z 442(M+H)<sup>+</sup>.

40

## 【0201】

## 薬理活性試験実施例

実験実施例1: 受容体チロシンキナーゼAXLの酵素活性に対する化合物の影響のスクリーニング

50

検出方法：酵素結合免疫吸着アッセイ ( E L I S A )

試験受容体チロシンキナーゼ：A X L

試験バッチ：2バッチ

【0202】

試薬、消耗品および機器：実験で使用されたキナーゼは、昆虫バキュロウイルス発現システムを使用して実験室で、タンパク質キナーゼ領域の組換えタンパク質を発現および精製された。ポリグルタミン酸 - チロシンペプチド [ P o l y ( G l u、T y r ) 4 : 1 ] とバナジン酸ナトリウムは S i g m a 社から購入し、抗リン酸化モノクローナル抗体 P Y 9 9 は S a n t a C r u z 社から購入し、ホースラディッシュペルオキシダーゼ標識ヤギ抗マウス二次抗体は C a l b i o c h e m 社から購入し、A T P と O P D は上海生工から購入し、残りの試薬は S i n o p h a r m G r o u p C h e m i c a l R e a g e n t C o .、L t d から購入した。反応マイクロプレート ( # 2 5 9 2 ) は C o r n i n g 社から購入した。実験読み取り用の全波長マイクロプレートリーダーは、M o l e c u l a r D e v i c e 社、モデル：S p e c t r a M a x 1 9 0 の製品である。実験水は、S i n o p h a r m G r o u p によって製造された蒸留水である。

10

【0203】

化合物の調製：12000gの化合物を5分間遠心分離し、DMSOを加えて、 $10^{-2}$  Mのストック溶液を調製し、均一にボルテックスし、後で使用するために10分間超音波処理し、 $-40^{\circ}$  で保存した。試験中、化合物はストック溶液からDMSOで試験濃度の100倍に希釈された (システム内のDMSO濃度は1%である)。

20

【0204】

試験方法：

1、酵素反応基質 P o l y ( G l u、T y r ) 4 : 1 をカリウムイオンフリー P B S ( 1 0 m M リン酸ナトリウム緩衝液、150mM N a C l、pH 7.2 - 7.4 ) で  $20 \mu\text{g} / \text{mL}$ 、 $125 \mu\text{L} / \text{ウェル}$  で E L I S A プレートにコーティングし、 $37^{\circ}$  で 12 ~ 16 時間置いた。ウェルの液体を捨てた。プレートを T - P B S ( 0.1 % T w e e n - 2 0 を含むカリウムイオンフリー P B S、 $200 \mu\text{L} / \text{ウェル}$  ) で 3 回、毎回 5 分間洗浄した。E L I S A プレートを  $37^{\circ}$  のオープンで 1 ~ 2 時間乾燥させた。

【0205】

2、反応バッファー ( 5 0 m M H E P E S p H 7.4、5 0 m M M g C l 2、0.5 m M M n C l 2、0.2 m M N a 3 V O 4、1 m M D T T ) で希釈した  $49 \mu\text{L}$  の A T P 溶液を各ウェルに加え、 $1 \mu\text{L}$  の試験化合物を各ウェルに加え、反応バッファーで希釈した  $50 \mu\text{L}$  の A X L キナーゼドメイン組換えタンパク質を加えて反応を開始し、各実験には、A T P コントロールのない 2 つのウェルが必要である。 $37^{\circ}$  のシェーカー ( 1 0 0 r p m ) を 1 時間反応させた。ウェル内の液体を廃棄し、プレートを T - P B S で 3 回洗浄した。

30

【0206】

3、抗体 P Y 9 9 希釈剤 ( 抗体は  $5 \text{mg} / \text{mL}$  B S A を含む T - P B S で 1 : 5 0 0 に希釈 )、 $100 \mu\text{L} / \text{ウェル}$ 、 $37^{\circ}$ 、シェーカーで 0.5 時間反応させた。ウェル内の液体を廃棄し、プレートを T - P B S で 3 回洗浄した。

40

【0207】

4、ホースラディッシュペルオキシダーゼ標識ヤギ抗マウス二次抗体希釈液 ( 抗体は B S A  $5 \text{mg} / \text{mL}$  を含む T - P B S で 1 : 2 0 0 0 に希釈 )、 $100 \mu\text{L} / \text{ウェル}$ 、 $37^{\circ}$ 、シェーカーで 0.5 時間反応させた。ウェル内の液体を廃棄し、プレートを T - P B S で 3 回洗浄した。

【0208】

5、 $2 \text{mg} / \text{mL}$  の O P D 発色溶液  $100 \mu\text{L} / \text{ウェル}$  [ 0.03 %  $\text{H}_2\text{O}_2$  を含む 0.1 M クエン酸 - クエン酸ナトリウムバッファー ( p H = 5.4 ) で希釈 ] を加え、光を避け、 $25^{\circ}$  で 1 ~ 10 分間反応させた。

【0209】

50

6、2 M  $H_2SO_4$  50 L / ウェルを追加して反応を停止し、調整可能な波長のマイクロプレートリーダーVERSAmaxを使用して490 nmの波長を読み取った。

【0210】

7、結果分析

【数2】

$$\text{阻害率(\%)} = \left(1 - \frac{\text{化合物 OD 値} - \text{ATP コントロールウェルのない OD 値}}{\text{陰性コントロール OD 値} - \text{ATP コントロールウェルのない OD 値}}\right) \times 100\%$$

10

$IC_{50}$  は、マイクロプレートリーダーに付属のソフトウェアを使用した4パラメーター回帰によって取得された。

【0211】

20

30

40

50

## 【表 2】

表 1. 受容体チロシンキナーゼ A X L の酵素活性に対する化合物の阻害率 (%)

化合物	A X L 活性				IC <sub>50</sub> (nM)
	1000 (nM)	100(nM)	10(nM)	1(nM)	
	阻害率 (%)				
DC621001	/	100	80.0	32.2	2.5±0.3
DC621004	100	95.2	35.2	/	/
DC621011	/	100	66.6	17.0	8.1±0.2
DC621022	/	100	66.5	13.5	9.1±0.2
DC621023	/	100	80.2	37.5	5.5±1.6
DC621024	/	100	72.5	29.9	8.7±1.0
DC621034	/	89.4	70.1	14.2	9.4±3.2
DC621043	100	98.5	49.1	/	7.8±1.1
DC621044	/	80.7	61.2	20.7	7.6±0.3
DC621051	/	100	54.2	8.2	/
DC621053	/	89.8	60.0	28.0	/
DC621054	/	95.9	58.2	12.2	/
DC621056	/	98.8	69.4	24.0	/
DC621057	/	91.9	55.1	16.0	/
DC621059	/	94.4	61.6	32.5	/
DC621060	/	84.2	54.4	21.5	/
DC621061	/	91.8	66.7	22.9	/
DC621062	/	70.6	43.0	6.3	/
DC621063	/	91.8	60.5	11.5	/
DC621064	/	83.4	47.4	30.8	/
DC621065	/	95.0	45.8	29.6	/
DC621067	/	89.0	54.5	8.6	/
DC621068	/	85.8	55.1	16.5	/
DC621069	/	96.0	71.2	9.7	/
DC621070	/	91.1	60.5	2.4	/
DC621072	/	75.9	52.1	34.8	/
DC621079	/	100	82.9	34.4	/
DC621080	/	100	76.4	35.5	/
DC621081	/	79.2	34.9	16.3	/
DC621089	/	97.8	52.2	31.6	/
DC621090	/	92.7	62.9	21.1	/
DC621092	/	78.0	61.0	4.8	/
DC621099	/	100	64.4	19.2	/
DC621100	/	93.0	59.2	18.9	/
XL-184	/	/	/	/	10.6±1.8
DC621003	-7.2	2.8	-15.5	/	/
DC621005	-7.8	18.3	-14.6	/	/

注：「/」はテストされていない。

## 【 0 2 1 2 】

結論：出願人は、二環式環 A を有する化合物がより良好な活性を有し、対照化合物 DC 6 2 1 0 0 3 および DC 6 2 1 0 0 5 のように環 A が単環式である場合、1 0 0 0、1 0 0、および 1 0 nM ではほとんど活性がないことを発見した。予備的なインビトロ酵素活性阻害試験の後、25 の化合物が良好な A X L キナーゼ阻害活性を有することが見出され、1 0 nM の濃度での A X L に対するそれらの阻害率は 5 0 % を超えた (表 1 に示す)。DC 6 2 1 0 0 1 など 8 つの化合物の IC<sub>50</sub> 測定を完了し、その阻害 IC<sub>50</sub> が 1 0 nM 未満であり、陽性薬 R 4 2 8 およびカボザンチニブ (Cabozantinib) より優れた強力な A X L 阻害活性を有することを発見した。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 1 3 】

実験実施例 2：化合物のキナーゼプロファイル選択性研究

A X L に対する化合物の強力な阻害活性を考慮して、キナーゼプロファイルに対する化合物の選択性を調査するために、化合物の 1 つである D C 6 2 1 0 4 4 を選択して 3 6 9 のキナーゼプロファイルをスクリーニングした。

## 【 0 2 1 4 】

結果は図 1 に示されたとおりである。

## 【表 3】

キナーゼ	50nMキナーゼ活性阻害%	
	DC621044	
	1回目	2回目
MER	99.43	99.54
c-MET	98.57	99.03
AXL	94.59	95.16
HIPK4	77.19	77.20
DDR1	64.14	64.17
TRKA	59.24	60.31
EPHA6	57.33	57.78
LCK	52.82	53.10
TRKB	52.09	52.23
FGR	41.19	41.21
TYRO3/SKY	41.05	41.18
BLK	29.50	29.85
FLT3	28.01	29.28
PLK4/SAK	27.20	29.76
RON/MST1R	25.88	27.16
IRR/INSRR	25.84	28.27
TRKC	23.78	24.10
ASK1/MAP3K5	22.48	23.52
FYN	22.41	27.73
MLK2/MAP3K10	22.40	23.88
c-Src	20.04	20.97
BRK	18.91	19.39
EGFR	17.88	18.59
FRK/PTK5	17.12	17.67

10

20

30

40

## 【 0 2 1 5 】

研究の結果、化合物 D C 6 2 1 0 4 4 は A X L キナーゼに対して優れた選択性を持っていることが発見された。スクリーニングされた 3 6 9 のキナーゼのうち、化合物 D C 6 2 1 0 4 4 は、同じファミリーの A X L キナーゼの M E R および T Y R O 3 キナーゼ、およ

50

びより高い相同性を持つ c - M e t キナーゼのみを阻害するが、基本的に他のキナーゼに対する阻害効果がなく、良好なキナーゼプロファイル選択性を示す。D C 6 2 1 0 4 4 は、当技術分野で報告されている A X L 阻害剤 R 4 2 8 およびカボザンチニブよりも優れた選択性を有しており、選択的 A X L 阻害剤の開発のためのより優れた基礎を提供する。

【 0 2 1 6 】

実験実施例 3 : インビトロ c - M e t キナーゼ阻害活性研究

化合物 D C 6 2 1 0 4 4 に基づく 3 6 9 のキナーゼプロファイルのスクリーニングした結果、この化合物は c - M e t に対して特定の阻害活性を有することを発見し、c - M e t キナーゼに対するいくつかの化合物の阻害活性をさらにスクリーニングした。表 2 に示したように、1 8 の化合物が 1 0 n M の濃度で c - M e t キナーゼの阻害率が 5 0 % を超え、良好な c - M e t 阻害活性を示した。

10

【 0 2 1 7 】

20

30

40

50

## 【表 4】

表 2. 受容体チロシンキナーゼ c-Met 酵素活性に対する化合物の阻害

化合物 (nM)	100	10	1	化合物 (nM)	100	10	1
	阻害率 (%)				阻害率 (%)		
DC621001	92.0	84.7	51.7	DC621054	94.1	48.9	61.1
	100	97.6	72.4		100	69.6	60.0
DC621011	86.6	74.4	34.5	DC621055	96.0	68.2	30.8
	100	89.2	84.6		100	74.2	53.9
DC621022	81.9	41.7	35.4	DC621056	92.0	72.8	16.7
	96.5	57.0	51.1		94.1	49.8	42.1
DC621023	99.2	80.9	58.9	DC621057	94.6	55.2	34.0
	100	92.3	60.9		95.9	64.0	51.3
DC621024	99.4	66.8	40.5	DC621058	89.2	54.6	17.4
	100	80.5	53.5		83.6	45.1	65.0
DC621034	97.5	48.3	34.8	DC621060	91.9	43.9	18.3
	97.0	66.5	63.9		95.4	58.1	51.7
DC621044	97.1	69.4	30.6	DC621061	94.7	51.1	35.7
	100	75.1	52.3		95.7	62.4	61.1
DC621051	93.9	62.4	39.5	DC621062	99.8	78.1	35.9
	97.5	75.9	55.2		100	98.9	68.6
DC621052	84.5	55.1	32.7	DC621063	94.8	46.4	17.7
	94.1	85.0	43.0		99.2	56.2	32.4
DC621053	92.8	50.9	24.0	DC621068	100	71.2	34.0
	98.7	68.5	59.0		100	85.9	46.0
DC621072	95.8	67.6	24.1				
	96.6	68.4	34.3				
DC621080	97.1	68.8	9.1				
	93.5	58.3	19.6				
DC621092	94.2	71.6	25.3				
	89.8	53.1	16.8				
DC621100	94.4	63.7	22.1				
	89.1	38.0	-1.4				
DC621101	96.5	75.0	27.2				
	91.0	60.9	19.6				
DC621102	99.1	77.2	25.6				
	93.9	53.4	17.2				

10

20

30

40

## 【0218】

実験実施例 4 : BaF3 / TEL - AXL 細胞の増殖効果に対する化合物の効果

## 【0219】

上記の酵素活性研究結果に基づいて、受容体チロシンキナーゼ AXL によって媒介される細胞増殖に対する化合物の影響をさらに調査した。表 3 に示したように、化合物 DC621024、DC621044、DC621051 などの複数の化合物は、1 nM の濃度で、BaF3 / TEL - AXL 細胞増殖に対して阻害率 > 70% を持ち、強力な細胞増殖阻害を示した。

## 【0220】

50

## 【表 5】

表 3. B a F 3 / T E L - A X L 細胞の増殖に対する化合物の阻害

濃度	100	10	1	濃度	100	10	1
(nM)	阻害率 (%)			(nM)	阻害率 (%)		
DC621001	82.0	54.9	48.4	DC621054	84.7	82.8	79.6
	71.3	59.1	16.2		86.1	82.5	81.8
DC621011	84.8	60.5	52.1	DC621056	86.6	70.0	45.3
	83.9	56.1	3.7		84.9	74.1	58.8
DC621022	83.2	71.8	66.3	DC621057	87.5	83.2	69.5
	80.9	58.0	48.3		86.0	83.2	76.6
DC621023	76.8	66.5	62.2	DC621059	83.7	71.4	68.4
	65.0	67.6	41.4		84.2	82.7	78.3
DC621024	85.0	81.0	79.8	DC621060	85.4	71.0	64.5
	81.3	80.5	75.0		85.3	73.4	66.3
DC621044	85.9	79.8	78.9	DC621063	82.3	67.2	47.8
	88.2	75.9	64.2		78.2	66.0	61.0
DC621051	86.7	85.8	84.7	DC621067	80.8	87.2	80.6
	86.6	85.9	82.9		83.0	85.4	74.8
DC621053	83.8	67.5	65.3				
	84.2	71.6	56.7				

## 【 0 2 2 1】

本発明に記載されるすべての文献は、参考として、各文書が参照として個別に引用されるように、本発明に引用される。また、本発明の上記の教示内容を読んだ後、本発明の当業者は、本発明の様々な変更又は修正を行うことができ、それらの均等物も添付された特許請求の範囲によって、限定された範囲内にある。

10

20

30

40

50

【 図 面 】

【 図 1 】

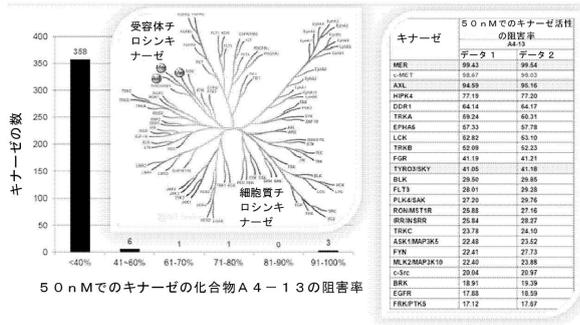


図 1

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/517(2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	A 6 1 K	31/517
A 6 1 K	31/5025(2006.01)	A 6 1 K	31/4985
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 K	31/5025
A 6 1 K	31/437(2006.01)	A 6 1 K	31/519
		A 6 1 K	31/437
		C 0 7 D	519/00 3 0 1

(74)代理人 100102842

弁理士 葛和 清司

(72)発明者 リウ, ホン

中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、ブードン、ツァンジャン、ツーチョンジー ロード 5 5 5

(72)発明者 ゲン, メイユ

中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、ブードン、ツァンジャン、ツーチョンジー ロード 5 5 5

(72)発明者 チョウ, ユ

中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、ブードン、ツァンジャン、ツーチョンジー ロード 5 5 5

(72)発明者 ディン, ジアン

中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、ブードン、ツァンジャン、ツーチョンジー ロード 5 5 5

(72)発明者 ファン, フェイフェイ

中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、ブードン、ツァンジャン、ツーチョンジー ロード 5 5 5

(72)発明者 アイ, ジン

中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、ブードン、ツァンジャン、ツーチョンジー ロード 5 5 5

(72)発明者 リー, ジアン

中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、ブードン、ツァンジャン、ツーチョンジー ロード 5 5 5

(72)発明者 ペン, シア

中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、ブードン、ツァンジャン、ツーチョンジー ロード 5 5 5

(72)発明者 ジアン, ファリヤン

中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、ブードン、ツァンジャン、ツーチョンジー ロード 5 5 5

(72)発明者 ジ, インチュン

中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、ブードン、ツァンジャン、ツーチョンジー ロード 5 5 5

(72)発明者 チェン, カイシエン

中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、ブードン、ツァンジャン、ツーチョンジー ロード 5 5 5

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 特表2008-539275(JP, A)

中国特許出願公開第104974162(CN, A)

特表2012-504606(JP, A)

国際公開第2016/104617(WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )