



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202321198 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：111127162

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/72 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/07/21

日本

2021-120977

(71)申請人：日商中外製藥股份有限公司 (日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA
(JP)

日本

(72)發明人：桑田和明 KUWATA, KAZUAKI (JP)；染谷英寿 SOMEYA, HIDEHISA (JP)

(74)代理人：洪澄文；洪茂

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：9 共 142 頁

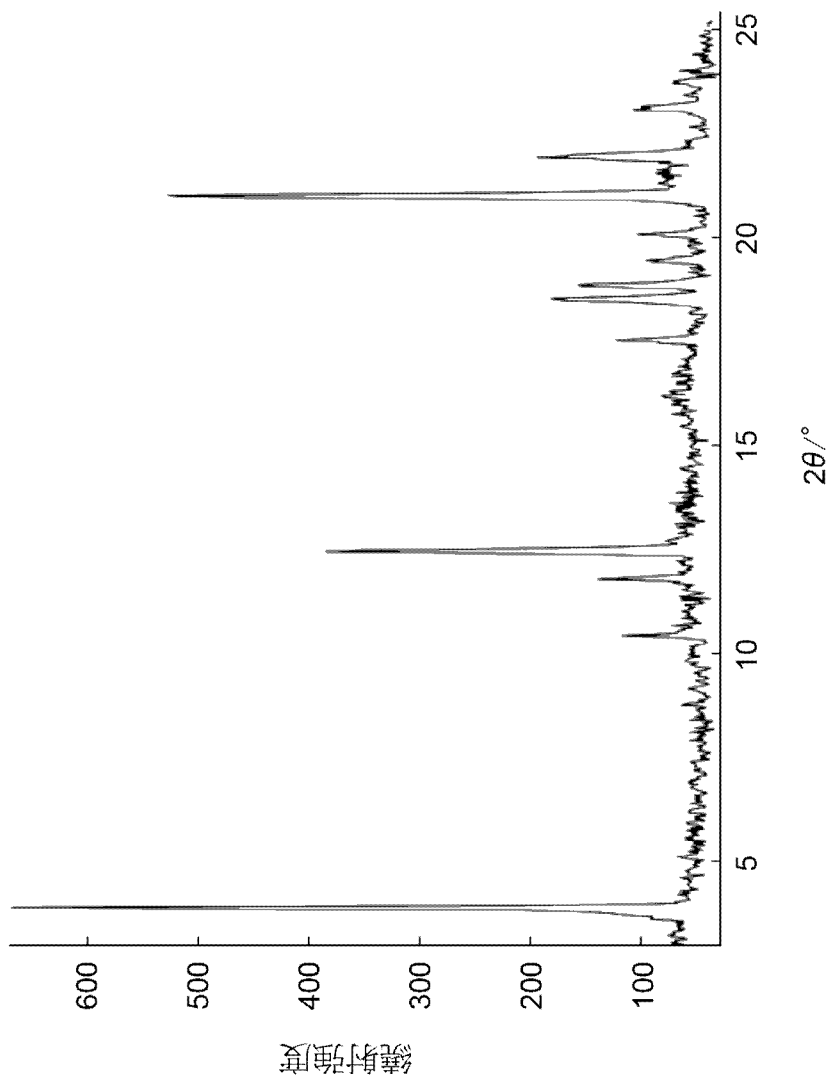
(54)名稱

芳基醯胺衍生物的製造方法

(57)摘要

本揭露提供一種方法，其係製造例如 2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺或其藥學上可容許的鹽或者前述化合物或鹽的藥學上可容許的溶劑合物之方法，且包含使（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲醇在乙腈中與氯甲酸甲酯及 N,N-二甲基胺基吡啶進行反應而獲得（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基甲基碳酸酯之步驟。藉由本揭露，提供一種方法，其係具有 RAF/MEK 複合體穩定化活性及/或 MEK 抑制活性且對於細胞增殖性疾病尤其癌之治療或預防為有用的特定的芳基醯胺衍生物的製造方法，且能藉由少的步驟數而獲得芳基醯胺衍生物。

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 芳基醯胺衍生物的製造方法

【中文】

本揭露提供一種方法，其係製造例如2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺或其藥學上可容許的鹽或者前述化合物或鹽的藥學上可容許的溶劑合物之方法，且包含使（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲醇在乙腈中與氯甲酸甲酯及N,N-二甲基胺基吡啶進行反應而獲得（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基甲基碳酸酯之步驟。藉由本揭露，提供一種方法，其係具有RAF／MEK複合體穩定化活性及／或MEK抑制活性且對於細胞增殖性疾病尤其癌之治療或預防為有用的特定的芳基醯胺衍生物的製造方法，且能藉由少的步驟數而獲得芳基醯胺衍生物。

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 芳基醯胺衍生物的製造方法

【技術領域】

【0001】 本揭露係關於芳基醯胺衍生物的製造方法。又，本揭露係關於能使用於製造芳基醯胺衍生物之化合物及其製造方法。

【先前技術】

【0002】 MEK（有絲分裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase））已知為MAPK訊號路徑的絲胺酸-蘇胺酸激酶，在細胞內傳遞訊號，與細胞的增殖密切相關（參照非專利文獻1）。作為MEK抑制劑，已報導有PD0325901、CH4987655、曲美替尼（Trametinib）、考比替尼（Cobimetinib）、司美替尼（Selumetinib）等（參照專利文獻1及非專利文獻2），且已報導藉由單劑或與RAF抑制劑的併用，對於具有RAF變異的癌例如具有BRAF變異的惡性黑色腫瘤會顯示臨床上的效果（參照非專利文獻3及4）。

【0003】 另一方面，在MEK抑制劑之中，已知有對於具有RAS變異的癌例如具有RAS變異的非小細胞肺癌之臨床上的效果未必充分者。實際上，司美替尼及曲美替尼已被報導在具有KRAS變異的非小細胞肺癌的臨床試驗中缺乏效果（參照非專利文獻5及6）。

【0004】 不僅作為MEK抑制劑亦作為RAF／MEK複合體的穩定化劑而為人所知之CH5126766（參照專利文獻2以及非專利文獻7及8）已被報導對於具有RAS變異之非小細胞肺癌會顯示臨床上的效果（參照非專利文獻9）。又，CH5126766亦被報導會穩定化RAF／MEK複合體且同時抑制MEK磷酸化的亢進（MAPK訊號路徑的反饋活化）（參照非專利文獻10）（參照非專利文獻7及8）。

此反饋活化被認為是MEK抑制劑對於具有RAS變異之癌在臨床上的效果未必充分的原因之一（參照非專利文獻10）。

[先行技術文獻]

[專利文獻]

【0005】

[專利文獻1]國際公開第2006／011466號

[專利文獻2]國際公開第2007／091736號

[非專利文獻]

【0006】

[非專利文獻1]Nat.Rev.Clin.Oncol.2018，vol.15，p.709－720

[非專利文獻2]Molecules.2017，vol.22，e1551

[非專利文獻3]N.Engl.J.Med.2012，vol.367，p.107－114

[非專利文獻4]N.Engl.J.Med.2012，vol.367，p.1694－1703

[非專利文獻5]JAMA.2017，vol.317，no.18，p.1844－1853

[非專利文獻6]Ann.Oncol.2015，vol.26，no.5，p.894－901

[非專利文獻7]CancerRes.2013，vol.73，no.13，p.4050－4060

[非專利文獻8]Cancer Cell.2014，vol.25，no.5，p.697－710

[非專利文獻9]J.Clin.Oncol.2017，vol.35，no.15，suppl.，2506

[非專利文獻10]Nat.Rev.Clin.Oncol.2014，vol.11，p.385－400

【發明內容】

[發明所欲解決的問題]

【0007】 雖已知一些有用於治療或預防細胞增殖性疾病尤其癌之RAF／MEK複合體穩定化劑或MEK抑制劑，但實際狀況是仍無法稱已存在足以滿足消

第 2 頁，共 126 頁(發明說明書)

P220016200TWF

費者各式各樣需要的選項。

【0008】 在此種狀況下，已新發現一特定的芳基醯胺衍生物（後述的通式（1）所表示之化合物）具有**RAF/MEK**複合體穩定化活性及/或**MEK**抑制活性，且有用於治療或預防細胞增殖性疾病尤其癌。

【0009】 本揭露之目的在於提供一種方法，其係上述芳基醯胺衍生物的製造方法，且能以少的步驟數量獲得芳基醯胺衍生物。

[用以解決問題的手段]

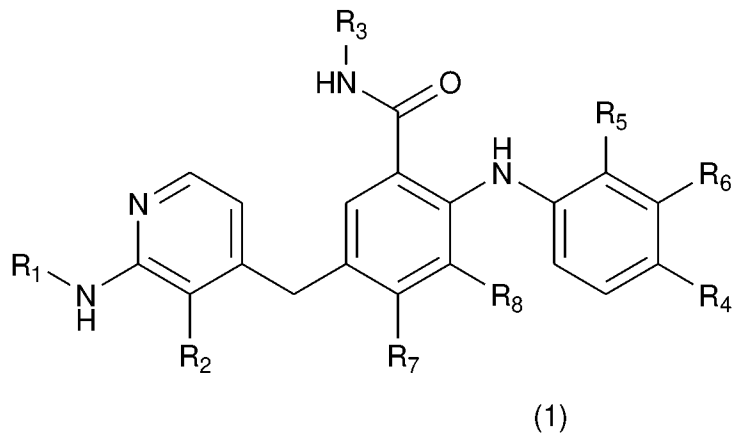
【0010】 本揭露提供下述（A1）～（A31）所記載之方法。

（A1）

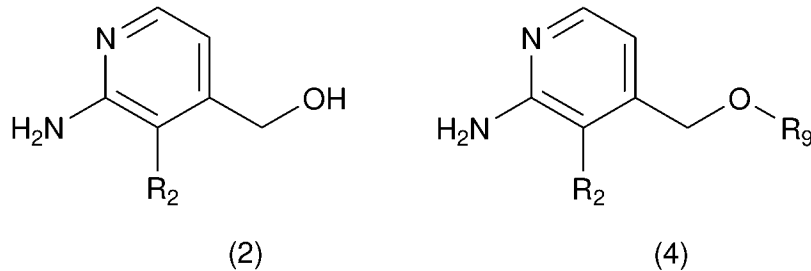
一種方法，其係製造下述通式（1）所表示之化合物或其藥學上可容許的鹽或者前述化合物或鹽的藥學上可容許的溶劑合物之方法，且包含：

（I）使下述通式（2）所表示之化合物在溶劑中與X₁－R₉所表示之化合物及鹼進行反應而獲得下述通式（4）所表示之化合物之步驟。

[化1]



[化2]



[式中，

R_1 為 $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 或 $-S(=O)_2-R_{11}$ ，

R_{11} 為氫原子、C1~6烷基（該C1~6烷基可被鹵素原子、羥基或C1~6烷氧基取代）或C3~6環烷基（該C3~6環烷基可被C1~6烷基取代），

R_2 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基，

R_3 為氫原子、C1~6烷基（該C1~6烷基可被鹵素原子、羥基或C1~6烷氧基取代）、C3~6環烷基（該C3~6環烷基可被鹵素原子或C1~6烷基取代）或C1~6烷氧基（該C1~6烷氧基可被鹵素原子、羥基或C1~6烷氧基取代），

R_4 為氫原子、鹵素原子、C1~6烷基、C2~7烯基、C2~7炔基、C3~6環烷基或C1~6烷硫基，

R_5 為鹵素原子或C1~6烷基，

R_6 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基，

R_7 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基，

R_8 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基，

X_1 為鹵素原子或 $-O-R_9$ ，

R_9 為 $-C(=O)-R_{12}$ 、 $-C(=O)-O-R_{12}$ 或 $-P(=O)(-O-R_{12})_2$ ，

R_{12} 為C1~6烷基或芳基。]

【0011】 (A2)

如(A1)所記載之方法，其中，步驟(I)所使用之前述鹼為選自由N,N-二甲基胺基吡啶及1-甲咪唑所組成之群組的至少1種。

(A3)

如(A2)所記載之方法，其中，步驟(I)所使用之前述鹼為N,N-二甲基胺基吡啶。

【0012】 (A4)

如 (A1) ~ (A3) 中任一項所記載之方法，其中，步驟 (I) 所使用之前述溶劑為選自由乙腈、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、4-甲基四氫呋喃、環戊基甲醚、及叔丁基甲醚所組成之群組之至少1種。

(A5)

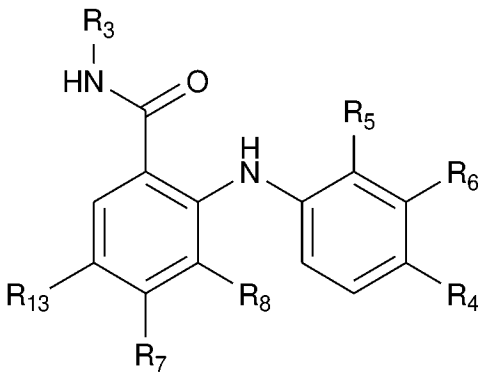
如 (A4) 所記載之方法，其中，步驟 (I) 所使用之前述溶劑為乙腈。

【0013】 (A6)

如 (A1) ~ (A5) 中任一項所記載之方法，其中，進一步包含：

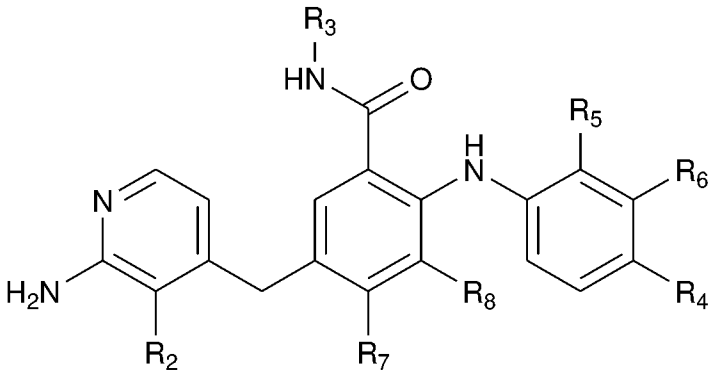
(II)使通式(4)所表示之化合物在溶劑中且觸媒的存在下與下述通式(10)所表示之化合物進行反應而獲得下述通式(5)所表示之化合物之步驟。

[化3]



(10)

[化4]



(5)

[式中，

R₁₃為-B (-OR₁₄) (-OR₁₅) 或-BF₃K，

R₁₄及R₁₅為各自獨立且為氫原子或C1～6烷基（該C1～6烷基可被C1～6烷氧基或芳基取代），或R₁₄及R₁₅係與隔在中間的氧原子及硼原子一起形成5～8員的飽和或不飽和環（該環可被C1～6烷基、C1～6烷氧基或芳基取代，又，可與苯環進行縮合），

R₂～R₉與上述同意義。]

【0014】 (A7)

如（A6）所記載之方法，其中，步驟（II）所使用之前述觸媒為鈀觸媒或鎳觸媒。

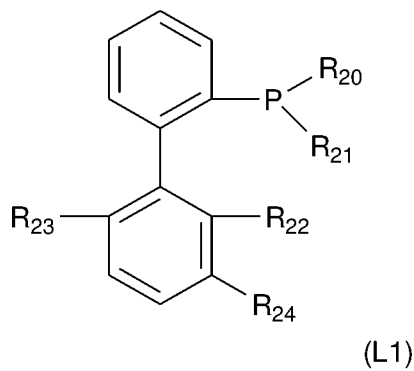
【0015】 (A8)

如（A7）所記載之方法，其中，步驟（II）所使用之前述觸媒為鈀觸媒。

(A9)

如（A8）所記載之方法，其中，前述鈀觸媒為選自由雙（烯丙基氯鈀）、肆（三苯基膦）鈀、參（二亞苄基丙酮）二鈀及乙酸鈀（II）所組成之群組的至少1種與下述通式（L1）所表示之化合物的組合。

[化5]



[式中，

R₂₀及R₂₁為各自獨立且為C3～6環烷基，

R₂₂為C1～6烷氧基或胺基（該胺基可被C1～6烷基或芳基取代），

R₂₃為氫原子或C1～6烷氧基，

R_{24} 為氫原子或 $-S(=O)_2-O-Na^+$]

(A10)

如(A9)所記載之方法，其中，

R_{20} 及 R_{21} 為環己基，

R_{22} 為甲氧基、異丙氧基或N,N-二甲基胺基，

R_{23} 為氫原子、甲氧基或異丙氧基，

R_{24} 為氫原子。

(A11)

如(A10)所記載之方法，其中，前述鈹觸媒為選自由雙(烯丙基氯鈹)、肆(三苯基膦)鈹、參(二亞苄基丙酮)二鈹、及乙酸鈹(II)所組成之群組的至少1種與選自由2',6'-二甲氧基-2-(二環己基膦基)聯苯、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯、及2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯所組成之群組的至少1種之組合。

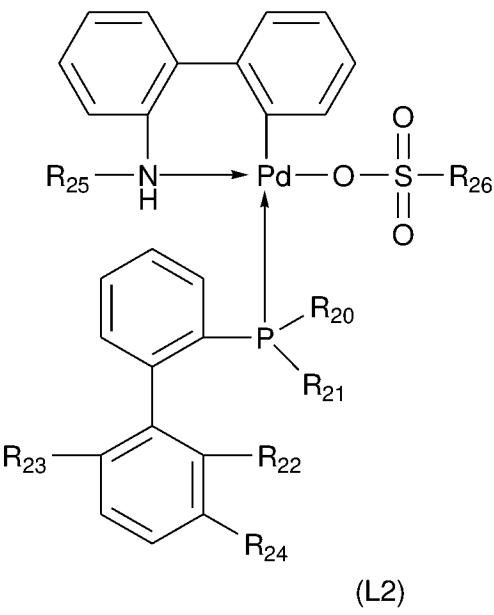
(A12)

如(A11)所記載之方法，其中，前述鈹觸媒為雙(烯丙基氯鈹)與選自由2',6'-二甲氧基-2-(二環己基膦基)聯苯、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯、及2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯所組成之群組的至少1種之組合。

(A13)

如(A8)所記載之方法，其中，前述鈹觸媒為下述通式(L2)所表示之化合物。

[化6]



[式中，

R₂₀及R₂₁為各自獨立且為C3～6環烷基，

R₂₂為C1～6烷氧基或胺基（該胺基可被C1～6烷基或芳基取代），

R₂₃為氫原子或C1～6烷氧基，

R₂₄為氫原子，

R₂₅為氫原子或C1～6烷基，

R₂₆為C1～6烷基，

箭號表示配位鍵。]

（A14）

如（A13）所記載之方法，其中，

R₂₀及R₂₁為環己基，

R₂₂為甲氧基、異丙氧基或N,N－二甲基胺基，

R₂₃為氫原子、甲氧基或異丙氧基，

R₂₅為氫原子或甲基，

R₂₆為甲基。

（A15）

如 (A14) 所記載之方法，其中，前述鈀觸媒為選自由

(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]

鈀 (II) 甲磺酸鹽、

2-二環己基膦基-2-(N,N-二甲基胺基)聯苯(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀 (II) 甲磺酸鹽、及

(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀 (II) 甲磺酸鹽

所組成之群組的至少1種。

(A16)

如 (A15) 所記載之方法，其中，前述鈀觸媒為(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀 (II) 甲磺酸鹽。

【0016】 (A17)

如 (A7) 所記載之方法，其中，步驟 (II) 所使用之前述觸媒為鎳觸媒。

(A18)

如 (A17) 所記載之方法，其中，前述鎳觸媒為選自由雙(1,5-環辛二烯)鎳及氯化鎳 (II) 所組成之群組的至少1種與選自由三環己基膦、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、及1,3-雙(二苯基膦基)丙烷所組成之群組的至少1種之組合。

(A19)

如 (A17) 所記載之方法，其中，前述鎳觸媒為選自由

二氯雙(三環己基膦)鎳 (II)、

二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鎳 (II)、及

二氯[1,3-雙(二苯基膦基)丙烷]鎳 (II)

所組成之群組的至少1種。

【0017】 (A20)

如 (A6) 所記載之方法，其中，步驟 (II) 所使用之前述觸媒為選自由
雙 (烯丙基氯鈣) 與 2',6'-二甲氧基-2- (二環己基膦基) 聯苯的組合、
雙 (烯丙基氯鈣) 與 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯的組合、
雙 (烯丙基氯鈣) 與 2-二環己基膦基-2'- (N,N-二甲基胺基) 聯苯的
組合、

(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯) [2- (2'-胺基-1,1'-聯苯)]
鈣 (II) 甲磺酸鹽、

2-二環己基膦基-2- (N,N-二甲基胺基) 聯苯 (2'-胺基-1,1'-聯苯
-2-基) 鈣 (II) 甲磺酸鹽、及

(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯) [2- (2'-胺基-1,1'
-聯苯)] 鈣 (II) 甲磺酸鹽

所組成之群組的至少 1 個。

(A21)

如 (A20) 所記載之方法，其中，步驟 (II) 所使用之前述觸媒為 (2-二環
己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯) [2- (2'-胺基-1,1'-聯苯)] 鈣
(II) 甲磺酸鹽。

【0018】 (A22)

如 (A6) ~ (A21) 中任一項所記載之方法，其中，步驟 (II) 所使用之前
述溶劑包含 C1~6 醇。

(A23)

如 (A22) 所記載之方法，其中，步驟 (II) 所使用之前述溶劑包含 C2~3
醇。

(A24)

如 (A23) 所記載之方法，其中，步驟 (II) 所使用之前述溶劑包含乙醇。

【0019】 (A25)

如(A6)～(A24)中任一項所記載之方法，其中，進一步包含(III)使通式(5)所表示之化合物與 $X_2-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 或 $X_2-S(=O)_2-R_{11}$ 所表示之化合物進行反應而獲得通式(1)所表示之化合物或者其鹽或前述化合物或者鹽的溶劑合物之步驟。

[式中， X_2 為鹵素原子， R_{11} 與上述同意義。]

【0020】 (A26)

如(A1)～(A25)中任一項所記載之方法，其中，

R_9 為 $-C(=O)-O-R_{12}$ ，

R_{12} 為C1～6烷基或芳基。

(A27)

如(A26)所記載之方法，其中， R_2 為鹵素原子。

(A28)

如(A27)所記載之方法，其中，

R_2 為氟原子，

R_9 為 $-C(=O)-O-CH_3$ ，

X_1 為氯原子。

(A29)

如(A1)～(A28)中任一項所記載之方法，其中，

R_2 為氟原子，

R_1 為 $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ ，

R_{11} 為C1～4烷基，

R_3 為氫原子或環丙基，

R_5 為氟原子，

R_6 為氫原子，

R_4 為碘原子或環丙基，

R_7 為氟原子，

R_8 為氟原子，

X_1 為氯原子。

【0021】 (A30)

如(A1)～(A29)中任一項所記載之方法，其中，通式(1)所表示之化合物為2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺。

【0022】 (A31)

如(A1)～(A30)中任一項所記載之方法，其係製造通式(1)所表示之化合物的鈉鹽之方法。

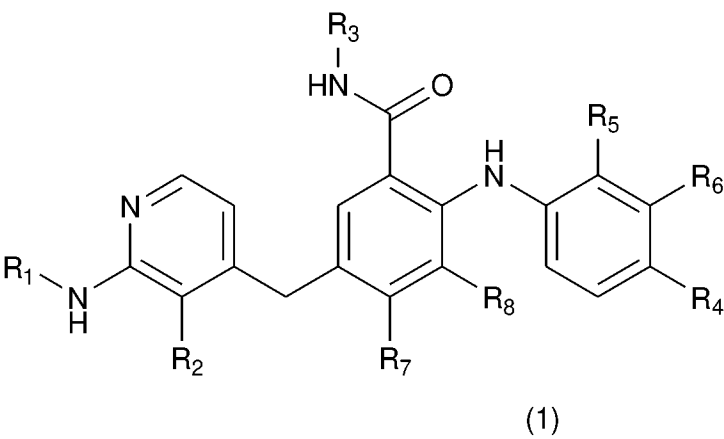
【0023】 本揭露提供下述(B1)～(B26)所記載之方法。

(B1)

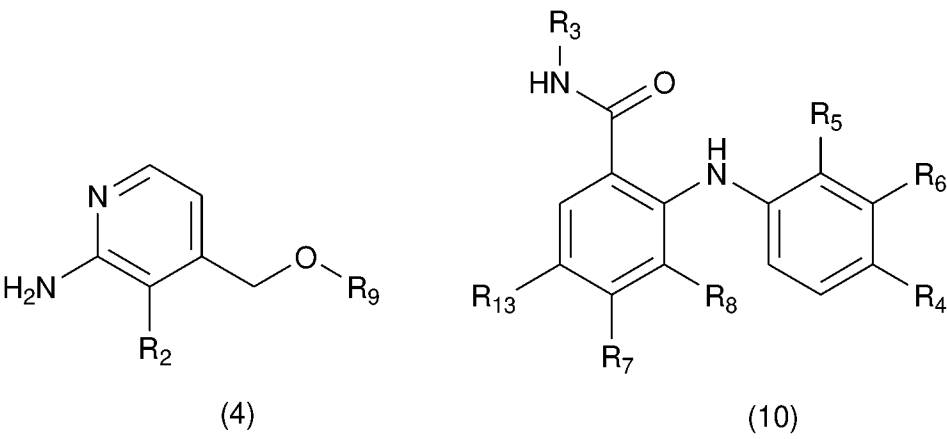
一種方法，其係製造下述通式(1)所表示之化合物或其藥學上可容許的鹽或者前述化合物或鹽的藥學上可容許的溶劑合物之方法，且包含：

(II)使下述通式(4)所表示之化合物在溶劑中且觸媒的存在下與下述通式(10)所表示之化合物進行反應而獲得下述通式(5)所表示之化合物之步驟。

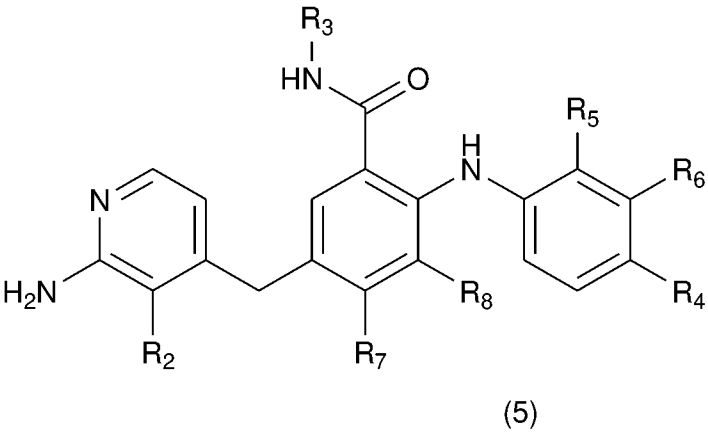
[化7]



[化8]



[[化9]



[式中，

R_1 為 $-\text{S}(\text{=O})_2-\text{NH}-R_{11}$ 或 $-\text{S}(\text{=O})_2-R_{11}$ ，

R_{11} 為氫原子、C1~6烷基（該C1~6烷基可被鹵素原子、羥基或C1~6烷氧基取代）或C3~6環烷基（該C3~6環烷基可被C1~6烷基取代），

R_2 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基，

R_3 為氫原子、C1～6烷基（該C1～6烷基可被鹵素原子、羥基或C1～6烷氧基取代）、C3～6環烷基（該C3～6環烷基可被鹵素原子或C1～6烷基取代）或C1～6烷氧基（該C1～6烷氧基可被鹵素原子、羥基或C1～6烷氧基取代），

R_4 為氫原子、鹵素原子、C1～6烷基、C2～7烯基、C2～7炔基、C3～6環烷基或C1～6烷硫基，

R_5 為鹵素原子或C1～6烷基，

R_6 為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，

R_7 為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，

R_8 為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，

R_9 為 $-C(=O)-R_{12}$ 、 $-C(=O)-O-R_{12}$ 或 $-P(=O)(-O-R_{12})_2$ ，

R_{12} 為C1～6烷基或芳基，

R_{13} 為 $-B(-OR_{14})(-OR_{15})$ 或 $-BF_3K$ ，

R_{14} 及 R_{15} 為各自獨立且為氫原子或C1～6烷基（該C1～6烷基可被C1～6烷氧基或芳基取代），或 R_{14} 及 R_{15} 與隔在中間的氧原子及硼原子一起形成5～8員的飽和或不飽和環（該環可被C1～6烷基、C1～6烷氧基或芳基取代，又，可與苯環進行縮合）。]

【0024】 (B2)

如(B1)所記載之方法，其中，步驟(II)所使用之前述觸媒為鈀觸媒或鎳觸媒。

【0025】 (B3)

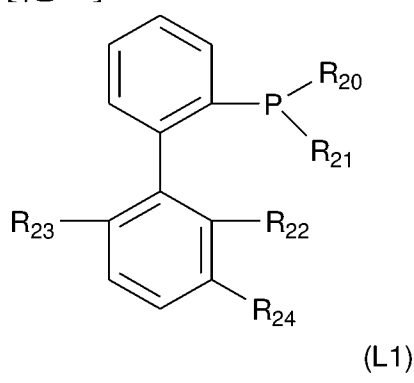
如(B2)所記載之方法，其中，步驟(II)所使用之前述觸媒為鈀觸媒。

(B4)

如(B3)所記載之方法，其中，前述鈀觸媒為選自由雙(烯丙基氯鈀)、肆(三苯基膦)鈀、參(二亞苄基丙酮)二鈀、及乙酸鈀(II)所組成之群組的

至少1種與下述通式（L1）所表示之化合物的組合。

[化10]



[式中，

- R₂₀及R₂₁為各自獨立且為C3～6環烷基，
- R₂₂為C1～6烷氧基或胺基（該胺基可被C1～6烷基或芳基取代），
- R₂₃為氫原子或C1～6烷氧基，
- R₂₄為氫原子或—S（=O）₂—O—Na°。]

（B5）

如（B4）所記載之方法，其中，

- R₂₀及R₂₁為環己基，
- R₂₂為甲氧基、異丙氧基或N,N—二甲基胺基，
- R₂₃為氫原子、甲氧基或異丙氧基，
- R₂₄為氫原子。

（B6）

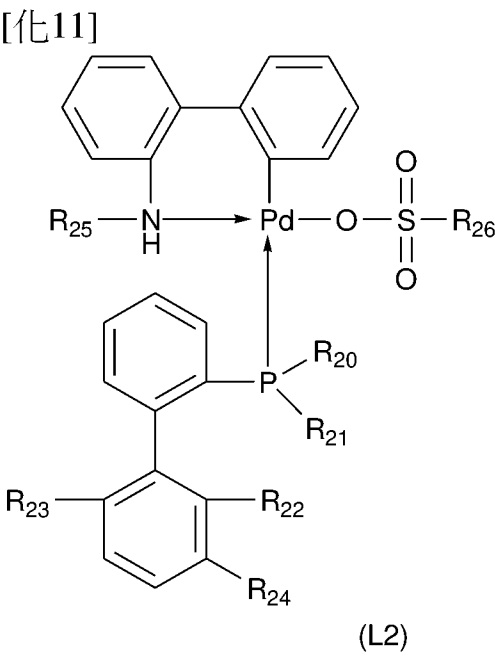
如（B5）所記載之方法，其中，前述鈮觸媒為選自由雙（烯丙基氯鈮）、肆（三苯基膦）鈮、參（二亞苄基丙酮）二鈮、及乙酸鈮（II）所組成之群組的至少1種與選自由2',6'—二甲氧基—2—（二環己基膦基）聯苯、2—二環己基膦基—2',6'—二異丙氧基聯苯、及2—二環己基膦基—2'—（N,N—二甲基胺基）聯苯所組成之群組的至少1種之組合。

(B7)

如(B6)所記載之方法，其中，前述鈀觸媒為雙(烯丙基氯鈀)與選自由2',6'-二甲氧基-2-(二環己基膦基)聯苯、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯、及2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯所組成之群組的至少1種之組合。

(B8)

如(B3)所記載之方法，其中，前述鈀觸媒為下述通式(L2)所表示之化合物。



[式中，

R₂₀及R₂₁為各自獨立且為C3～6環烷基，

R₂₂為C1～6烷氧基或胺基（該胺基可被C1～6烷基或芳基取代），

R₂₃為氫原子或C1～6烷氧基，

R₂₄為氫原子，

R₂₅為氫原子或C1～6烷基，

R₂₆為C1～6烷基，

箭號表示配位鍵。]

(B9)

如(B8)所記載之方法，其中，

R_{20} 及 R_{21} 為環己基，

R_{22} 為甲氧基、異丙氧基或N,N-二甲基胺基，

R_{23} 為氫原子、甲氧基或異丙氧基，

R_{25} 為氫原子或甲基，

R_{26} 為甲基。

(B10)

如(B9)所記載之方法，其中，前述鈰觸媒為選自由

(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]

鈰(II)甲磺酸鹽、

2-二環己基膦基-2-(N,N-二甲基胺基)聯苯(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈰(II)甲磺酸鹽、及

(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈰(II)甲磺酸鹽

所組成之群組的至少1種。

(B11)

如(B10)所記載之方法，其中，前述鈰觸媒為(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈰(II)甲磺酸鹽。

【0026】 (B12)

如(B2)所記載之方法，其中，步驟(II)所使用之前述觸媒為鎳觸媒。

(B13)

如(B12)所記載之方法，其中，前述鎳觸媒為選自由雙(1,5-環辛二烯)

鎳及氯化鎳(II)所組成之群組的至少1種與選自由三環己基膦、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、及1,3-雙(二苯基膦基)丙烷所組成之群組的至少1種之組合。

(B14)

如(B12)所記載之方法，其中，前述鎳觸媒為選自由

二氯雙(三環己基膦)鎳(II)、

二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鎳(II)、及

二氯[1,3-雙(二苯基膦基)丙烷]鎳(II)

所組成之群組的至少1種。

【0027】 (B15)

如(B1)所記載之方法，其中，步驟(II)所使用之前述觸媒為選自由

雙(烯丙基氯鈣)與2',6'-二甲氧基-2-(二環己基膦基)聯苯的組合、

雙(烯丙基氯鈣)與2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯的組合、

雙(烯丙基氯鈣)與2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯的組合、

(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]

鈣(II)甲磺酸鹽、

2-二環己基膦基-2-(N,N-二甲基胺基)聯苯(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈣(II)甲磺酸鹽、及

(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II)甲磺酸鹽

所組成之群組的至少1個。

(B16)

如(B15)所記載之方法，其中，步驟(II)所使用之前述觸媒為(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣

(II) 甲磺酸鹽。

【0028】 (B17)

如(B1)～(B16)中任一項所記載之方法，其中，步驟(II)所使用之前述溶劑包含C1～6醇。

(B18)

如(B17)所記載之方法，其中，步驟(II)所使用之前述溶劑包含C2～3醇。

(B19)

如(B18)所記載之方法，其中，步驟(II)所使用之前述溶劑包含乙醇。

【0029】 (B20)

如(B1)～(B19)中任一項所記載之方法，其中，進一步包含(III)使通式(5)所表示之化合物與 $X_2-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 或 $X_2-S(=O)_2-R_{11}$ 所表示之化合物進行反應而獲得通式(1)所表示之化合物或者其鹽或前述化合物或者鹽的溶劑合物之步驟。

[式中， X_2 為鹵素原子， R_{11} 與上述同意義。]

【0030】 (B21)

如(B1)～(B20)中任一項所記載之方法，其中，

R_9 為 $-C(=O)-O-R_{12}$ ，

R_{12} 為C1～6烷基或芳基。

(B22)

如(B21)所記載之方法，其中， R_2 為鹵素原子。

(B23)

如(B22)所記載之方法，其中，

R_2 為氟原子，

R_9 為 $-C(=O)-O-CH_3$ 。

(B24)

如(B1)～(B23)中任一項所記載之方法，其中，

R_2 為氟原子，

R_1 為 $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ ，

R_{11} 為C1～4烷基，

R_3 為氫原子或環丙基，

R_5 為氟原子，、

R_6 為氫原子，

R_4 為碘原子或環丙基，

R_7 為氟原子，

R_8 為氟原子。

【0031】 (B25)

如(B1)～(B24)中任一項所記載之方法，其中，通式(1)所表示之化合物為2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺。

【0032】 (B26)

如(B1)～(B25)中任一項所記載之方法，其係製造通式(1)所表示之化合物的鈉鹽之方法。

【0033】 通式(5)的化合物，例如如後述的合成例4(4-2)所記載般，能使用已保護胺基之化合物而獲得，但在此種方法中變得需要胺基的去保護。相對於此，在上述(A1)～(A31)及(B1)～(B26)所記載之方法中，變得不需保護地直接使用未保護胺基的化合物而獲得通式(5)的化合物，因此變得不需利用少的步驟數而獲得通式(1)的芳基醯胺衍生物。

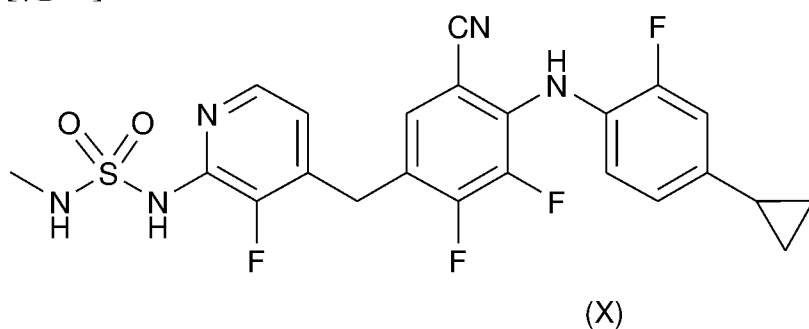
【0034】 藉由本揭露所提供之發明例如包含下述 (C1) 所記載之方法。

(C1)

如 (A31) 或 (B26) 所記載之方法，其係製造 2- (4-環丙基-2-氟苯胺基) -3,4-二氟-5-[[3-氟-2- (甲基胺磺醯基胺基) 吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺的鈉鹽之方法，

在前述方法中，生成以下述式 (X) 所示之化合物或其鈉鹽，相對於所生成之 2- (4-環丙基-2-氟苯胺基) -3,4-二氟-5-[[3-氟-2- (甲基胺磺醯基胺基) 吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺的鈉鹽的重量，所生成之式 (X) 的化合物或其鈉鹽的量為 3.0w/w% 以下、2.0w/w% 以下、1.0w/w% 以下、0.8w/w% 以下、0.5w/w% 以下、或 0.3w/w% 以下。

[化12]



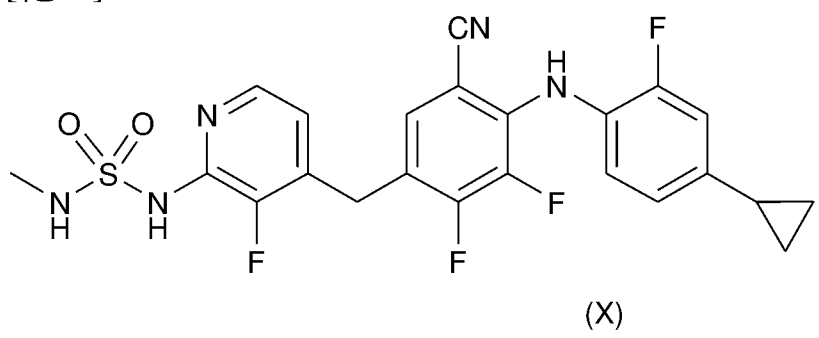
【0035】 藉由本揭露所提供之發明又例如包含下述 (D1) 所記載之組合物。

(D1)

一種組合物，其係包含 2- (4-環丙基-2-氟苯胺基) -3,4-二氟-5-[[3-氟-2- (甲基胺磺醯基胺基) 吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺的鈉鹽與以下述式 (X) 所示之化合物或其鈉鹽之組合物，相對於組合物所含之 2- (4-環丙基-2-氟苯胺基) -3,4-二氟-5-[[3-氟-2- (甲基胺磺醯基胺基) 吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺的鈉鹽的重量，組合物所含之式 (X) 的化合物或其鈉鹽的量為 3.0w/w% 以下、2.0w/w% 以下、1.0w/w% 以下、0.8w/w% 以下、0.5w

／w%以下、或0.3w／w%以下。

[化13]



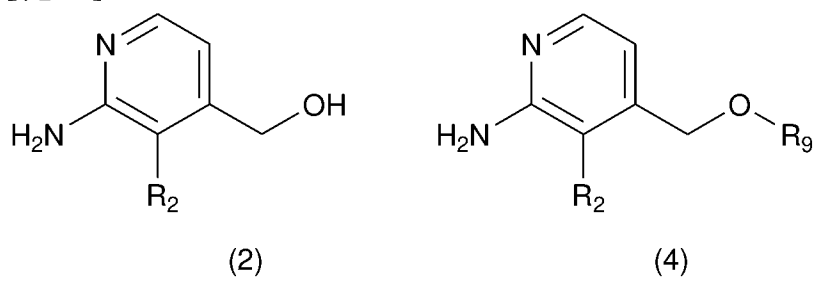
【0036】 藉由本揭露所提供之發明又例如包含下述（E1）～（E7）所記載之方法。

（E1）

一種方法，其係製造下述通式（4）所表示之化合物之方法，且包含：

（I）使下述通式（2）所表示之化合物在溶劑中與X₁—R₉所表示之化合物及鹼進行反應而獲得通式（4）所表示之化合物之步驟。

[化14]



[式中，

R₂為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，

X₁為鹵素原子或—O—R₉，

R₉為—C（=O）—R₁₂、—C（=O）—O—R₁₂或—P（=O）（—O—R₁₂）₂，

R₁₂為C1～6烷基或芳基。]

【0037】 （E2）

如（E1）所記載之方法，其中，步驟（I）所使用之前述鹼為選自由N,N—

二甲基胺基吡啶及1-甲咪唑所組成之群組的至少1種。

(E3)

如(E2)所記載之方法，其中，步驟(I)所使用之前述鹼為N,N-二甲基胺基吡啶。

【0038】 (E4)

如(E1)～(E3)中任一項所記載之方法，其中，步驟(I)所使用之前述溶劑為選自由乙腈、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、4-甲基四氫呋喃、環戊基甲醚、及叔丁基甲醚所組成之群組的至少1種。

(E5)

如(E4)所記載之方法，其中，步驟(I)所使用之前述溶劑為乙腈。

【0039】 (E6)

如(E1)～(E5)中任一項所記載之方法，其中，

R_9 為 $-C(=O)-O-R_{12}$ ，

R_{12} 為C1～6烷基或芳基。

(E7)

如(E6)所記載之方法，其中， R_2 為鹵素原子。

(E8)

如(E7)所記載之方法，其中，

R_2 為氟原子，

R_9 為 $-C(=O)-O-CH_3$ ，

X_1 為氯原子。

【0040】 藉由本揭露所提供之發明又例如包含下述(F1)所記載之化合物。

(F1)

(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基甲基碳酸酯。

[發明功效]

【0041】 藉由本揭露，提供具有RAF／MEK複合體穩定化活性及／或MEK抑制活性且對於治療或預防細胞增殖性疾病尤其癌為有用的特定的芳基醯胺衍生物的製造方法，其為能利用少的步驟數而獲得芳基醯胺衍生物之方法。

【圖式簡單說明】

【0042】

圖1表示樣品1a (FormI) 的粉末X射線繞射圖案。

圖2表示樣品1b (FormI) 的粉末X射線繞射圖案。

圖3表示樣品1c的粉末X射線繞射圖案。

圖4表示已將RAF1固定化之感測晶片表面上受驗化合物(ref-2、ref-3、ref-4、A-1、ref-1、ref-5或B-1) 與所添加之MEK1的結合量的經時推移之感測圖(sensor gram)。

圖5為表示已將RAF1固定化之感測晶片表面上受驗化合物(A-2、A-25、J-1、E-1、M-1、N-1或H-3) 與所添加之MEK1的結合量的經時推移之感測圖。

圖6為表示已將RAF1固定化之感測晶片表面上受驗化合物(I-1、H-4、L-1、P-1、E-7或A-27) 與所添加之MEK1的結合量的經時推移之感測圖。

圖7為表示已將RAF1固定化之感測晶片表面上受驗化合物(A-33、A-18、N-2、A-20、A-8、E-13或H-1) 與所添加之MEK1的結合量的經時推移之感測圖。

圖8為表示在受驗化合物(ref-5或化合物A-1) 的存在下從所培養之A549細胞萃取的蛋白質(p-MEK、MEK、p-ERK、及ERK) 的西方印漬術的結果之電泳影像。

圖9為表示在已皮下移植人類肺癌細胞株Calu-6的裸小鼠中之腫瘤體積(平均±

標準偏差)的經時變化之圖表。

【實施方式】

[用以實施發明的形態]

【0043】 以下，說明本公開的例示的實施形態。

【0044】 在本揭露中，所謂鹵素原子，意指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

【0045】 在本揭露中，所謂C1~6烷基，意指碳數1~6的直鏈狀及支鏈狀的烷基。可列舉例如，甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、sec-丁基、叔丁基、1-甲基丙基、n-戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、n-己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、及2-乙基丁基。

【0046】 在本揭露中，所謂C2~7烯基，意指碳數2~7的直鏈狀及支鏈狀的烯基。可列舉例如，乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、己二烯基、庚烯基、庚二烯基及庚三烯基。

【0047】 在本揭露中，所謂C2~7炔基，意指碳數2~7的直鏈狀及支鏈狀的炔基。可列舉例如，乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、戊炔基、戊二炔基、己炔基、己二炔基、庚炔基、庚二炔基及庚三炔基。

【0048】 在本揭露中，所謂C1~6烷氧基，意指具有碳數1~6的直鏈或支鏈狀的烷基之烷基氧基。可列舉例如，甲氧基、乙氧基、n-丙氧基、異丙氧基、n-丁氧基、sec-丁氧基、tert-丁氧基、n-戊氧基及n-己氧基。

【0049】 在本揭露中，所謂C1~6烷硫基，意指具有碳數1~6的直鏈或支鏈狀的烷基之烷硫基。可列舉例如，甲硫基、乙硫基、n-丙硫基、異丙硫基、n-丁硫基、sec-丁硫基、tert-丁硫基、n-戊硫基及n-己硫基。

【0050】 在本揭露中，所謂C3~6環烷基，意指構成環之原子數為3~6的單環式環狀烷基。可列舉例如，環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0051】 在本揭露中，所謂芳基，意指碳數6~10的芳香族烴基。可列舉例如，苯基、1-萘基、及2-萘基。

【0052】 在本揭露中，作為藥學上可容許的鹽，可列舉例如，鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽；甲磺酸鹽、苯磺酸、甲苯磺酸鹽等磺酸鹽；甲酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、蘋果酸鹽、琥珀酸酯、丙二酸鹽、葡萄糖酸鹽、苯乙醇酸鹽、苯甲酸鹽、柳酸鹽、氟乙酸鹽、三氟乙酸鹽、酒石酸鹽、丙酸鹽、戊二酸鹽等羧酸鹽；鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、銻鹽、銻鹽等鹼金屬鹽；鎂鹽、鈣鹽等鹼土類金屬鹽；及銨鹽、烷基銨鹽、二烷基銨鹽、三烷基銨鹽、四烷基銨鹽等銨鹽。其中，較佳為鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、銻鹽、銻鹽等鹼金屬鹽，更佳為鈉鹽及鉀鹽。

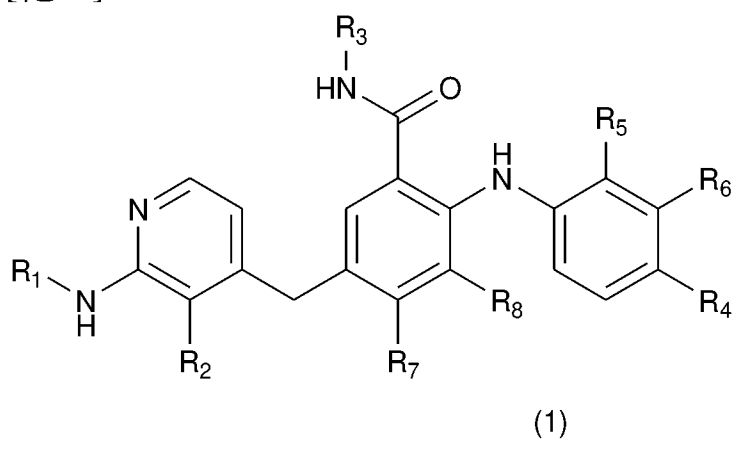
【0053】 在本揭露中，所謂藥學上可容許的溶劑合物，係指與例如水、醇（例如，甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇）、丙酮、二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺之溶劑合物。可為與單獨溶劑之溶劑合物，亦可為與多種溶劑之溶劑合物。作為較佳的溶劑合物，可列舉例如水合物。

【0054】 本公開的第一態樣提供製造下述通式（1）所表示之化合物或其藥學上可容許的鹽或者前述化合物或鹽的藥學上可容許的溶劑合物之方法，其係包含下述步驟（I）之方法。

本公開的第二態樣提供製造下述通式（1）所表示之化合物或其藥學上可容許的鹽或者前述化合物或鹽的藥學上可容許的溶劑合物之方法，其係包含下述

步驟（II）之方法。

[化15]



[式中，

R₁為-S（=O）₂-NH-R₁₁或-S（=O）₂-R₁₁，

R₁₁為氫原子、C1～6烷基（該C1～6烷基可被鹵素原子、羥基或C1～6烷氧基取代。）或C3～6環烷基（該C3～6環烷基可被C1～6烷基取代），

R₂為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，

R₃為氫原子、C1～6烷基（該C1～6烷基可被鹵素原子、羥基或C1～6烷氧基取代）、C3～6環烷基（該C3～6環烷基可被鹵素原子或C1～6烷基取代）或C1～6烷氧基（該C1～6烷氧基可被鹵素原子、羥基或C1～6烷氧基取代），

R₄為氫原子、鹵素原子、C1～6烷基、C2～7烯基、C2～7炔基、C3～6環烷基或C1～6烷硫基，

R₅為鹵素原子或C1～6烷基，

R₆為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，

R₇為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，

R₈為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基。]

【0055】 本公開的第一態樣的方法，在較佳的一實施形態中，進一步包含下述步驟（II）。

本公開的第一態樣的方法，在較佳的一實施形態中，進一步包含下述步驟（II）及（III）。

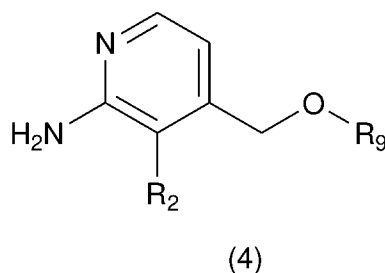
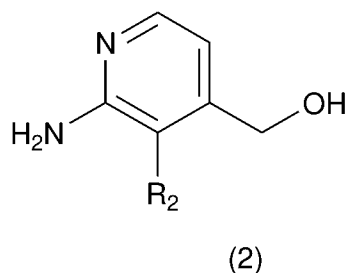
本公開的第二態樣的方法，在較佳的一實施形態中，進一步包含下述步驟（III）。

【0056】 本公開的第三態樣提供製造下述通式（4）所表示之化合物之方法，其係包含下述步驟（I）之方法。

【0057】 步驟（I）：

使下述通式（2）所表示之化合物在溶劑中與 X_1-R_9 所表示之化合物及鹼進行反應而獲得下述通式（4）所表示之化合物之步驟

[化16]



[式中，

R_2 與上述同意義，

X_1 為鹵素原子或 $-O-R_9$ ，

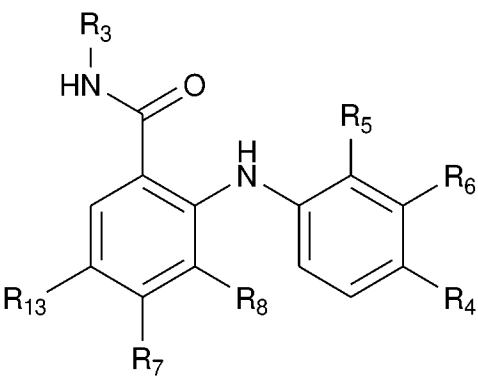
R_9 為 $-C(=O)-R_{12}$ 、 $-C(=O)-O-R_{12}$ 或 $-P(=O)(-O-R_{12})_2$ ，

R_{12} 為C1~6烷基或芳基。]

【0058】 步驟（II）：

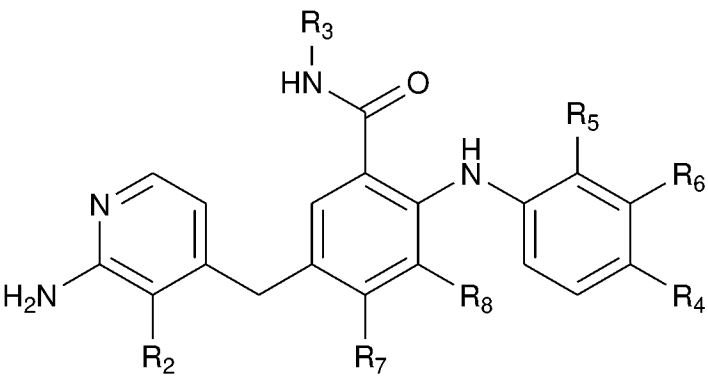
使通式（4）所表示之化合物在溶劑中且觸媒的存在下與下述通式（10）所表示之化合物進行反應而獲得下述通式（5）所表示之化合物之步驟

[化17]



(10)

[化18]



(5)

[式中，

R₁₃為－B（－OR₁₄）（－OR₁₅）或－BF₃K，

R₁₄及R₁₅為各自獨立且為氫原子或C1～6烷基（該C1～6烷基可被C1～6烷氧基或芳基取代），或R₁₄及R₁₅係與隔在中間的氧原子及硼原子一起形成5～8員的飽和或不飽和環（該環可被C1～6烷基、C1～6烷氧基或芳基取代，又，可與苯環進行縮合），

R₂～R₉與上述同意義。]

【0059】 步驟（III）：

使通式（5）所表示之化合物與X₂－S（＝O）₂－NH－R₁₁或X₂－S（＝O）₂－R₁₁所表示之化合物進行反應而獲得通式（1）所表示之化合物或者其鹽或前述化合物或者鹽的溶劑合物之步驟

[式中，X₂為鹵素原子，R₁₁與上述同意義。]

【0060】 R_1 較佳為 $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 。

R_{11} 較佳為C1~6烷基（該C1~6烷基可被鹵素原子或C1~6烷氧基取代）或C3~6環烷基（該C3~6環烷基可被C1~6烷基取代），更佳為C1~4烷基（該C1~4烷基可被氟原子或C1~4烷氧基取代）或環丙基（該環丙基可被C1~4烷基取代），再佳為C1~4烷基。

R_2 較佳為氫原子或鹵素原子，更佳為鹵素原子，再佳為氟原子。

R_3 較佳為氫原子、C1~6烷基、C3~6環烷基或C1~6烷氧基（該C1~6烷氧基可被羥基取代），更佳為氫原子、C1~4烷基、環丙基或C1~4烷氧基（該C1~4烷氧基可被羥基取代），再佳為氫原子或環丙基。

R_4 較佳為鹵素原子或環丙基，更佳為碘原子或環丙基。

R_5 較佳為鹵素原子，更佳為氟原子。

R_6 較佳為氫原子。

R_7 較佳為氫原子或鹵素原子，更佳為氫原子或氟原子，再佳為氟原子。

R_8 較佳為氫原子或鹵素原子，更佳為氫原子或氟原子，再佳為氟原子。

X_1 較佳為鹵素原子，更佳為氯原子。

R_9 較佳為 $-C(=O)-O-R_{12}$ （於此， R_{12} 為C1~6烷基或芳基），更佳為 $-C(=O)-O-CH_3$ 。

【0061】 作為通式（1）的化合物，可列舉例如2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺。

【0062】 作為通式（4）的化合物，可列舉例如（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基甲基碳酸酯。

【0063】 作為通式（2）的化合物，可列舉例如（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲醇。例如（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲醇可作為市售的試劑而取

得。

【0064】 作為 X_1-R_9 的化合物，可列舉例如，氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、乙酐、乙醯氯、氯磷酸二甲酯、氯磷酸二乙酯、及氯磷酸二苯酯。較佳為例如選自由氯甲酸甲酯及氯甲酸乙酯所組成之群組的至少1種，更佳為例如氯甲酸甲酯。例如氯甲酸甲酯可作為市售的試劑而取得。

【0065】 作為步驟(I)所使用之鹼，可列舉例如，三乙胺、N,N-二異丙基乙基胺、N-甲基咪啉、咪唑、吡啶、N,N-二甲基胺基吡啶、2,6-二甲基吡啶、1-甲咪唑、及1,8-二吡雙環[5.4.0]十一烷-7-烯。較佳為例如選自由N,N-二甲基胺基吡啶及1-甲咪唑所組成之群組的至少1種，更佳為例如N,N-二甲基胺基吡啶。

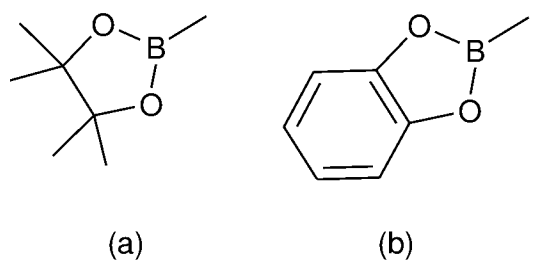
【0066】 作為步驟(I)所使用之溶劑，可列舉例如，丙酮、甲基乙基酮、乙酸乙酯、乙酸異丙基、乙腈、N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基咪唑啉酮、二甲亞砷、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、4-甲基四氫呋喃、環戊基甲醚、叔丁基甲醚、甲苯、二甲苯、庚烷、及環己烷。較佳為例如選自由乙腈、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、4-甲基四氫呋喃、環戊基甲醚、及叔丁基甲醚所組成之群組的至少1種，更佳為例如乙腈。

【0067】 步驟(I)的反應可藉由在適當的溫度(例如， $0^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$)將反應混合物進行攪拌一定時間(例如，0.5小時 $\sim$ 24小時)而進行。

【0068】 步驟(I)的反應結束後的混合物可直接供至下一個步驟，亦可進行例如分離或精製後再供至下一個步驟。

【0069】 R_{13} 較佳為下述式(a)的基、下述式(b)的基、 $-B(-OH)_2$ 、或 $-BF_3K$ ，更佳為下述式(a)的基。

[化19]

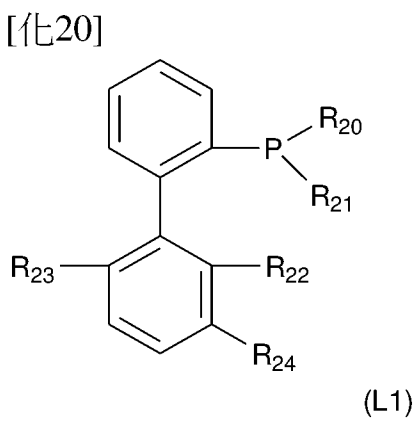


【0070】 作為通式（10）的化合物，可列舉例如2－（4－環丙基－2－氟苯胺基）－3,4－二氟－5－（4,4,5,5－四甲基－1,3,2－二氧雜硼烷－2－基）苯甲醯胺。

【0071】 作為通式（5）的化合物，可列舉例如5－[（2－胺基－3－氟吡啶－4－基）甲基]－2－（4－環丙基－2－氟苯胺基）－3,4－二氟苯甲醯胺。

【0072】 作為步驟（II）所使用之觸媒，可列舉例如鈀觸媒或鎳觸媒。

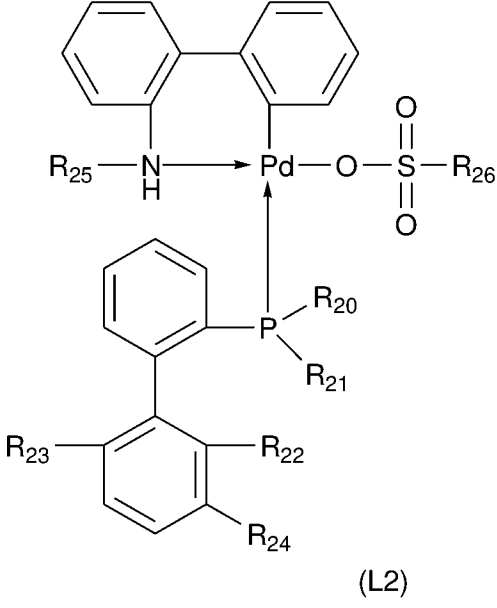
【0073】 作為鈀觸媒，可列舉例如選自由雙（烯丙基氯鈀）、肆（三苯基膦）鈀、參（二亞苺基丙酮）二鈀、及乙酸鈀（II）所組成之群組的至少1種與下述通式（L1）所表示之化合物的組合。



[式中，
R₂₀及R₂₁為各自獨立且為C3～6環烷基，
R₂₂為C1～6烷氧基或胺基（該胺基可被C1～6烷基或芳基取代），
R₂₃為氫原子或C1～6烷氧基，
R₂₄為氫原子或－S（＝O）₂－O－Na。]

【0074】 作為鈀觸媒，又可列舉例如下述通式（L2）所表示之化合物。

[化21]



[式中，

R₂₀及R₂₁為各自獨立且為C3～6環烷基，
R₂₂為C1～6烷氧基或胺基（該胺基可被C1～6烷基或芳基取代），
R₂₃為氫原子或C1～6烷氧基，
R₂₄為氫原子，
R₂₅為氫原子或C1～6烷基，
R₂₆為C1～6烷基，
箭號表示配位鍵。]

- 【0075】 R₂₀及R₂₁較佳為環己基。
- R₂₂較佳為甲氧基、異丙氧基或N,N－二甲基胺基。
- R₂₃較佳為氫原子、甲氧基或異丙氧基。
- R₂₄較佳為氫原子。
- R₂₅較佳為氫原子或甲基。
- R₂₆較佳為甲基。

【0076】 通式（L1）所表示之化合物較佳為例如選自由2',6'－二甲氧基－

2-(二環己基膦基)聯苯、2-(二環己基膦基)-2',6'-二異丙氧基聯苯、及2-(二環己基膦基)-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯所組成之群組的至少1種。

【0077】 通式(L2)所表示之化合物較佳為例如選自由

(2-(二環己基膦基)-2',6'-二甲氧基聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]
鈹(II)甲磺酸鹽、

2-(二環己基膦基)-2-(N,N-二甲基胺基)聯苯(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈹(II)甲磺酸鹽、及

(2-(二環己基膦基)-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II)甲磺酸鹽

所組成之群組的至少1種，更佳為例如

(2-(二環己基膦基)-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II)甲磺酸鹽。

【0078】 作為鎳觸媒，可列舉例如選自由雙(1,5-環辛二烯)鎳及氯化鎳(II)所組成之群組的至少1種與選自由三環己基膦、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、及1,3-雙(二苯基膦基)丙烷所組成之群組的至少1種之組合。

【0079】 作為鎳觸媒，又可列舉例如選自由

二氯雙(三環己基膦)鎳(II)、

二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鎳(II)、及

二氯[1,3-雙(二苯基膦基)丙烷]鎳(II)

所組成之群組的至少1種。

【0080】 步驟(II)所使用之觸媒較佳為例如選自由

雙(烯丙基氯鈹)與2',6'-二甲氧基-2-(二環己基膦基)聯苯的組合、

雙(烯丙基氯鈹)與2-(二環己基膦基)-2',6'-二異丙氧基聯苯的組合、

雙(烯丙基氯鈹)與2-(二環己基膦基)-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯的

組合、

(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]

鈹(II)甲磺酸鹽、

2-二環己基膦基-2-(N,N-二甲基胺基)聯苯(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈹(II)甲磺酸鹽、及

(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II)甲磺酸鹽

所組成之群組的至少1個，更佳為例如

(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II)甲磺酸鹽。

【0081】 使用二種以上的化合物的組合作為觸媒之情形，其等在溶劑中例如可形成錯合物。

【0082】 作為步驟(II)所使用之溶劑，可列舉例如C1~6醇。較佳為例如C2~3醇，更佳為例如乙醇。

【0083】 步驟(II)的反應可藉由在適當的溫度(例如，40℃~90℃)將反應混合物進行攪拌一定時間(例如，0.5小時~24小時)而進行。

【0084】 步驟(II)的反應結束後的混合物可直接供至下一個步驟，亦可進行例如分離或精製後再供至下一個步驟。

【0085】 在步驟(III)中，與通式(5)的化合物進行反應之化合物(X₂-S(=O)₂-NH-R₁₁或X₂-S(=O)₂-R₁₁)較佳為X₂-S(=O)₂-NH-R₁₁，更佳為N-甲基胺磺醯氯。

【0086】 作為步驟(III)所使用之溶劑，可列舉例如，乙腈、N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基咪唑啉酮、N,N-二甲基丙烯脲、四甲基脲、二甲亞砷、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、4-甲基四氫呋喃、吡啶、

二氯甲烷、及其等的混合溶劑。較佳為例如，N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基咪唑啉酮、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、或其等的混合溶劑，更佳為例如N,N-二甲基咪唑啉酮與四氫呋喃的混合溶劑。

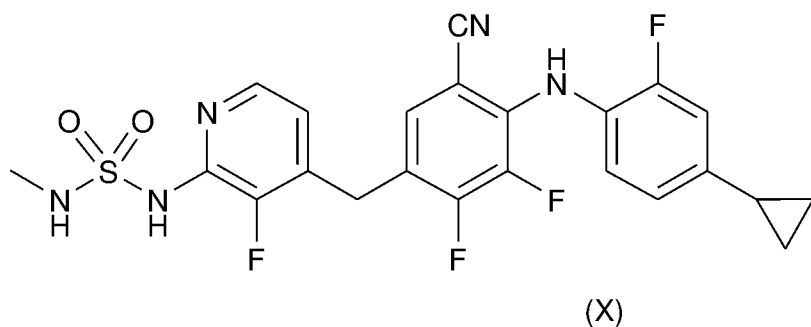
【0087】 在步驟(III)中例如製造鈉鹽之情形，作為使用於製造鈉鹽之溶劑，可列舉例如，丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、4-甲基四氫呋喃、及其等的混合溶劑。較佳為例如，丙酮、四氫呋喃、或其等的混合溶劑。

【0088】 在步驟(III)中例如製造鈉鹽之情形，作為使用於使鈉鹽作為結晶而析出之溶劑，可列舉例如，丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、4-甲基四氫呋喃、環戊基甲醚、叔丁基甲醚、甲苯、二甲苯、庚烷、及其等的混合溶劑。較佳為例如，丙酮、四氫呋喃、叔丁基甲醚、庚烷、或其等的混合溶劑，更佳為例如丙酮與四氫呋喃と叔丁基甲醚的混合溶劑。

【0089】 步驟(III)的反應可藉由在適當的溫度(例如， $-10^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$)將反應混合物進行攪拌一定時間(例如，0.5小時 $\sim$ 24小時)而進行。

【0090】 藉由第一或第二態樣的方法而製造2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺的鈉鹽之情形，能生成以下述式(X)所示之化合物或其鈉鹽。

[化22]



【0091】 亦即，在一態樣中，本揭露提供式(X)所表示之化合物或其鈉鹽。

【0092】 又，在一態樣中，本揭露提供包含2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺的鈉鹽與式（X）所表示之化合物或其鈉鹽之組合物。

【0093】 在一實施形態中，上述組合物為醫藥組合物，較佳為含有2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺的鈉鹽作為有效成分之醫藥組合物。

【0094】 在一實施形態中，上述醫藥組合物為細胞增殖性疾病尤其癌的治療或預防用醫藥組合物。

【0095】 生成式（X）的化合物或其鈉鹽之情形，所生成之式（X）的化合物或其鈉鹽的量少，相對於所生成之2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺的鈉鹽的重量，例如為3.0w/w%以下、2.0w/w%以下、1.0w/w%以下、0.8w/w%以下、0.5w/w%以下、或0.3w/w%以下。

【0096】 亦即，上述組合物所含之式（X）的化合物或其鈉鹽的量，相對於組合物所含之2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺的鈉鹽的重量，例如為3.0w/w%以下、2.0w/w%以下、1.0w/w%以下、0.8w/w%以下、0.5w/w%以下、或0.3w/w%以下。

【0097】 上述組合物所含之式（X）的化合物或其鈉鹽的量，例如可藉由HPLC分析而進行測量。作為HPLC的分析條件，可列舉例如，於後揭露的表1所記載之分析條件C。

【0098】 藉由HPLC分析而測量上述組合物所含之式（X）的化合物或其鈉鹽的量之情形，式（X）的化合物的峰面積，相對於2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲

基]苯甲醯胺、式(X)的化合物、及2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺的其他分解物的峰面積的合計，例如為3.0%以下、2.0%以下、1.0%以下、0.8%以下、0.5%以下、或0.3%以下。

【0099】 能使用與本公開的發明的實施有關聯之化合物或其鹽的晶種。一般而言，晶種可藉由本發明所屬技術領域中具有通常知識者習知的方法而取得，所述方式例如，冷卻該化合物或鹽的溶液、添加對該化合物或鹽的溶解度小的溶劑（不良溶劑）、以刮勺刮擦已置入該化合物或鹽的溶液之容器的壁、或利用矽膠管柱層析法進行精製後將該化合物或鹽的溶液進行減壓濃縮等。

【0100】 以下列舉本說明書所使用之簡稱的例子與其意義。

AA：乙酸銨

tAmOH：tert-戊基醇

Boc：tert-丁氧羰基

tBuOH：tert-丁醇

2-BuOH：2-丁醇 tBuXPhos：2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯

tBuDavePhos：2-二-叔丁基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯

COMU：(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-咪啉基-碳鎗六氟磷酸鹽

CPME：環戊基甲醚

CyJohnPhos：2-(二環己基膦基)聯苯

DavePhos：2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯

DBU：二吡雙環十一烯

DCC：N,N'-二環己基碳化二亞胺

DCM：二氯甲烷

DIPEA：N,N-二異丙基乙基胺

DMA：N,N-二甲基乙醯胺

DMAP：N,N-二甲基胺基吡啶

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMI：1,3-二甲基-2-咪唑啉酮

DMSO：二甲亞砜

EDC：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺

EDC·HCl：1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

EtOH：乙醇

FA：甲酸

HATU：O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸

鹽

HOAt：1-羥基-7-氮雜苯并三唑

HOObt：3,4-二氫-3-羥基-4-側氧基-1,2,3-苯并三吡

IPA：異丙醇

JohnPhos：(2-聯苯)二-叔丁基膦

LDA：鋰二異丙基醯胺

2-MeTHF：2-甲基四氫呋喃

MTHP：4-甲基四氫吡喃

MeCN：乙腈

MeOH：甲醇

MePhos：2-二環己基膦基-2'-甲基聯苯

NMP：N-甲基-2-吡咯啉酮

1-PrOH：1-丙醇

[PdCl (allyl)]₂：雙(烯丙基氯鈀)

RuPhos：2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯

RuPhos-Pd-G3：(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)

[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽

SPhos：2',6'-二甲氧基-2-(二環己基膦基)聯苯

TBME：叔丁基甲醚

TBS：叔丁基二甲基矽基

TFA：三氟乙酸

THF：四氫呋喃

Xantphos：4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呔啶

XPhos-Pd-G3：(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽

【0101】 在本說明書中，所謂「室溫」，意指約20°C～約25°C的溫度。

[實施例]

【0102】 以下，基於實施例而更詳細地說明本揭露，但本揭露並不受限於以下的實施例。

【0103】 [合成例]

在以下的合成例中，高效液相層析法(HPLC)分析係使用以下的表1所記載之分析條件的任一者而進行。各化合物的檢測係使用光電二極體陣列檢測器或質量分析計而進行，但亦可使用蒸發光散射檢測等其他手法。

[表1－1]

表1

分析條件	裝置	管柱	管柱溫度	檢測波長 (PDA)
A	Waters H-Class	InertSustain AQ-C18 HP 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 3 μm	35℃	210-400 nm
B	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 μm	35℃	210-400 nm
C	Waters H-Class	InertSustain AQ-C18 HP 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 3 μm	35℃	210-400 nm
D	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 5 μm	35℃	210-400 nm
E	Nexera UC LCMS-2020	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 μm	35℃	210-400 nm

[表1－2]

表1（接續）

分析條件	移動相	梯度		流速 （mL/分鐘）
		注入後的時間（分鐘） A/B		
A	A) 0.05% TFA/ H ₂ O B) 0.05% TFA/ MeCN	0-5.0 5.0-6.0	100/0 → 0/100 0/100	0.5
B	A) 0.1% FA/ MeCN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1
C	A) 0.05% TFA/ H ₂ O B) 0.05% TFA/ MeCN	0-10.0 10.0-15.0 15.0-16.0	65/35 → 55/45 55/45 → 0/100 0/100	0.5
D	A) MeOH B) 10 mM AA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	0.9
E	A) 0.05% TFA/ MeCN B) 0.05% TFA/ H ₂ O	0-1.5 1.5-2.0	5/95 → 100/0 100/0	1

【0104】 NMR係使用核磁共振裝置JNM－ECZ500R（JEOL製）而測量。

NMR數據係以ppm（百萬分率（parts per million））（δ）顯示，參照來自樣品溶劑的氘鎖定訊號（deuterium lock signal）。

【0105】 市售的試劑不進一步精製而使用。

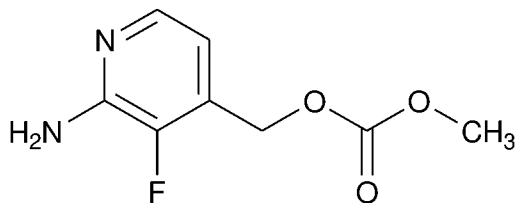
全部的非水性反應係在無水溶劑中實施。

減壓濃縮或溶劑餾除係使用旋轉蒸發器而進行。

【0106】 (合成例1)

(2-胺基-3-氟吡啶-4-基) 甲基甲基碳酸酯 (化合物4A) 的合成

[化23]



(1-1) (2-胺基-3-氟吡啶-4-基) 甲基甲基碳酸酯 (化合物4A)

的合成

將(2-胺基-3-氟吡啶-4-基) 甲醇(化合物2A) (30.0g, 211mmol) 及DMAP (28.4g, 232mmol) 添加至反應容器後, 進行氮取代。添加MeCN (885mL), 確認反應液的均勻化後, 耗費1小時滴下氯甲酸甲酯(化合物3A) (16.2mL, 211mmol)。添加MeCN (15mL), 在25°C攪拌2小時。在減壓下且在40°C將溶劑餾除至溶液量90mL為止後, 添加乙酸異丙酯(900mL)。將此溶液以15%氯化鈉水溶液(300mL)清洗1次, 以15%氯化銨水溶液(300mL)清洗1次, 以水(150mL)清洗2次, 在減壓下且在40°C將溶劑餾除至溶液量90mL為止。在所得之溶液中添加甲苯(300mL)後, 在減壓下且在40°C將溶劑餾除至溶液量90mL為止。再次添加甲苯(300mL)後, 在減壓下且在40°C將溶劑餾除至溶液量90mL為止。再添加甲苯(30mL), 將溶液內溫升溫至60°C為止, 使析出之固體溶解後, 耗費30分鐘降溫至40°C為止。添加後述的(1-2)所得之晶種(75mg), 將溶液攪拌30分鐘。其後, 耗費30分鐘將溶液內溫降溫至25°C為止, 並攪拌30分鐘。耗費30分鐘添加庚烷(60mL), 並攪拌30分鐘。再次耗費30分鐘添加庚烷(60mL), 並攪拌1小時30分鐘。再耗費30分鐘添加庚烷(120mL), 並攪拌30分鐘。濾取已析出之固體, 以庚烷(45mL)及甲苯(15mL)的混合溶劑進行清洗後, 進行減壓乾燥而獲得化合物4A (35.1g, 產率83%)。

HPLC純度：98.86%（分析條件A）

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ ：7.69（1H，d， $J=5.2\text{Hz}$ ），6.47（1H，t， $J=4.9\text{Hz}$ ），6.26（2H，s），5.15（2H，s），3.73（3H，s）。

MS（ESI $^+$ ） m/z ：201[M+H] $^+$

【0107】（1-2）（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基甲基碳酸酯（化合物4A）的晶種的合成

在氮氣氣體環境下，在反應容器中添加（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲醇（化合物2A）（10.0g，70.4mmol）及DMAP（12.9g，106mmol）後，進行氮取代。添加MeCN（300mL），在藉由攪拌所得之均勻溶液中，在外溫25℃耗費1小時滴下氯甲酸甲酯（化合物3A）（5.4mL，70mmol）。將所得之反應液攪拌3小時後，進行減壓濃縮。對濃縮殘渣添加2-MeTHF（100mL）並進行減壓濃縮，對殘渣添加2-MeTHF（100mL）並進行再次濃縮。對濃縮殘渣添加2-MeTHF（50mL），濾取已析出之固體後，將過濾物以2-MeTHF（30mL）進行清洗（將所得之清洗液稱為清洗液1）。將所殘留之過濾物再次以2-MeTHF（100mL）進行清洗（將所得之清洗液稱為清洗液2）。合併過濾液與清洗液1，進行減壓濃縮直至全體量25mL為止後，添加2-MeTHF（5mL），以外溫40℃進行加熱攪拌而獲得均勻溶液。在此溶液中耗費1小時添加庚烷（30mL）後，冷卻至外溫35℃。在所得之混合物中再次添加庚烷（30mL），將混合物冷卻至外溫25℃。濾取已析出之固體後，將過濾物以庚烷／2-MeTHF混合液（3：1，28mL）進行清洗，合併過濾液與清洗液並進行減壓濃縮。合併此濃縮殘渣、殘留於過濾後的反應容器內之殘渣以及將清洗液2進行減壓濃縮所得之殘渣，利用將乙酸乙酯及庚烷作為移動相之矽膠管柱層析法進行精製，將所得之化合物4A的乙酸乙酯／庚烷溶液進行減壓濃縮。將藉由濃縮所得之無色的固體在減壓下以外溫40℃進行乾燥，獲得為結晶之化合物4A（4.2g，產率30%）。

HPLC純度：99.99%（分析條件A）

【0108】 （1－3）各種溶劑的反應選擇性及反應率

針對下述表2所記載之溶劑，如以下般調查反應選擇性及反應率。在反應容器中添加（2－胺基－3－氟吡啶－4－基）甲醇（化合物2A）、DMAP及溶劑，將混合物在室溫進行攪拌。添加相對於化合物2A為1.0當量份的氯甲酸甲酯（化合物3A）後，再持續攪拌指定時間（表2所記載之時間）。針對所得之反應混合物，使用分析條件A而進行HPLC分析。

【0109】 將結果揭示於表2。表2揭示下述不純物A、不純物B或不純物C與化合物4A的峰面積比、及遵循下述式所算出之反應率。

$$\text{反應率} = [\text{化合物4A的峰面積} / (\text{化合物2A的峰面積} + \text{化合物4A的峰面積})] \times 100\%$$

【0110】 化合物2A

HPLC保持時間 約0.77分鐘

化合物4A

HPLC保持時間 1.63分鐘

不純物A

LCMS m/z 258

HPLC保持時間 2.24分鐘

不純物B

LCMS m/z 369

HPLC保持時間 2.47分鐘

不純物C

LCMS m/z 427

HPLC保持時間 3.11分鐘

【0111】 [表2]

表2

溶劑	化合物2A 的添加量	DMAP 的當量	攪 拌 時 間	不純物A／ 化合物4A	不純物B／ 化合物4A	不純物C／ 化合物4A	反應率
2-MeTHF 4 mL	200 mg	1.0	1小時	0.017	0.001	0.010	90%
MTHP 4 mL	200 mg	1.0	1小時	0.028	0.017	0.026	73%
THF 4 mL	200 mg	1.0	1小時	0.021	0.013	0.018	80%
CPME 4 mL	200 mg	1.0	1小時	0.022	0.006	0.010	80%
TBME 4 mL	200 mg	1.0	1小時	0.021	0.001	0.006	92%
MeCN 3 mL	100 mg	1.0	1小時	0.003	ND	ND	81%
MeCN 3 mL	100 mg	1.1	1小時	0.004	ND	ND	88%
MeCN 3 mL	100 mg	1.5	30 分	ND	ND	ND	94%

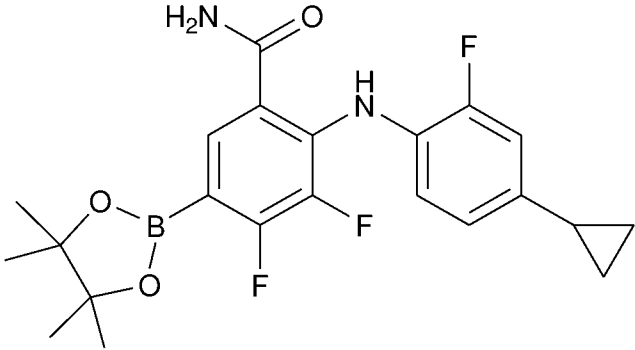
ND:未檢測

【0112】 如由上述結果可知般，MeCN的反應選擇性及反應率優異。

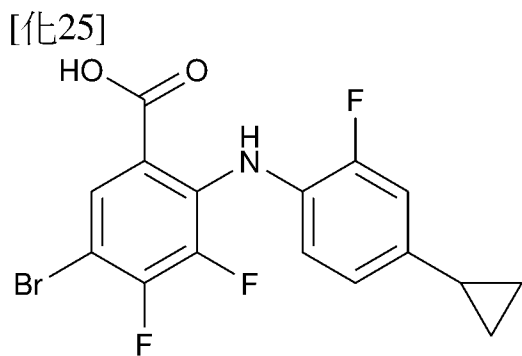
【0113】 (合成例2)

2－（4－環丙基－2－氟苯胺基）－3,4－二氟－5－（4,4,5,5－四甲基－1,3,2－二氧雜硼烷－2－基）苯甲醯胺（化合物10A）的合成

[化24]



(2-1) 5－溴－2－（4－環丙基－2－氟苯胺基）－3,4－二氟苯甲酸（化合物8A）的合成

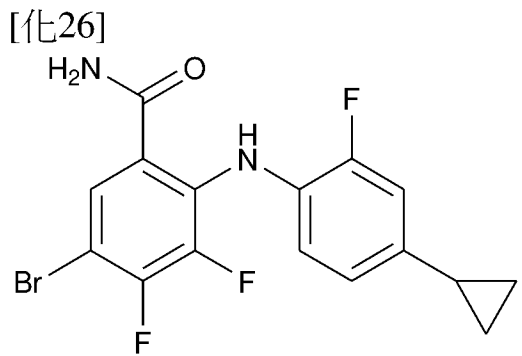


將已置入1M雙（三甲矽）醯胺化鋰（lithium bis(trimethylsilyl)amide）THF溶液（206mL，206mmol）之反應容器冷卻至外溫－15℃，滴下4－環丙基－2－氟苯胺（11.6g，76.5mmol）的THF（30mL）溶液。再者，耗費30分鐘滴下5－溴－2,3,4－三氟苯甲酸（15.0g，58.8mmol）的THF（120mL）溶液，並攪拌30分鐘。在反應混合物中添加5M鹽酸（118mL），升溫至室溫，以乙酸異丙酯（75mL）進行萃取。將有機層依序以水（75mL）清洗2次，以15%氯化鈉水溶液（75mL）清洗1次，並進行減壓濃縮。對所得之濃縮殘渣添加丙酮（120mL），加熱溶解後，添加水（45mL）及晶種（150mg），使結晶析出。對所得之漿體添加水（45mL），濾取結晶。以丙酮／水（1／2）的混合液進行清洗，在減壓下以外溫40℃使其乾燥而獲得化合物8A（19.4g，產率85％）。

LCMS m/z：386[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.62分鐘（分析條件B）

【0114】（2-2）5－溴－2－（4－環丙基－2－氟苯胺基）－3,4－二氟苯甲醯胺（化合物9A）的合成



在已置入5-溴-2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲酸(化合物8A)(13.0g, 33.7mmol)中反應容器添加MeCN(104mL)、THF(26mL)及1,1'-羰基二咪唑(1,1'-carbonyldiimidazole)(8.2g, 50.5mmol), 在室溫攪拌2小時。對反應混合物添加28%氨水(13mL), 在室溫攪拌30分鐘後, 耗費1小時添加水(117mL)。濾取結晶, 以水進行清洗, 在減壓下以外溫40°C使其乾燥而獲得化合物9A(12.0g, 產率93%)。

LCMS m/z: 385[M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.52分鐘(分析條件B)

【0115】 (2-3) 2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醯胺(化合物10A)的合成

在氮氣氣體環境下, 將乙酸鉀(7.64g, 77.8mmol)、5-溴-2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲醯胺(化合物9A)(10.0g, 26.0mmol)及雙聯頻哪醇硼酸酯(bis(pinacolato)diboron)(7.25g, 28.6mmol)懸浮於2-MeTHF(150mL), 將反應容器內進行氮取代。對所得之混合物添加XPhos-Pd-G3(440mg, 0.519mmol), 再次將反應容器內進行氮取代。將混合物加熱至外溫80°C, 攪拌6小時。將混合物冷卻至室溫為止, 進行過濾後, 將過濾液進行減壓濃縮。對殘渣添加環戊基甲醚(50mL), 再次進行減壓濃縮。對所得之濃縮殘渣添加環戊基甲醚(50mL), 再次進行減壓濃縮後, 對殘渣添加環戊基甲醚(50mL), 濾取已析出之固體。將過濾物以環戊基甲醚(30mL)進行清洗後, 在減壓下以40°C進行乾燥而獲得化合物10A(7.02g, 產率63%)。

HPLC純度: 97.60%(分析條件A)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.83 (1H, brs), 8.40-8.32 (1H, brs), 7.77 (1H, d, J=5.2Hz), 7.72-7.63 (1H, brs), 6.96-6.90 (2H, m), 6.83

(1H, dd, J=1.7, 8.0Hz), 1.93–1.86 (1H, m), 1.30 (12H, s), 0.95–0.90 (2H, m), 0.67–0.63 (2H, m).

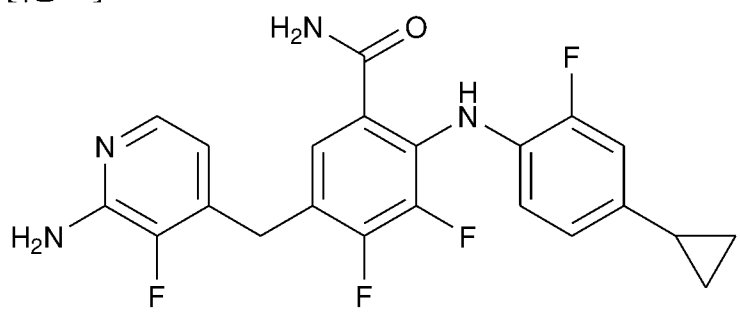
MS (ESI⁺) m/z: 433[M+H]⁺

此外，化合物10A在HPLC分析之際一部分被水解而成為硼酸。於是，化合物10A的純度係由化合物10A（保持時間 4.57分鐘，m/z 433[M+H]⁺）及硼酸（保持時間 約3.48分鐘，m/z 351[M+H]⁺）的峰面積的合計算出。

【0116】（合成例3）

5-[(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲醯胺（化合物5A）的合成

[化27]



(3-1) 5-[(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲醯胺（化合物5A）的合成

在反應容器中添加5-溴-2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲醯胺（化合物9A）（15.00g，38.9mmol）、乙酸鉀（11.47g，117mmol）、雙聯頻哪醇硼酸酯（10.88g，42.8mmol）及2-MeTHF（113mL）後，將反應容器內進行氮取代。在此反應液中添加XPhos-Pd-G3（659mg，0.779mmol）後，進行反應容器內的氮取代。將反應液的內溫升溫至80℃為止，攪拌4小時。將反應液的內溫降溫至25℃為止後，添加（2-氨基-3-氟吡啶-4-基）甲基甲基碳酸酯（化合物4A）（11.69g，58.4mmol）、碳酸鉀（16.15g，117mmol）及RuPhos-Pd-G3（1.629g，1.947mmol）。將反應容器內進行氮取代後（反應容器內氧

濃度 $\leq 0.1\%$ ），將反應液的內溫升溫至 75°C 為止。緩慢滴下EtOH（52mL，900mmol）（以溶液內溫不低於 60°C 之方式）後，攪拌4小時30分鐘。確認化合物4A的分解後（小於1%），添加2-MeTHF（113mL）、N-乙醯基-L-半胱胺酸水溶液（1.271g，113mL），攪拌1小時。將反應液的內溫降溫至 40°C 為止後，進行萃取。將有機層依序以0.1M鹽酸（113mL）、0.1M磷酸鉀水溶液（113mL）、2%氯化鈉水溶液（113mL）進行清洗，將所得之有機層進行過濾。將過濾液在減壓下濃縮至全體量75mL為止，對濃縮殘渣添加甲苯（225mL）。在減壓下餾除溶劑直至溶液量75mL為止後，再次添加甲苯（225mL）。在減壓下餾除溶劑直至溶液量75mL為止後，作為內標準，添加1-丁醇（12mL），測量 $^1\text{H-NMR}$ ，算出甲苯的含量，添加甲苯而作成甲苯量240mL的溶液。將反應液的內溫升溫至 110°C 為止，確認固體的完全溶解後，降溫至 90°C 為止。添加後述的（4-2）（5）所得之晶種（75mg）後，將反應液的內溫降溫至 80°C 為止，攪拌1小時。將溶液溫度降溫至 60°C 為止，攪拌30分鐘。將溶液溫度降溫至 40°C 為止，攪拌30分鐘。將溶液溫度降溫至 25°C 為止，攪拌30分鐘。將溶液溫度降溫至 5°C 為止，攪拌30分鐘。濾取已析出之固體，以甲苯（45mL）進行清洗後，進行減壓過濾而獲得化合物5A（12.6g，產率75%）。

HPLC純度：99.69%（分析條件A）

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ ：9.38（1H，brs），8.19（1H，brs），7.70（1H，brs），7.65（1H，d， $J=5.2\text{Hz}$ ），7.58（1H，d， $J=6.9\text{Hz}$ ），6.90（1H，d， $J=13.2$ ），6.81-6.76（2H，m），6.38（1H，t， $J=5.2\text{Hz}$ ），6.14（2H，brs），3.91（2H，s），1.90-1.84（1H，m），0.92-0.88（2H，m），0.64-0.61（2H，m）。

MS（ESI $^{+}$ ） m/z ：431[M+H] $^{+}$

【0117】（3-2）各種溶劑的反應選擇性及反應率

第 49 頁，共 126 頁(發明說明書)

P220016200TWF

針對下述表3所記載之溶劑，如以下般調查反應選擇性及反應率。在反應容器中依序添加2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基）苯甲醯胺（化合物10A）（100mg，0.231mmol）、MeTHF（1.5mL）、（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基甲基碳酸酯（化合物4A）（93mg，0.46mmol）及碳酸鉀（96mg，0.69mmol），將反應容器內進行氮取代。對所得之混合物添加雙（烯丙基氯鈣）（2.1mg，5.8 μmol）、2',6'-二甲氧基-2-（二環己基膦基）聯苯（4.8mg，12 μmol）及溶劑（1.5mL），將反應容器再次進行氮取代後，將反應液一邊攪拌一邊升溫至70℃。耗費約30分鐘添加添加劑（H₂O）（30 μL）後或不添加添加劑（H₂O），再持續攪拌1小時，針對所得之反應混合物，使用分析條件A而進行HPLC分析。

【0118】 將結果揭示於表3。表3揭示化合物5A與下述不純物D的峰面積比、及遵循下述式所算出之反應率。

反應率=[（化合物5A的峰面積+不純物D的峰面積+不純物E的峰面積）／（化合物10A的峰面積+硼酸的峰面積+化合物5A的峰面積+不純物D的峰面積+不純物E的峰面積）]×100％

【0119】 化合物5A

HPLC保持時間 約3.31分鐘

不純物D

HPLC保持時間 約3.98分鐘

不純物E

LCMS m/z 611

HPLC保持時間 約5.06分鐘

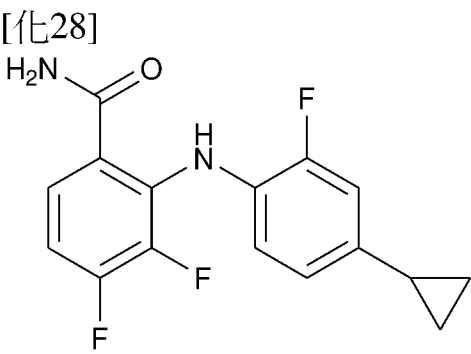
【0120】 [表3]

表3

溶劑	添加劑	化合物5A／不純物D	反應率
DMI	H ₂ O	0.09	71%
Toluene	H ₂ O	0.33	56%
2-BuOH	H ₂ O	0.59	100%
CPME	H ₂ O	0.39	57%
EtOH	H ₂ O	4.97	100%
1-PrOH	H ₂ O	3.16	98%
IPA	H ₂ O	1.48	100%
tBuOH	H ₂ O	1.11	100%
tAmOH	H ₂ O	1.02	97%
EtOH	無	4.84	98%

【0121】 如由上述結果可知般，EtOH的反應選擇性及反應率優異。

【0122】 此外，不純物D的結構式、NMR數據、及m／z係如同下述。



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.63 (1H, brs) , 8.25-8.20 (1H, brs) , 7.75-7.70 (1H, brs) , 7.61 (1H, ddd, J=1.7, 5.7, 8.0Hz) , 7.09-7.02 (1H, m) , 6.91 (1H, dd, J=1.7, 12.0Hz) , 6.85-6.80 (2H, m) , 1.91-1.85 (1H, m) , 0.93-0.89 (2H, m) , 0.65-0.62 (2H, m) .

MS (ESI⁺) m／z : 307[M+H]⁺

【0123】 (3-3) 各種觸媒的反應選擇性及反應率

針對下述表4所記載之觸媒，如以下般調查反應選擇性及反應率。在反應容器中依序添加2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯甲醯胺(化合物10A)(100mg，

0.231mmol)、MeTHF (1.5mL)、(2-胺基-3-氟吡啶-4-基) 甲基甲基碳酸酯 (化合物4A) (93mg, 0.463mmol) 及碳酸鉀 (96mg, 0.694mmol), 將反應容器內進行氮取代。對所得之混合物添加觸媒及EtOH (0.7mL), 將反應容器再次進行氮取代。將反應液在70°C攪拌1.5小時, 針對所得之反應混合物, 使用分析條件A而進行HPLC分析。

【0124】 將結果揭示於表4。表4揭示化合物5A與上述(3-2)所記載之不純物D的峰面積比、及遵循上述(3-2)所記載之公式所算出之反應率。

[表4]

表4

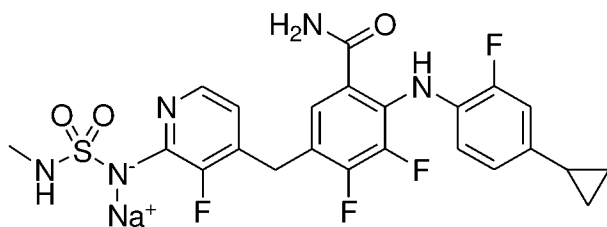
觸媒	化合物5A／不純物D	反應率
[PdCl (allyl)] ₂ + SPhos	6.68	100%
[PdCl (allyl)] ₂ + tBuXPhos	0.00	100%
[PdCl (allyl)] ₂ + tBuDavePhos	0.01	100%
[PdCl (allyl)] ₂ + JohnPhos	0.05	100%
[PdCl (allyl)] ₂ + RuPhos	9.44	100%
[PdCl (allyl)] ₂ + CyJohnPhos	0.29	55%
[PdCl (allyl)] ₂ + DavePhos	2.16	100%
[PdCl (allyl)] ₂ + MePhos	0.11	64%
RuPhos-Pd-G3	13.37	100%

【0125】 如由上述結果可知般, [PdCl (allyl)]₂與SPhos的組合、[PdCl (allyl)]₂與RuPhos的組合、[PdCl (allyl)]₂與DavePhos的組合、及RuPhos-Pd-G3的反應選擇性及反應率優異。

【0126】 (合成例4)

2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺 (化合物1A) 的鈉鹽的合成

[化29]



(4-1) 樣品1a (FormI) 的製備

在反應容器中添加5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基) 甲基]-2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲醯胺 (化合物5A) (3.00g, 6.97mmol) 後，添加1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 (12mL) 及THF (6mL) 並進行溶解。將反應容器進行氮取代後，添加吡啶 (1.69mL, 20.91mmol)，冷卻至0℃。添加N-甲基胺磺醯氯 (0.67mL, 7.67mmol) 並攪拌45分鐘後，添加吡啶 (0.10mL, 1.26mmol) 及N-甲基胺磺醯氯 (0.30mL, 3.42mmol) 並攪拌35分鐘。接著，添加吡啶 (0.24mL, 2.93mmol) 及N-甲基胺磺醯氯 (0.13mL, 1.46mmol) 並攪拌35分鐘後，添加吡啶 (0.09mL, 1.12mmol) 及N-甲基胺磺醯氯 (0.05mL, 0.56mmol) 並攪拌3小時。將反應液以THF (18mL) 及TBME (24mL) 進行稀釋後，添加10%氯化鈉水溶液 (15g) 而停止反應，升溫至25℃。將反應液進行分液，將上層 (有機層) 以10%氯化鈉水溶液 (24g) 進行清洗。將所得之有機層進行減壓濃縮至15mL為止，以THF (45mL) 進行稀釋。將此操作再重複2次後，濾取已析出之無機鹽類。已濾取之無機鹽類係以THF (15mL) 進行清洗，與過濾液合併後，減壓濃縮至15mL為止。將殘渣以丙酮 (11mL) 進行稀釋後，添加THF (9.3mL)。將所得之溶液加溫至40℃後，依序添加5M氫氧化鈉水溶液 (1.32mL, 6.62mmol) 及化合物1A的鈉鹽的晶種 (1.82mg) (後述的樣品1b) 的丙酮 (0.7mL) 懸浮液，攪拌2小時30分鐘。耗費30分鐘添加丙酮 (6.6mL) 後，攪拌2小時。耗費20分鐘添加丙酮 (18.2mL) 後，攪拌45分鐘。耗費20分鐘添加TBME (24mL) 後，攪拌50分鐘。耗費30分鐘將所得之懸浮液冷卻至25℃為止，攪拌1小時後，在室溫靜置整晚。靜置整晚後，將懸浮液在25℃攪拌2小時30分

鐘。濾取已析出之固體，以丙酮（11.0mL）及TBME（11.0mL）的混合溶劑進行清洗後，進行減壓乾燥而獲得化合物1A的鈉鹽（2.77g，產率73%）（樣品1a（FormI））。

HPLC純度：99.49%（分析條件C）

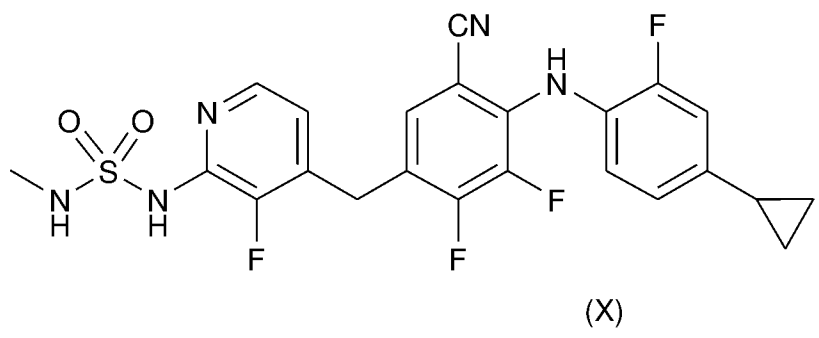
HPLC保持時間：7.02分鐘（分析條件C）

¹H-NMR（DMSO-d₆）δ：9.36（1H，brs），8.21（1H，brs），7.68（1H，brs），7.60-7.55（2H，m），6.89（1H，brd，J=13.5Hz），6.82-6.75（2H，m），6.17（1H，t，J=5.0Hz），5.50（1H，q，J=6.0Hz），3.85（2H，s），2.28（3H，d，J=6.0Hz），1.90-1.83（1H，m），0.92-0.87（2H，m），0.64-0.60（2H，m）。

MS（ESI⁺）m/z：524[M+2H-Na]⁺

【0127】 在所得之樣品1a（FormI）的HPLC分析中，檢測以下述式（X）所示之化合物。將化合物1A、式（X）的化合物、及化合物1A的其他分解物的峰面積的合計設為100之情形的式（X）的化合物的峰面積的比為0.27。樣品1a（FormI）中的式（X）的化合物或其鈉鹽的含量可稱充分地低。

[化30]



HPLC保持時間：8.81分鐘（分析條件C）

MS（ESI⁺）m/z：506[M+H]⁺

【0128】 （4-2）樣品1b（FormI）的製備

（1）N-[4-[[叔丁基（二甲基）矽基]氧基甲基]-3-氟吡啶-2-基]乙

醯胺的合成

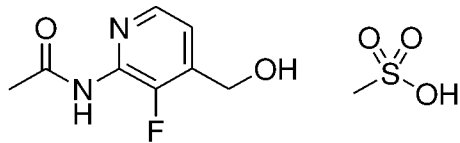
在反應容器中添加叔丁基-[（2-氯-3-氟吡啶-4-基）甲氧基]-二甲基矽烷（180g，653mmol）、Xantphos（22.7g，39.2mmol）、碳酸鉀（135g，979mmol）、乙醯胺（77.1g，1.31mol）及2-甲基-2-丁醇（540mL），進行減壓脫氣，以氮進行取代。添加參（二亞苺基丙酮）二鉀（0）（14.9g，16.3mmol）及甲苯（540mL），再進行減壓脫氣，以氮進行取代。在氮氣氣體環境下，將混合物加溫至外溫120℃，攪拌7小時。將外溫冷卻至室溫，過濾反應混合物，以甲苯（450mL）進行清洗。在過濾液中添加活性碳（9.00g，749mmol），在室溫攪拌1小時。過濾反應混合物，以甲苯（第1次為270mL，第2次為180mL）清洗2次，獲得為甲苯溶液之N-[4-[[叔丁基（二甲基）矽基]氧基甲基]-3-氟吡啶-2-基]乙醯胺的粗生成物。

LCMS m/z：299[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.81分鐘（分析條件B）

【0129】 （2）N-[3-氟-4-（羥基甲基）吡啶-2-基]乙醯胺甲磺酸鹽（化合物13A）的合成

[化31]



在反應容器中添加所得之N-[4-[[叔丁基（二甲基）矽基]氧基甲基]-3-氟吡啶-2-基]乙醯胺的甲苯溶液、甲苯（175mL）及MeOH（195mL），進行減壓脫氣，以氮進行取代。將甲磺酸（188g，1.96mol）以外溫10℃進行滴下，在室溫攪拌2小時。將反應混合物冷卻至外溫0℃，攪拌3小時。濾取析出物，以已冷卻之甲苯（312mL）及MeOH（78mL）的混合液進行清洗。在反應容器中，添加已濾取之固體以及甲苯（1.1L）及EtOH（492mL）的混合液，在外溫0℃攪

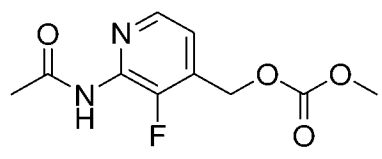
拌1小時。濾取固體，以甲苯（281mL）及EtOH（117mL）的混合液進行清洗，在減壓下以外溫40℃使其乾燥而獲得化合物13A（149g，產率81％）。

LCMS m/z：185[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.30分鐘（分析條件D）

【0130】 （3）（2-乙醯胺-3-氟吡啶-4-基）甲基甲基碳酸酯（化合物14A）的合成

[化32]



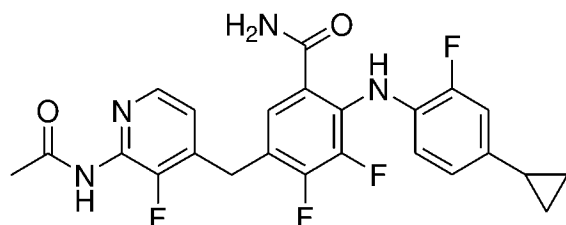
在已置入N-[3-氟-4-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙醯胺甲磺酸鹽（化合物13A）（50.0g，178mmol）及2-MeTHF（750mL）之反應容器中在室溫添加DMAP（52.3g，428mmol）。將外溫冷卻至0℃，添加氯甲酸甲酯（21.9g，232mmol），升溫至室溫，並進行攪拌。濾取已析出之固體，將過濾液在外溫40℃進行減壓濃縮。對濃縮殘渣添加乙酸乙酯（300mL），在室溫使其溶解後，添加DIPEA（31.2mL，178mmol）、庚烷（150mL）及晶種。確認結晶的析出後，添加庚烷（1L）。將漿體冷卻至外溫0℃後，濾取結晶，以乙酸乙酯／庚烷（2／7）的混合液進行清洗。在減壓下以外溫40℃使其乾燥，獲得為無色固體之化合物14A（31.3g，產率72％）。

LCMS m/z：243[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.37分鐘（分析條件B）

【0131】 （4）5-[(2-乙醯胺-3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲醯胺（化合物15A）的合成

[化33]



在反應容器中添加5-溴-2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲醯胺(化合物9A)(10.0g, 26.0mmol)、雙聯頻哪醇硼酸酯(7.3g, 28.6mmol)、乙酸鉀(7.6g, 77.9mmol)及2-MeTHF(150mL), 進行減壓脫氣, 以氮進行取代。添加(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II)甲磺酸鹽(440mg, 0.52mmol), 再進行減壓脫氣, 以氮進行取代。在氮氣氣體環境下, 將混合物加溫至外溫80℃, 攪拌6小時。將外溫冷卻至室溫, 添加碳酸鉀(10.8g, 77.9mmol), 進行減壓脫氣, 進行氮取代。添加(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II)甲磺酸鹽(1.1g, 1.3mmol), 再進行減壓脫氣, 進行氮取代後, 添加(2-乙醯胺-3-氟吡啶-4-基)甲基甲基碳酸酯(化合物14A)(12.6g, 51.9mmol)的2-MeTHF(150mL)溶液。在氮氣氣體環境下, 將混合物加溫至外溫70℃, 每20分鐘添加水(935 μL, 51.9mmol)共3次後, 攪拌20分鐘。再者, 滴下水(7.0mL), 攪拌2小時, 添加由N-乙醯基半胱胺酸(847mg, 5.2mmol)及水(150mL)所製備之溶液, 攪拌1小時。冷卻至外溫40℃後, 排出水層。將有機層以15%氯化鈉水溶液(150mL)進行清洗, 過濾不溶物, 進行減壓濃縮。對所得之濃縮殘渣添加MeCN(500mL), 加熱至外溫100℃, 使其溶解後, 冷卻至室溫。濾取結晶, 以MeCN(200mL)進行清洗, 在減壓下以外溫40℃使其乾燥而獲得化合物15A(8.34g, 產率68%)。

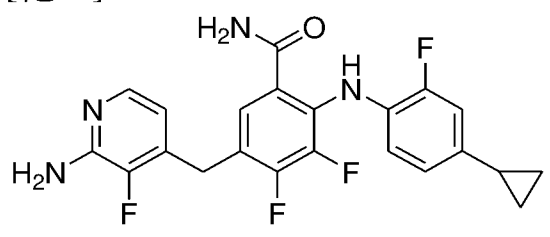
LCMS m/z: 471[M-H]⁻

HPLC保持時間: 0.74分鐘(分析條件B)

【0132】 (5) 5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-(4-環

丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲醯胺(化合物5A)的合成

[化34]



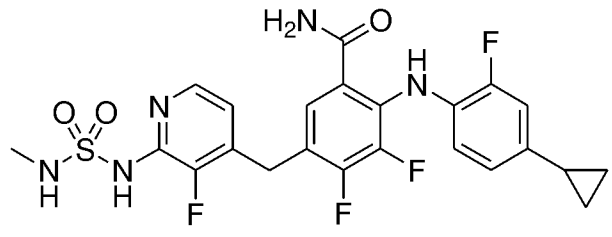
在已置入5-[(2-乙醯胺-3-氟吡啶-4-基) 甲基]-2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲醯胺(化合物15A)(100mg, 0.21mmol)之反應容器中添加MeOH(3mL)及5M鹽酸(0.42mL, 2.1mmol), 以外溫50℃攪拌6小時。將反應混合物冷卻至室溫, 添加2M氫氧化鈉水溶液(1.1mL, 2.1mmol)。對所得之漿體添加水(0.5mL), 濾取結晶。以MeOH/水(3/2)的混合液進行清洗, 在減壓下以外溫40℃使其乾燥, 獲得為無色固體之化合物5A(77.7mg, 產率85%)。

LCMS m/z: 431[M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.61分鐘(分析條件B)

【0133】 (6) 2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物1A)的合成

[化35]



使5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基) 甲基]-2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲醯胺(化合物5A)(100mg, 0.232mmol)溶解於無水DMA(1mL), 添加吡啶(56.4 μL, 0.697mmol)。冷卻至0℃後, 添加甲基胺磺醯氯(30.2 μL, 0.349mmol), 攪拌1小時。對反應混合物添加MeCN(0.6mL)、

水（0.3mL）及晶種（後述的製造例A-1-1所得者）（1mg），升溫至室溫，添加水（0.7mL）及MeCN（0.4mL），攪拌20小時。濾取析出物，以MeCN／水（1／1）的混合液進行清洗，獲得為無色固體之化合物1A（93.1mg，產率77％）。

LCMS m/z：524[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.13分鐘（分析條件E）

【0134】 （7） 2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺（化合物1A）的鈉鹽的製備

（i）樣品1b（FormI）的製備

對2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺（化合物1A）（3.03g）添加丙酮（10.6mL）及DMSO（1.51mL），在室溫使其溶解。在此溶液中添加20％乙氧鈉EtOH溶液（3.03mL）及化合物1A的鈉鹽的晶種（後述的樣品1c），在室溫攪拌1小時，接著添加EtOH（15.1mL），在室溫攪拌4小時。其後，再添加EtOH（15.1mL），在室溫攪拌4小時，獲得為粉末狀結晶之化合物1A的鈉鹽（2.74g）（樣品1b（FormI））。

【0135】 （ii）樣品1c的製備

對化合物1A（53.6mg）添加20％乙氧鈉EtOH溶液（0.054mL）及甲基異丁基酮（0.161mL），在室溫攪拌30分鐘，接著添加甲基異丁基酮（0.161mL），在60℃攪拌4日。其後，添加DMSO（0.054mL），在60℃攪拌5小時，獲得為粉末狀結晶之化合物1A的鈉鹽（25.6mg）（樣品1c）。

【0136】 （4-3）粉末X射線繞射測量

將樣品1a（FormI）利用下述條件供至粉末X射線繞射測量。

測量裝置：Empyrean（PANalytical製）

對陰極：Cu

管電壓：45kV

管電流：40mA

掃瞄方式：連續

步進寬度（step width）：0.0262606°

掃瞄軸：2 θ

每步進的採樣時間：5.100秒鐘

掃瞄範圍：3～25°

【0137】 將樣品1b（FormI）及樣品1c利用下述條件供至粉末X射線繞射測量。

測量裝置：SmartLab、D／Tex Ultra detector（Rigaku公司製）

對陰極：Cu

管電壓：45kV

管電流：200mA

採樣寬度：0.02°

【0138】 將粉末X射線繞射測量的結果揭示於圖1～3。圖1揭示樣品1a（FormI）的粉末X射線繞射圖案。圖2揭示樣品1b（FormI）的粉末X射線繞射圖案。圖3揭示樣品1c的粉末X射線繞射圖案。在圖1～3中，橫軸（X軸）表示繞射角2 θ （°），縱軸（Y軸）表示繞射強度。

【0139】 [參考例]

以下，針對特定的芳基醯胺衍生物，揭示參考例（製造例及試驗例）。以下的參考例所記載之芳基醯胺衍生物（化合物A-1、A-2、A-8、A-18、A-20、A-25、A-27、A-33、B-1、E-1、E-7、E-13、H-1、H-3、H-4、I-1、J-1、K-10、L-1、M-1、N-1、N-2及P-1）之中，化合物A

—1、A—2、A—8、A—18、A—20、A—25、A—27、A—33、B—1及I—1為前述的通式（1）的化合物（化合物A—1在本說明書中亦稱為化合物1A）。

【0140】 [製造例]

在以下的製造例中，NMR分析係使用BRUKER公司製AVANCE III HD400（400MHz）而進行。NMR數據係以ppm（百萬分率（parts per million））（ δ ）表示，參照來自樣品溶劑的氕鎖定訊號。

【0141】 質量光譜數據係使用島津製作所公司製附超高效液相層析法（Nexera UC）之單四重極質量分析計（LCMS—2020）或Waters公司製附Acquity超高效液相層析法（UPLC或UPLC I—Class）之單四重極質量分析計（SQD或SQD2）而得。

【0142】 高效液相層析法（HPLC）分析係使用下述表5所記載之分析條件的任一者而進行。

[表5—1]

表5

分析條件	裝置	管柱	管柱溫度	檢測波長 （PDA）
E	Nexera UC LCMS-2020	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 μ m	35℃	210-400 nm
H	Nexera UC LCMS-2020	XSelect CSH C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.5 μ m	35℃	210-400 nm
B	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 μ m	35℃	210-400 nm
I	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 μ m	35℃	210-400 nm
D	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 5 μ m	35℃	210-400 nm
F	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 μ m	35℃	210-400 nm
G	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 μ m	35℃	210-400 nm

[表5—2]

表5（接續）

分析條件	移動相	梯度		流速 (mL/分鐘)
		注入後的 時間（分鐘）	A/B	
E	A) 0.05% TFA/ MeCN B) 0.05% TFA/ H ₂ O	0-1.5 1.5-2.0	5/95 → 100/0 100/0	1
H	A) 0.1% FA/ MeCN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.75 1.75-2.00	5/95 → 100/0 100/0	1
B	A) 0.1% FA/ MeCN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1
I	A) 0.1% FA/ MeCN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	40/60 → 100/0 100/0	1
D	A) MeOH B) 10 mM AA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	0.9
F	A) 0.05% TFA/ MeCN B) 0.05% TFA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1
G	A) 0.05% FA/ MeCN B) 0.05% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1

【0143】 微波反應係使用Biotage公司製Initiator而實施。又，微波反應中係使用壓蓋反應瓶（snap cap reaction vial）。

【0144】 市售的試劑係不進一步精製而使用。

全部的非水性反應係在無水溶劑中實施。

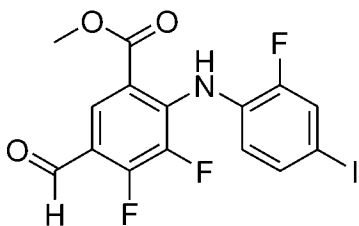
減壓濃縮或溶劑餾除係使用旋轉蒸發器而進行。

【0145】 在以下的製造例中，所謂「化合物A－1的製造例」意指製造例A－1－1，所謂「化合物a9的製造例」意指製造例a9－1。

【0146】 化合物a1：

3,4－二氟－2－（2－氟－4－碘苯胺基）－5－甲醯基苯甲酸甲酯

[化36]



將3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-5-甲醯基苯甲酸(5.50g, 13.1mmol)的甲苯(44mL)及MeOH(11mL)混合懸浮液冷卻至0℃, 添加10%二偶氮甲基三甲基矽烷己烷溶液(21.8mL, 13.1mmol), 在室溫攪拌64小時。對反應混合物添加乙酸(0.748mL), 進行減壓濃縮。將所得之殘渣以研製(己烷/乙酸乙酯)進行精製, 獲得為無色固體之標題化合物(5.01g, 88%)。

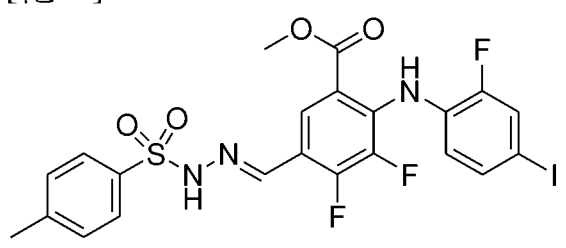
LCMS m/z: 436[M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.00分鐘(分析條件I)

【0147】 化合物a2:

3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯胺基)-5-[(E)-[(4-甲基苯基)磺醯基亞肼基]甲基]苯甲酸甲酯

[化37]



在3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基苯甲酸甲酯(化合物a1, 5.00g, 11.5mmol)的EtOH(100mL)懸浮液中添加4-甲基苯磺醯基肼(2.14g, 11.5mmol), 在室溫攪拌3小時。將反應混合物進行減壓濃縮後, 添加己烷(150mL)。冷卻至0℃, 過濾後, 以己烷(30mL)進行清洗, 獲得為固體之標題化合物(7.05g, quant.)。

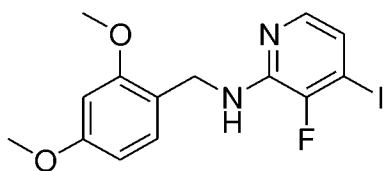
LCMS m/z: 604[M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.06分鐘(分析條件I)

【0148】 化合物a3:

N-(2,4-二甲氧基苄基)-3-氟-4-碘吡啶-2-胺

[化38]



在2,3-二氟-4-碘吡啶（2.09g，8.67mmol）的NMP（32mL）溶液中添加三乙胺（3.63mL，26.0mmol）及1-（2,4-二甲氧基苄基）甲烷胺（3.26mL，21.7mmol），在100℃攪拌1.5小時。對反應混合物添加水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以13%食鹽水進行清洗，以無水硫酸鈉使其乾燥，濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法（己烷／乙酸乙酯）進行精製，獲得為油狀物質之標題化合物（3.20g，95%）。

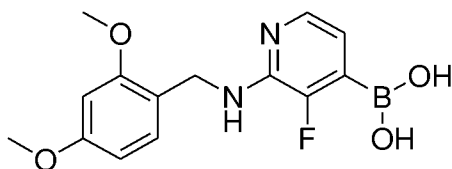
LCMS m/z : 389[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.94分鐘（分析條件B）

【0149】 化合物a4：

[2-[(2,4-二甲氧基苄基)甲基胺基]-3-氟吡啶-4-基]硼酸

[化39]



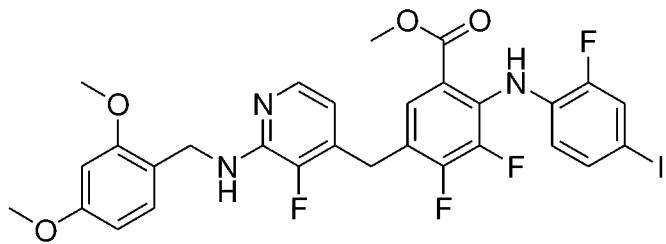
將N-（2,4-二甲氧基苄基）-3-氟-4-碘吡啶-2-胺（化合物a3，2.70g，6.96mmol）、[1,1-雙（二苯基膦基）二茂鐵]二氯鈹（II）二氯甲烷加成物（568mg，0.696mmol）、乙酸鉀（2.05g，20.9mmol）及雙聯頻哪醇硼酸酯（2.65g，10.4mmol）的1,4-二噁烷溶液（27mL），在氮氣氣體環境下，以90℃攪拌5小時，接著以110℃攪拌19小時。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液／0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為油狀物質之標題化合物（2.07g，97%）。

LCMS m/z : 307[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.44分鐘（分析條件B）

【0150】 化合物a5：

5-[[2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-3-氟吡啶-4-基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯
[化40]



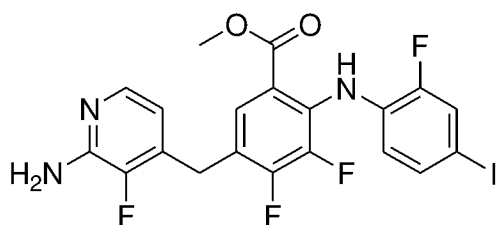
將3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[(E)-[(4-甲基苯基)磺醯基亞肼基]甲基]苯甲酸甲酯（化合物a2，1.30g，2.16mmol）、[2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-3-氟吡啶-4-基]硼酸（化合物a4，1.98g，6.46mmol）及碳酸鉀（357mg，2.59mmol）的1,4-二噁烷懸浮液（59mL），在氮氣氣體環境下，以100℃攪拌2.5小時，接著以110℃攪拌3小時。對反應混合物添加乙酸乙酯，以水及13%食鹽水進行清洗。以無水硫酸鈉使有機層乾燥，濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法（己烷／乙酸乙酯）進行精製，獲得為泡狀物質之標題化合物（524mg，36%）。

LCMS m/z：682[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.03分鐘（分析條件I）

【0151】 化合物a6：

5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯
[化41]



將5-[[2-[(2,4-二甲氧基苯基) 甲基胺基]-3-氟吡啶-4-基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基) 苯甲酸甲酯 (化合物a5, 523mg, 0.768mmol) 的DCM溶液 (16mL) 冷卻至0℃, 添加三氟乙酸 (15.7mL), 在室溫攪拌1小時。將反應混合物進行減壓濃縮, 將所得之殘渣以逆相管柱層析法 (0.05%三氟乙酸水溶液/0.05%三氟乙酸乙腈溶液) 進行精製, 獲得為油狀物質之標題化合物 (321mg, 79%)。

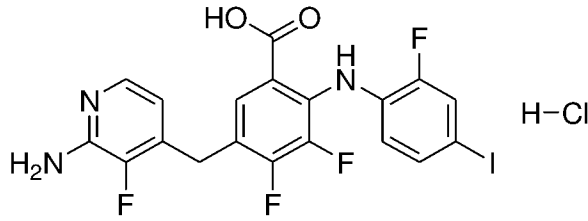
LCMS m/z : 532[M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.55分鐘 (分析條件I)

【0152】 化合物a7:

5-((2-胺基-3-氟吡啶-4-基) 甲基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基) 胺基) 苯甲酸鹽酸鹽

[化42]



將5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基) 甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基) 苯甲酸甲酯 (化合物a6, 4.00g, 7.53mmol) 的THF (64mL) 及水 (32mL) 混合溶液冷卻至0℃, 添加氫氧化鋰一水合物 (948mg, 22.6mmol), 在室溫攪拌3.5小時。冷卻至0℃後, 對反應混合物添加5M鹽酸 (15.1mL), 進行減壓濃縮。將所得之殘渣以水及TBME進行清洗, 獲得為紫色固體之標題化合物 (4.20g, quant.)。

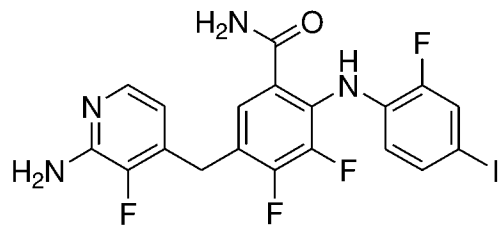
LCMS m/z : 518[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.68分鐘（分析條件B）

【0153】 化合物a8：

5-（（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基）-3,4-二氟-2-（（2-氟-4-碘苯基）胺基）苯甲醯胺

[化43]



將5-（（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基）-3,4-二氟-2-（（2-氟-4-碘苯基）胺基）苯甲酸鹽酸鹽（化合物a7，200mg，0.361mmol）的無水DMF溶液（3.6mL）冷卻至0℃，添加HOObt（67.8mg，0.415mmol）及EDC·HCl（80.0mg，0.415mmol），在室溫攪拌1.5小時。再添加HOObt（8.8mg，0.054mmol）及EDC·HCl（10.4mg，0.054mmol），在室溫攪拌1小時後，在0℃添加7M氨MeOH溶液（0.103mL，0.722mmol）及DIPEA（0.189mL，1.08mmol），在室溫攪拌30分鐘。對反應混合物以1：1添加水及飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。以無水硫酸鈉使有機層乾燥，濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮。使所得之殘渣溶解於乙酸乙酯（1mL），添加己烷（10mL）。濾取所得之固體，以己烷進行清洗，獲得為無色固體之標題化合物（162mg，87%）。

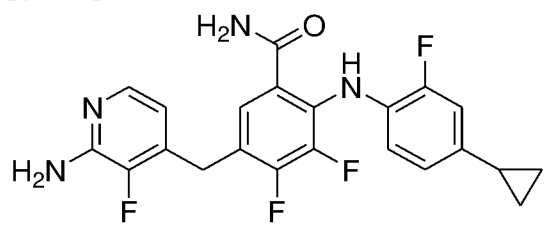
LCMS m/z : 517[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.64分鐘（分析條件B）

【0154】 化合物a9：

5-（（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基）-2-（（4-環丙基-2-氟苯基）胺基）-3,4-二氟苯甲醯胺

[化44]



製造例a9-1：

在5-((2-氨基-3-氟吡啶-4-基)甲基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(化合物a8, 100mg, 0.194mmol)的無水THF溶液(1.9mL)中添加肆(三苯基磷)鈰(0)(11.2mg, 9.68 μmol)及0.5M環丙基溴化鋅(1.94mL, 0.969mmol), 在氮氣氣體環境下, 在室溫攪拌2.5小時。對反應混合物添加乙酸乙酯(5mL), 進行矽藻土過濾後, 以乙酸乙酯(3mL)進行清洗。將過濾液以水及飽和食鹽水進行清洗, 以無水硫酸鈉使有機層乾燥, 濾除乾燥劑後, 進行減壓濃縮。對所得之殘渣添加二氯甲烷/己烷(1/10, 11mL), 濾取固體, 以己烷(3mL)進行清洗, 獲得為無色固體之化合物a9(63.4mg, 76%)。

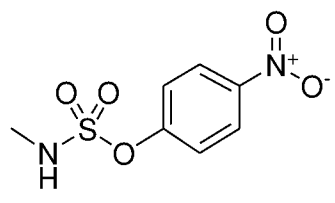
LCMS m/z: 431[M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.61分鐘(分析條件B)

【0155】 化合物r1：

甲基胺磺酸 4-硝基苯酯

[化45]



將4-硝基酚(5.00g, 35.9mmol)及三乙胺(11.3mL, 81.0mmol)的二氯甲烷溶液(60mL)冷卻至-78℃, 添加甲基胺磺醯氯(5.82g, 44.9mmol)的二

氯甲烷溶液（15mL），在-78℃攪拌1.5小時。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以矽膠管柱層析法（己烷／乙酸乙酯）及逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液／0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為無色固體之標題化合物（5.51g，66%）。

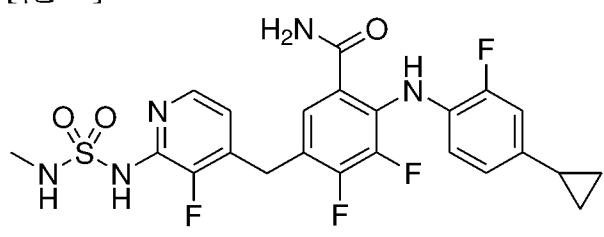
HPLC保持時間：0.63分鐘（分析條件B）

¹H-NMR（400MHz，CDCl₃）δ：8.31（2H，m），7.46（2H，m），4.68（1H，m），3.00（3H，d，J=5.4Hz）。

【0156】 化合物A-1：

2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺

[化46]



製造例A-1-1：

使5-（（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基）-2-（（4-環丙基-2-氟苯基）胺基）-3,4-二氟苯甲醯胺（化合物a9，2.47g，5.74mmol）溶解於無水DMF（28.7mL），添加吡啶（2.78mL，34.4mmol）及甲基胺磺酸 4-硝基苯酯（化合物r1，4.00g，17.2mmol），在40℃攪拌2.5小時。將反應混合物冷卻至室溫為止，添加水（24.7mL）。添加乙腈（3mL）及水（19.8mL），攪拌10分鐘後，濾取固體。將所得之固體以水／乙腈（1／1，49.4mL）進行清洗，獲得為無色固體之化合物A-1（2.56g，85%）。

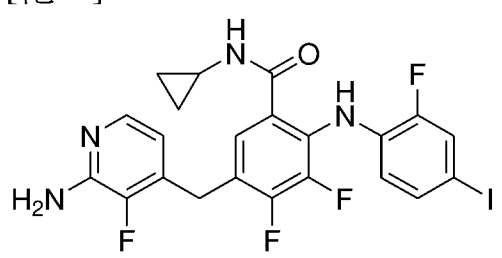
LCMS m/z：524[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.13分鐘（分析條件E）

【0157】 化合物a10：

5-((2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基)-N-環丙基-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)苯甲醯胺

[化47]



使5-((2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)苯甲酸鹽酸鹽(化合物a7, 100mg, 0.193mmol)溶解於無水DMF(1mL), 在室溫添加HOObt(63.1mg, 0.387mmol)及EDC·HCl(74.1mg, 0.387mmol)。在室溫攪拌3小時後, 添加胺基環丙烷(33.1mg, 0.580mmol)及DIPEA(0.101mL, 0.580mmol), 在室溫攪拌1小時。將反應混合物以逆相管柱層析法(0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液)進行精製, 獲得為褐色固體之標題化合物(103mg, 96%)。

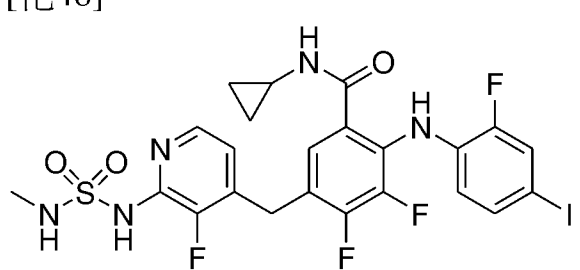
LCMS m/z: 557[M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.73分鐘(分析條件B)

【0158】 化合物A-2：

N-環丙基-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺

[化48]



以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-((2-氨基-3-氟吡啶-4-基)甲基)-N-環丙基-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)苯甲醯胺(化合物a10)合成標題化合物。

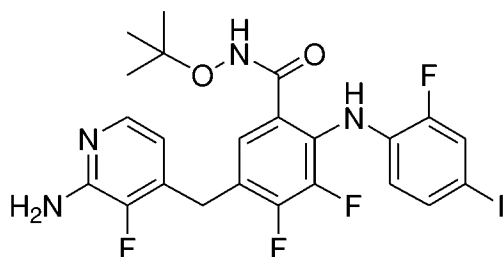
LCMS m/z : 650[M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.65分鐘(分析條件H)

【0159】 化合物a12:

5-((2-氨基-3-氟吡啶-4-基)甲基)-N-(tert-丁氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)苯甲醯胺

[化49]



使5-[(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸鹽酸鹽(化合物a7, 100mg, 0.181mmol)溶解於無水DMF(0.9mL), 添加HOObt(58.9mg, 0.361mmol)及EDC·HCl(69.2mg, 0.361mmol), 在室溫攪拌3.5小時。其後, 添加tert-丁氧基胺鹽酸鹽(68.1mg, 0.542mmol)及DIPEA(0.95mL, 0.542mmol), 在室溫攪拌1.5小時。將反應混合物以逆相管柱層析法(0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液)進行精製, 獲得為無色固體之標題化合物(89mg, 84%)。

LCMS m/z : 589[M+H]⁺

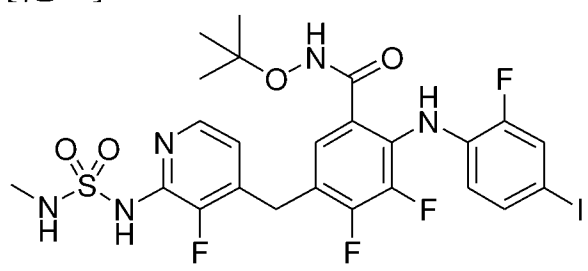
HPLC保持時間: 0.77分鐘(分析條件B)

【0160】 化合物A-8:

3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基

胺基)吡啶-4-基]甲基)-N-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基]苯甲醯胺

[化50]



以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-((2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基)-N-(tert-丁氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基)胺基)苯甲醯胺(化合物a12)合成標題化合物。

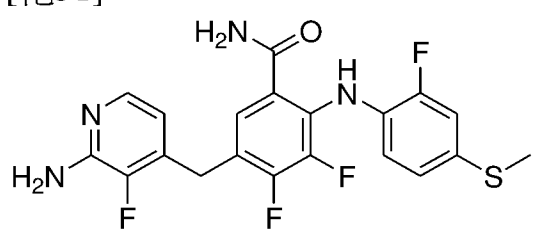
LCMS m/z: 682[M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.69分鐘(分析條件H)

【0161】 化合物a16:

5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-甲基氫硫基苯胺基)苯甲醯胺

[化51]



使5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物a8, 30.0mg, 0.058mmol)溶解於無水1,4-二噁烷(0.3mL), 添加甲硫醇鈉(12.2mg, 0.174mmol)、DIPEA(30.4mL, 0.174mmol)及[(4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基吡啶)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈰(II)甲磺酸鹽(11.2mg, 0.012mmol), 在氮氣氣體環境下, 在室溫攪拌30分鐘。將反應混合物以逆相管柱層析法(0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液)進行精製, 獲得為無色固體之標題化合物(15mg, 59%)。

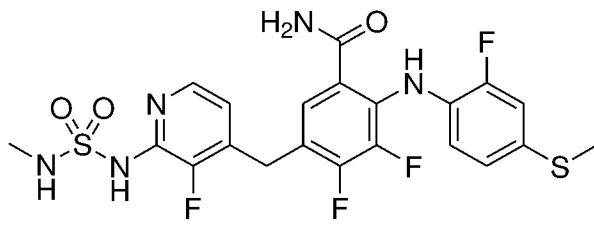
LCMS m/z : 437[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.60分鐘（分析條件B）

【0162】 化合物A-18：

3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺基胺基)吡啶-4-基]甲基]-2-(2-氟-4-甲基氫硫基苯胺基)苯甲醯胺

[化52]



以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-甲基氫硫基苯胺基)苯甲醯胺（化合物a16）合成標題化合物。

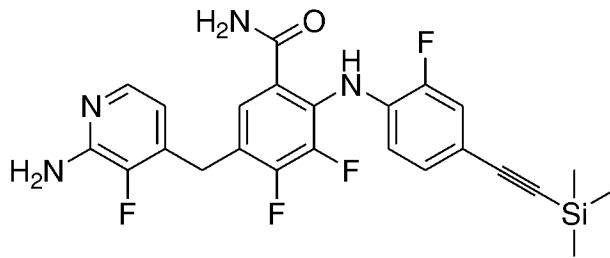
LCMS m/z : 530[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.09分鐘（分析條件E）

【0163】 化合物a18：

5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-[2-氟-4-(2-三甲基矽基乙炔基)苯胺基]苯甲醯胺

[化53]



在5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺（化合物a8，2.67g，5.17mmol）的無水THF溶液（26mL）中，添加三乙胺（31.7mL，228mmol）、三甲基矽基乙炔（1.43mL，10.3mmol）、

雙（三苯基膦）二氯化鈀（II）（363mg，0.517mmol）及碘化銅（I）（296mg，1.55mmol），在室溫攪拌3小時。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液／0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為無色固體之標題化合物（2.57g，83%）。

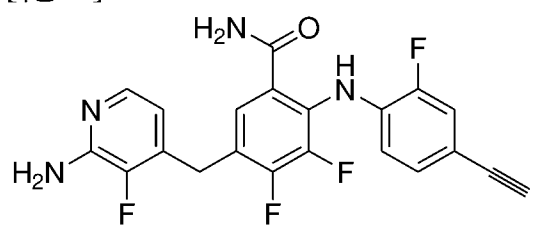
LCMS m/z：487[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.84分鐘（分析條件G）

【0164】 化合物a19：

5-[(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲醯胺

[化54]



在5-[(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-[2-氟-4-(2-三甲基矽基乙炔基)苯胺基]苯甲醯胺（化合物a18，20.0mg，0.041mmol）的MeOH溶液（0.411mL）中添加碳酸鉀（17.0mg，0.123mmol），在室溫攪拌1.5小時。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液／0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為無色固體之標題化合物（14mg，82%）。

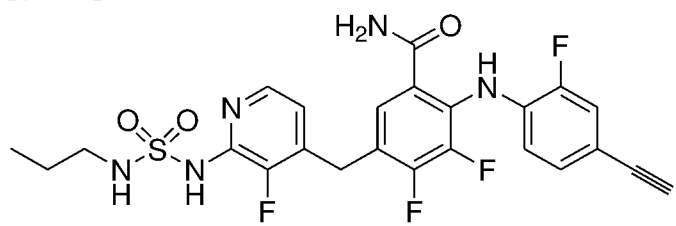
LCMS m/z：415[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.60分鐘（分析條件G）

【0165】 化合物A-20：

2-(4-乙炔基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺

[化55]



以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-[(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲醯胺(化合物a19)及對應之胺磺酸 4-硝基苯酯合成標題化合物。

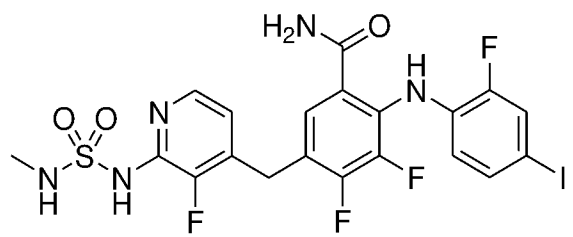
LCMS m/z : 536[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.18分鐘(分析條件E)

【0166】 化合物A-25：

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺

[化56]



使5-[(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物a8，10.0mg，0.019mmol)溶解於無水DMA(0.1mL)，在0℃添加吡啶(2.3 μL，0.029mmol)及甲基胺磺醯氯(2.5 μL，0.029mmol)，在室溫攪拌1小時。將反應混合物以逆相管柱層析法(0.1%甲酸水溶液／0.1%甲酸乙腈溶液)進行精製，獲得為無色固體之標題化合物(10.2mg，86%)。

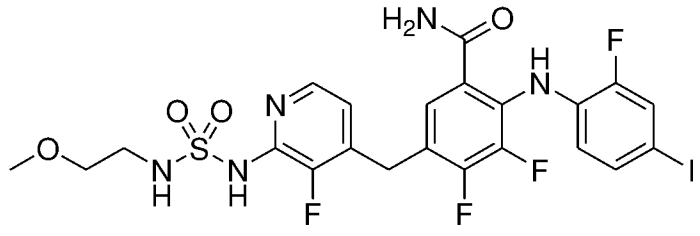
LCMS m/z : 610[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.15分鐘(分析條件E)

【0167】 化合物A-33：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-[[3-氟-2-（2-甲氧基乙基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺

[化57]



以與化合物A-25的製造例同樣的條件，由5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物a8）及對應之胺磺醯氯合成標題化合物。

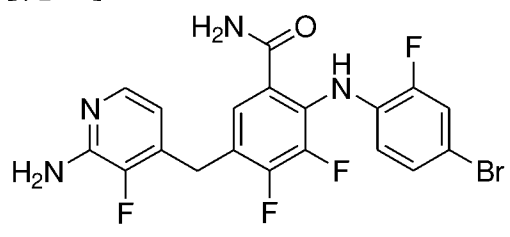
LCMS m/z：654[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.17分鐘（分析條件E）

【0168】 化合物a21：

5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-（4-溴-2-氟苯胺基）-3,4-二氟苯甲醯胺

[化58]



使5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物a8，60.0mg，0.116mmol）溶解於無水DMF（1.2mL），添加溴化銅（I）（83.0mg，0.581mmol），在100℃攪拌24小時。將反應混合物以製備級HPLC（TSK-gel ODS 80TS 5 μm，20x250mm column（TOSOH），0.1%甲酸水溶液／0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為固體之

標題化合物（35.6mg）。

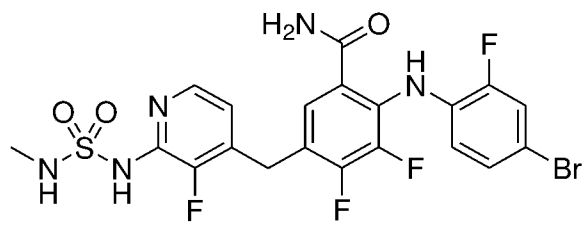
LCMS m/z：469[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.61分鐘（分析條件B）

【0169】 化合物A-27：

2-（4-溴-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基）吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺

[化59]



以與化合物A-25的製造例同樣的條件，由5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-（4-溴-2-氟苯胺基）-3,4-二氟苯甲醯胺（化合物a21）合成標題化合物。

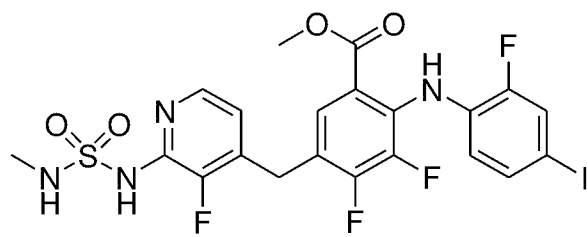
LCMS m/z：562[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.13分鐘（分析條件E）

【0170】 化合物b1：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基）吡啶-4-基]甲基]苯甲酸甲酯

[化60]



以與化合物A-25的製造例同樣的條件，由5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸甲酯（化合物a6）

合成標題化合物。但是，使用無水NMP以取代無水DMA。

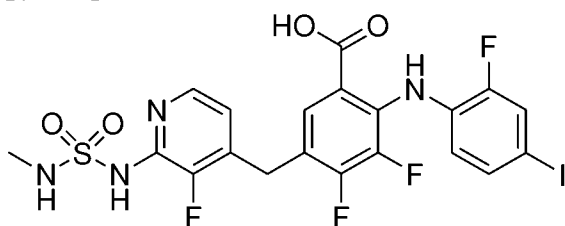
LCMS m/z : 436[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.00分鐘（分析條件I）

【0171】 化合物b2：

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲酸

[化61]



將3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲酸甲酯（化合物b1，158mg，0.253mmol）的THF（4.8mL）及水（2.4mL）混合溶液冷卻至0℃，添加氫氧化鋰一水合物（60.6mg，2.53mmol），在室溫攪拌2小時。對反應混合物添加2M鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水進行清洗，以無水硫酸鈉使其乾燥。濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮，獲得為泡狀物質之標題化合物（161mg）。

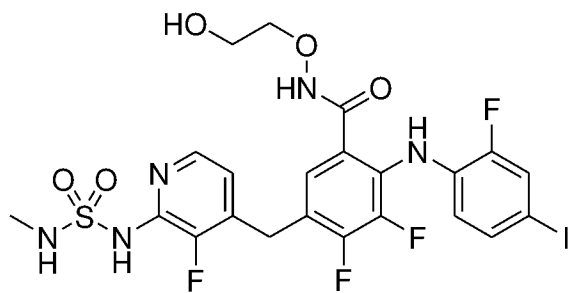
LCMS m/z : 611[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.67分鐘（分析條件I）

【0172】 化合物B-1：

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺基)吡啶-4-基]甲基]-N-(2-羥基乙氧基)苯甲酰胺

[化62]



以與化合物a8的製造例同樣的條件，由3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]苯甲酸（化合物b2）及對應之胺合成標題化合物。

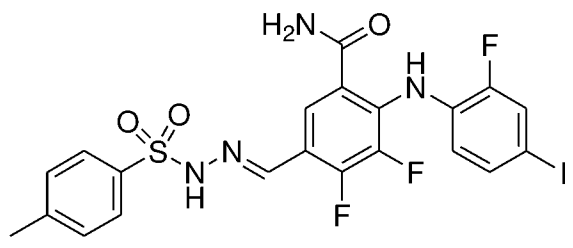
LCMS m/z : 670[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.07分鐘（分析條件E）

【0173】 化合物c1：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-[(E)-[(4-甲基苯基)磺醯基亞肼基]甲基]苯甲醯胺

[化63]



在3,4-二氟-2-（（2-氟-4-碘苯基）胺基）-5-甲醯基苯甲酸（5.00g，11.9mmol）的無水DMF溶液（59mL）中添加4-甲基苯磺醯基醯肼（2.21g，11.9mmol），在室溫攪拌30分鐘。接著，添加HOObt（1.94g，11.9mmol）及EDC·HCl（2.28g，11.9mmol），在室溫攪拌1.5小時。對反應混合物添加7M氨MeOH溶液（3.39mL，23.8mmol），在室溫攪拌30分鐘後，濾除固體，以DMF（30mL）進行清洗。在過濾液中添加乙腈（90mL）及0.1M鹽酸（90mL），將所得之固體以乙腈／水的混合液進行清洗，獲得為無色固體之標題化合物（6.27g，90%）。

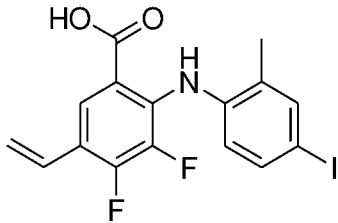
LCMS m/z : 589[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.90分鐘（分析條件B）

【0174】 化合物c5：

5-乙基基-3,4-二氟-2-(4-碘-2-甲基苯胺基) 苯甲酸

[化64]



將4-碘-2-甲基苯胺（636mg，2.73mmol）的無水THF溶液（1.8ml）冷卻至-78℃，耗費1小時添加1.3M雙(三甲矽)醯胺化鋰THF溶液（5.08mL，6.60mmol），攪拌1小時。接著，添加2,3,4-三氟-5-乙基基苯甲酸（460mg，2.28mmol）的無水THF溶液（3.9mL），在0℃攪拌2小時。對反應混合物添加水及2M鹽酸，以乙酸乙酯萃取2次。將有機層以飽和食鹽水進行清洗，以無水硫酸鈉使其乾燥，濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以DCM進行懸浮清洗，獲得為褐色固體之標題化合物（631mg，67%）。

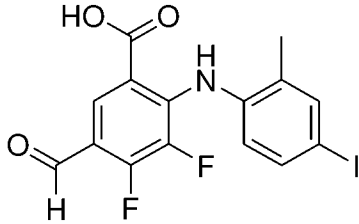
LCMS m/z：416[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.99分鐘（分析條件D）

【0175】 化合物c6：

3,4-二氟-5-甲醯基-2-(4-碘-2-甲基苯胺基) 苯甲酸

[化65]



在5-乙基基-3,4-二氟-2-(4-碘-2-甲基苯胺基) 苯甲酸（化合物c5，626mg，1.51mmol）的無水THF溶液（6.3mL）中添加1M碳酸氫鈉水溶液

(3.02mL, 3.02mmol)、過碘酸鈉(1.29g, 6.03mmol)及氧化鐵(VIII)，微膠囊化(38.3mg, 0.015mmol)，在室溫攪拌6小時。對反應混合物添加乙酸乙酯，以1M鹽酸及0.2M硫代硫酸鈉水溶液進行清洗。以無水硫酸鈉使有機層乾燥，濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以乙酸乙酯/己烷(1/25, 42mL)進行懸浮清洗，濾取固體。將所得之固體以己烷進行清洗，獲得為無色固體之標題化合物(558mg, 89%)。

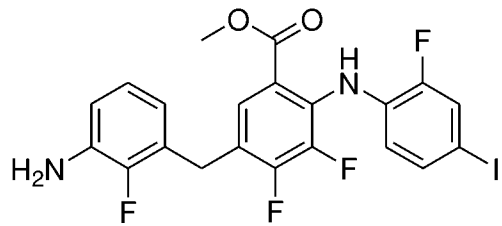
LCMS m/z: 418[M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.86分鐘(分析條件B)

【0176】 化合物d1:

5-[(3-胺基-2-氟苯基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯

[化66]



以與化合物a5的製造例同樣的條件，由3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[(E)-[(4-甲基苯基)磺醯基亞肼基]甲基]苯甲酸甲酯(化合物a2)合成標題化合物。但是，使用(3-胺基-2-氟苯基)硼酸鹽酸鹽以取代[2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-3-氟吡啶-4-基]硼酸(化合物a4)。

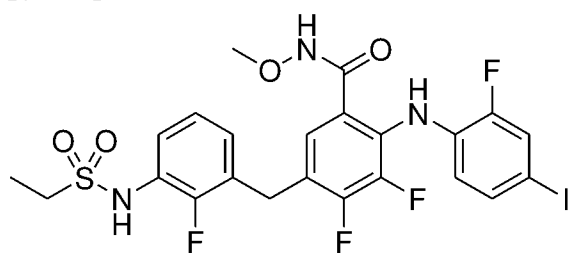
LCMS m/z: 531[M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.96分鐘(分析條件I)

【0177】 化合物E-1:

5-[[3-(乙基磺醯基胺基)-2-氟苯基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-甲氧基苯甲醯胺

[化67]



以與化合物A-25、化合物b2及化合物a12的製造例同樣的條件，由5-[(3-胺基-2-氟苯基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯(化合物d1)及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。又，使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert-丁氧基胺鹽酸鹽。

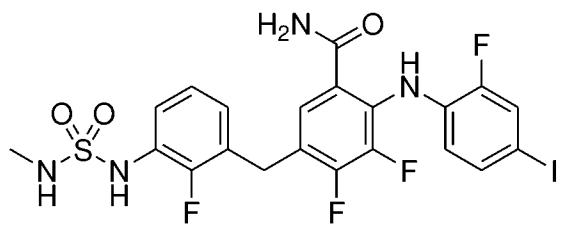
LCMS m/z : 638[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.68分鐘(分析條件H)

【0178】 化合物E-7：

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[2-氟-3-(甲基胺磺醯基)苯基]甲基]苯甲醯胺

[化68]



以與化合物A-25、化合物b2及化合物a12的製造例同樣的條件，由5-[(3-胺基-2-氟苯基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯(化合物d1)合成標題化合物。但是，在磺胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。又，使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert-丁氧基胺鹽酸鹽。

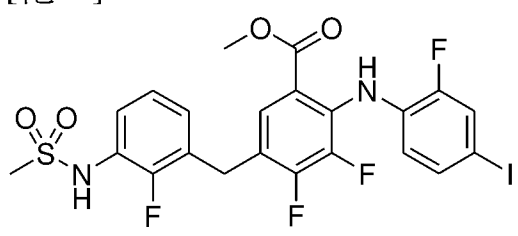
LCMS m/z : 609[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.23分鐘(分析條件E)

【0179】 化合物e20：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-[[2-氟-3-（甲磺酰胺）
苯基]甲基]苯甲酸甲酯

[化69]



以與化合物A-25的製造例同樣的條件，由5-[(3-胺基-2-氟苯基)甲
基]-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸甲酯（化合物d1）及對應
之磺酰胺合成標題化合物。但是，使用吡啶作為溶劑。

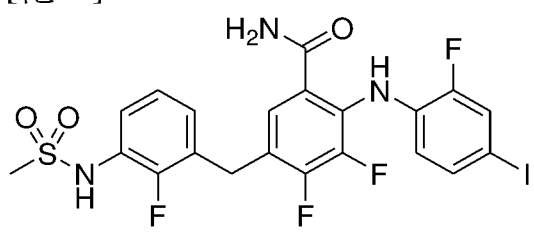
LCMS m/z：609[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.01分鐘（分析條件B）

【0180】 化合物E-13：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-[[2-氟-3-（甲磺酰胺）
苯基]甲基]苯甲酰胺

[化70]



在3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-[[2-氟-3-（甲磺酰胺）
苯基]甲基]苯甲酸甲酯（化合物e20，23.0mg，0.038mmol）的THF（0.7mL）及
水（0.3mL）混合溶液中添加氫氧化鋰一水合物（7.9mg，0.19mmol），在室溫
攪拌2小時。將反應混合物進行減壓濃縮，添加1M鹽酸（0.76mL），再進行減
壓濃縮。在所得之混合物的無水DMF溶液（0.3mL）中添加HOObt（9.3mg，

0.057mmol) 及EDC·HCl (10.9mg, 0.057mmol), 在室溫攪拌3小時。接著, 在0°C添加7M氨MeOH溶液 (22 μL, 0.15mmol), 並攪拌30分鐘。對反應混合物添加10%三氟乙酸水溶液 (1mL), 以逆相管柱層析法 (0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液) 進行精製, 獲得為無色固體之標題化合物 (19.7mg, 97%)。

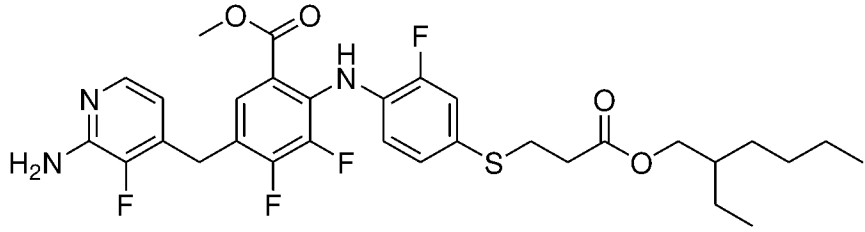
LCMS m/z: 594[M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.61分鐘 (分析條件H)

【0181】 化合物h1:

5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-[4-[3-(2-乙基六氧基)-3-側氧基丙基]氫硫基-2-氟苯胺基]-3,4-二氟苯甲酸甲酯

[化71]



將5-((2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)苯甲酸甲酯 (化合物a6, 500mg, 0.941mmol)、3-巰基丙酸2-乙基己酯 (226mg, 1.04mmol)、Xantphos (109mg, 0.188mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈣(0) (86mg, 0.094mmol) 及DIPEA (0.492mL, 2.82mmol) 的1,4-二噁烷懸浮液 (17mL) 在110°C攪拌1小時。對反應混合物添加乙腈, 進行矽藻土過濾, 將過濾液進行減壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法 (0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液) 進行精製, 獲得為黃色黏性油狀物質之標題化合物 (584mg, quant.)。

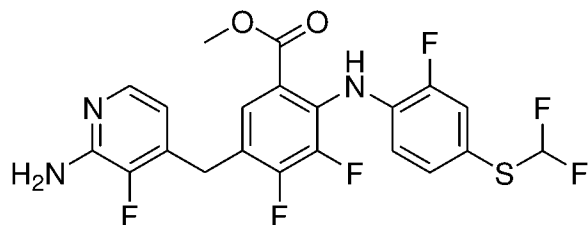
LCMS m/z: 622[M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.14分鐘 (分析條件G)

【0182】 化合物h2:

5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基) 甲基]-2-[4- (二氟甲基氫硫基)
-2-氟苯胺基]-3,4-二氟苯甲酸甲酯

[化72]



將5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基) 甲基]-2-[4-[3- (2-乙基六氧基)-3-側氧基丙基]氫硫基-2-氟苯胺基]-3,4-二氟苯甲酸甲酯 (化合物 h1, 584mg, 0.939mmol) 的甲醇溶液 (9mL) 冷卻至0℃, 添加25%甲醇鈉甲醇溶液 (1.29mL, 5.64mmol), 在室溫攪拌3小時。接著, 在0℃添加 (溴二氟甲基) 膦酸二乙酯 (1.00g, 3.76mmol), 在室溫攪拌10分鐘。將反應混合物冷卻至0℃, 添加25%甲醇鈉甲醇溶液 (1.29mL, 5.64mmol) 及 (溴二氟甲基) 膦酸二乙酯 (1.51g, 5.64mmol), 在室溫攪拌20分鐘。將反應混合物冷卻至0℃, 添加甲酸 (0.213mL, 5.64mmol), 進行減壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法 (0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液) 進行精製, 獲得為無色固體之標題化合物 (195mg, 43%)。

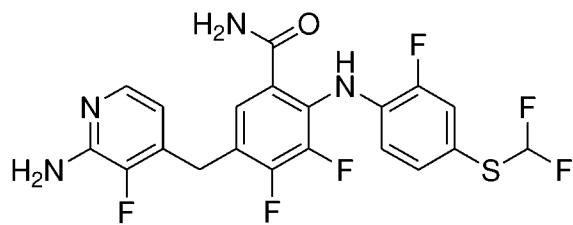
LCMS m/z: 488[M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.81分鐘 (分析條件G)

【0183】 化合物h3:

5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基) 甲基]-2-[4- (二氟甲基氫硫基)
-2-氟苯胺基]-3,4-二氟苯甲醯胺

[化73]



使用微波反應裝置，在封管中，將5-[（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基]-2-[4-（二氟甲基氫硫基）-2-氟苯胺基]-3,4-二氟苯甲酸甲酯（化合物h2，60.0mg，0.123mmol）及7M氨MeOH溶液（1.80mL，12.6mmol）的混合物在85℃攪拌6小時。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.05%三氟乙酸水溶液／0.05%三氟乙酸乙腈溶液）進行精製，獲得為黃色油狀物質之標題化合物（53.2g，91%）。

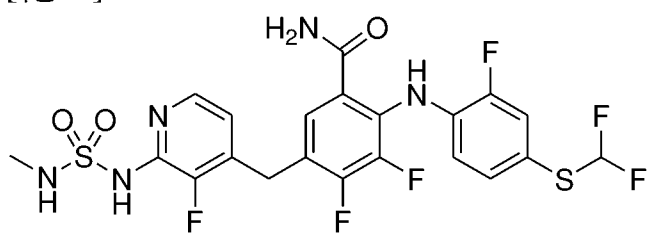
LCMS m/z：473[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.63分鐘（分析條件B）

【0184】 化合物H-1：

2-[4-（二氟甲基氫硫基）-2-氟苯胺基]-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺

[化74]



以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-[（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基]-2-[4-（二氟甲基氫硫基）-2-氟苯胺基]-3,4-二氟苯甲醯胺（化合物h3）合成標題化合物。

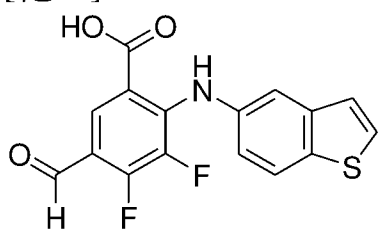
LCMS m/z：566[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.49分鐘（分析條件H）

【0185】 化合物h4：

2- (1- 苯并噻吩- 5- 基胺基) - 3,4- 二氟- 5- 甲醯基苯甲酸

[化75]



將2,2,6,6-四甲基哌啶（2.53g，17.9mmol）的無水THF溶液（30mL）冷卻至-78℃，在氮氣氣體環境下，添加1.6M n-丁基鋰己烷溶液（11.2mL，17.9mmol），攪拌5分鐘。在-78℃將反應混合物添加至2,3,4-三氟苯甲酸（1.50g，8.52mmol）的THF溶液（9.0mL），攪拌10分鐘，接著添加無水DMF（0.759mL，9.80mmol），在0℃攪拌2小時。在別的燒瓶中，將苯并[b]噻吩酮-5-胺（1.65g，11.1mmol）的THF溶液（30mL）冷卻至-78℃，添加1.3M雙(三甲矽)醯胺化鋰THF溶液（15.1mL，19.6mmol）及先前的反應混合物，在室溫攪拌24小時。對反應混合物添加2M鹽酸，攪拌24小時後，添加水及2M鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水進行清洗，以無水硫酸鈉使其乾燥，濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液／0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為灰色固體之標題化合物（609mg，21%）。

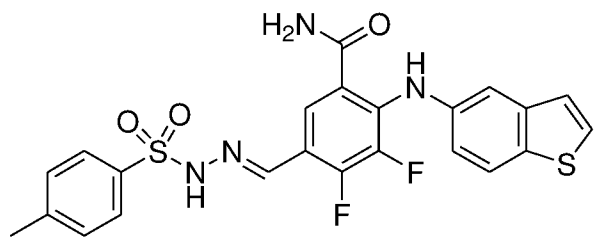
LCMS m/z：334[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.80分鐘（分析條件B）

【0186】 化合物h5：

2- (1- 苯并噻吩- 5- 基胺基) - 3,4- 二氟- 5- [(E)-[(4- 甲基苯基) 磺醯基亞胼基]甲基]苯甲醯胺

[化76]



在2-（1-苯并噻吩-5-基胺基）-3,4-二氟-5-甲醯基苯甲酸（化合物h4，608mg，1.82mmol）的無水DMF懸浮液（9.1mL）中添加HOObt（595mg，3.65mmol）及EDC·HCl（699mg，3.65mmol），在室溫攪拌1.5小時。接著，在0℃添加7M氨MeOH溶液（0.912mL，6.38mmol），攪拌30分鐘，再者，在0℃添加4-甲基苯磺醯基醯肼（340mg，1.82mmol），在室溫攪拌16小時。將反應混合物進行過濾後，在過濾液中添加乙腈（14mL）及0.1M鹽酸（100mL）。將固體進行過濾後，以水進行清洗，獲得為淡褐色固體之標題化合物（412mg，45%）。

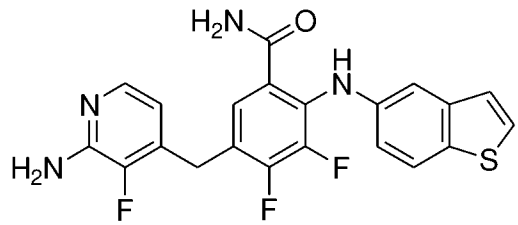
LCMS m/z：501[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.83分鐘（分析條件B）

【0187】 化合物h7：

5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-(1-苯并噻吩-5-基胺基)-3,4-二氟苯甲醯胺

[化77]



以與化合物a5及化合物a6的製造例同樣的條件，由2-（1-苯并噻吩-5-基胺基）-3,4-二氟-5-[(E)-[(4-甲基苯基)磺醯基亞肼基]甲基]苯甲醯胺（化合物h5）合成標題化合物。

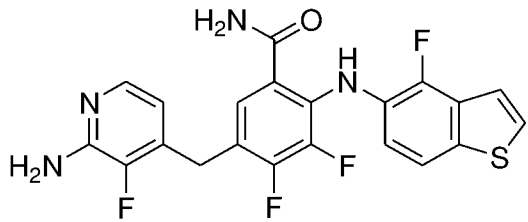
LCMS m/z：429[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.57分鐘（分析條件B）

【0188】 化合物h8：

5-[(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-[(4-氟-1-苯并噻吩-5-基)氨基]苯甲醯胺

[化78]



將5-[(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-(1-苯并噻吩-5-基氨基)-3,4-二氟苯甲醯胺（化合物h7，22mg，0.051mmol）的無水乙腈溶液（0.3mL）冷卻至0℃，添加N-氟-N'-（氯甲基）三乙烯二胺雙（四氟硼酸酯）（9.5mg，0.027mmol），攪拌2.5小時。接著，再添加N-氟-N'-（氯甲基）三乙烯二胺雙（四氟硼酸酯）（8.0mg，0.023mmol），攪拌1小時。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.05%三氟乙酸水溶液／0.05%三氟乙酸乙腈溶液）進行精製，獲得為褐色固體之標題化合物（8.0mg，35%）。

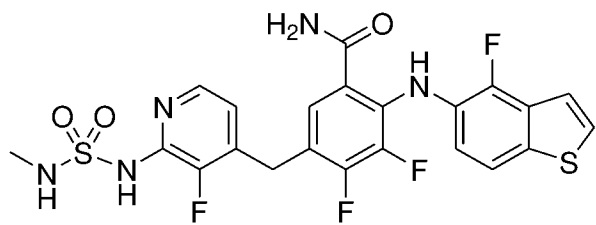
LCMS m/z：447[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.61分鐘（分析條件B）

【0189】 化合物H-3：

3,4-二氟-2-[(4-氟-1-苯并噻吩-5-基)氨基]-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基氨基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺

[化79]



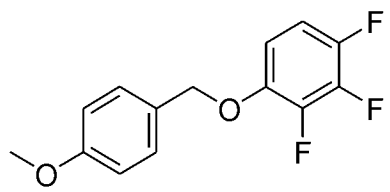
以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-[(4-氟-1-苯并噻吩-5-基)胺基]苯甲醯胺(化合物h8)合成標題化合物。

LCMS m/z : 540[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.10分鐘(分析條件E)

【0190】 化合物h9：

1,2,3-三氟-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯
[化80]



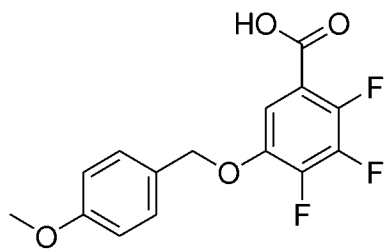
在2,3,4-三氟酚(5.05g, 34.1mmol)的無水丙酮溶液(101mL)中添加碳酸鉀(9.90g, 71.6mmol)及4-甲氧苄氯(5.55mL, 40.9mmol)，在70℃攪拌8小時。對反應混合物添加水(150mL)，以乙酸乙酯進行萃取。以無水硫酸鈉使有機層乾燥，濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮。對所得之殘渣添加DMSO(15mL)及水(100mL)，將所得之固體進行清洗，獲得為灰色固體之標題化合物(8.72g, 95%)。

LCMS m/z : 267[M-H]⁻

HPLC保持時間：0.92分鐘(分析條件B)

【0191】 化合物h10：

2,3,4-三氟-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯甲酸
[化81]



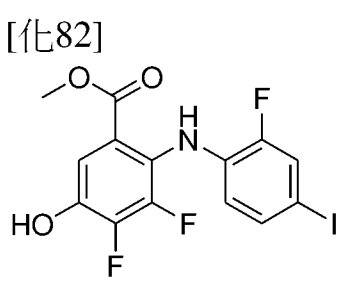
將2,2,6,6－四甲基哌啶（4.15mL，24.6mmol）的無水THF溶液（15mL）冷卻至－78℃，在氮氣氣體環境下，添加1.6M雙(三甲矽)醯胺化鋰己烷溶液（15.4mL，24.6mmol），攪拌10分鐘。在－78℃將反應混合物添加至1,2,3－三氟－4－[（4－甲氧基苯基）甲氧基]苯（化合物h9，3.00g，11.2mmol）的無水THF溶液（15mL），攪拌3小時，接著一邊注入二氧化碳氣體一邊攪拌30分鐘。對反應混合物添加1M鹽酸（60mL），以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水進行清洗，以無水硫酸鈉使其乾燥，濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液／0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為灰色固體之標題化合物（1.32g，34%）。

LCMS m/z：311[M－H]⁻

HPLC保持時間：0.80分鐘（分析條件B）

【0192】 化合物h13：

3,4－二氟－2－（2－氟－4－碘苯胺基）－5－羥苯甲酸甲酯



以與化合物c5、化合物a1及化合物a6的製造例同樣的條件，由2,3,4－三氟－5－[（4－甲氧基苯基）甲氧基]苯甲酸（化合物h10）合成標題化合物。但是，使用2－氟－4－碘苯胺以取代化合物c5的製造例所使用之4－碘－2－甲基苯胺，使用無水THF以取代化合物a1的製造例所使用之甲苯。

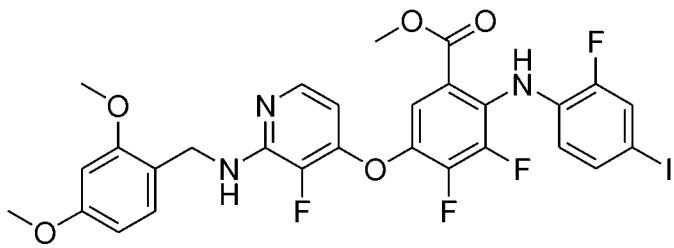
LCMS m/z : 424[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.91分鐘（分析條件B）

【0193】 化合物h14：

5-[2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-3-氟吡啶-4-基]氧基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯

[化83]



在3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-羥苯甲酸甲酯（化合物h13，375mg，0.886mmol）的DCM溶液（15mL）中添加[2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-3-氟吡啶-4-基]硼酸（化合物a4，814mg，2.66mmol）、分子篩4A（375mg）、肆（乙腈）銅（I）六氟磷酸鹽（495mg，1.33mmol）及吡啶（0.287mL，3.55mmol），在室溫攪拌2.5小時攪拌。接著，再添加[2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-3-氟吡啶-4-基]硼酸（化合物a4，231mg，0.753mmol），攪拌4小時。對反應混合物添加N-乙醯基半胱胺酸（434mg，2.66mmol），攪拌3小時。過濾固形物，以DCM（10mL）進行清洗，將過濾液進行減壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液／0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為泡狀物質之標題化合物（168mg，28%）。

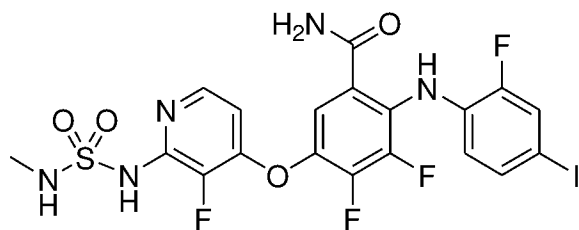
LCMS m/z : 684[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.07分鐘（分析條件B）

【0194】 化合物H-4：

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]氧基苯甲醯胺

[化84]



以與化合物a6、化合物E-13及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-[2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-3-氟吡啶-4-基]氧基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯(化合物h14)合成標題化合物。

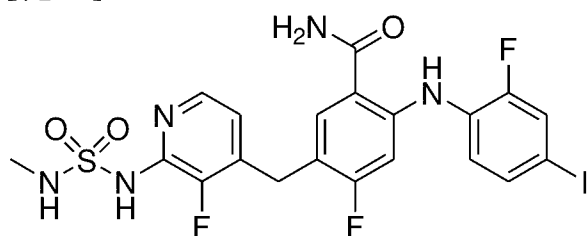
LCMS m/z : 612[M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.55分鐘(分析條件H)

【0195】 化合物I-1:

4-氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺

[化85]



以與化合物c5、化合物c6、化合物c1、化合物a5、化合物a6及化合物A-1的製造例同樣的條件，由2,4-二氟-5-乙基苯甲酸合成標題化合物。但是，使用2-氟-4-碘苯胺以取代化合物c5的製造例所使用之4-碘-2-甲基苯胺。

LCMS m/z : 592[M+H]⁺

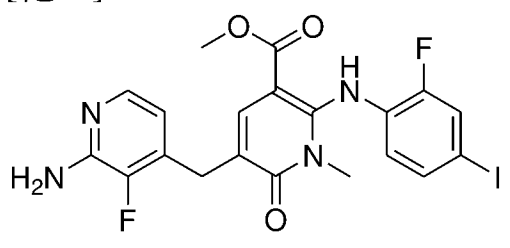
HPLC保持時間: 1.17分鐘(分析條件E)

【0196】 化合物j1:

甲基 5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-(2-氟-4-碘苯胺

基)－1－甲基－6－側氧基吡啶－3－羧酸酯

[化86]



在(2－胺基－3－氟吡啶－4－基) 甲醇(10.3g , 72.7mmol) 的DCM懸浮液(91mL) 中, 耗費10分鐘添加亞硫醯氯(10.6mL , 145mmol), 在室溫攪拌65分鐘。將反應混合物進行過濾後, 使所得之固體溶解於乙酸乙酯, 以碳酸氫鈉水溶液進行清洗。以無水硫酸鎂使有機層乾燥, 濾除乾燥劑後, 進行減壓濃縮, 而獲得2－胺基－4－(氯甲基)－3－氟吡啶的粗生成物(10.3g) 。

【0197】 在2－((2－氟－4－碘苯基) 胺基)－1－甲基－6－側氧基－1,6－二氫吡啶－3－羧酸甲酯(7.90g , 19.7mmol) 及四丁基碘化銨(0.726g , 1.97mmol) 的1,3－二甲基－2－咪唑啉酮溶液(39mL) 中添加2－胺基－4－(氯甲基)－3－氟吡啶的粗生成物(3.47g) 及磷酸三鉀(5.00g , 23.6mmol), 在50℃攪拌4小時。對反應混合物添加水, 將所得之濾取固體以乙腈／水的混合液進行清洗而獲得標題化合物(10.3g , 60%) 。

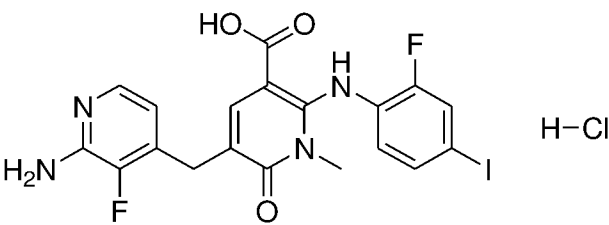
LCMS m/z : 527[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.63分鐘(分析條件B)

【0198】 化合物j2 :

5－[(2－胺基－3－氟吡啶－4－基) 甲基]－2－(2－氟－4－碘苯胺基)－1－甲基－6－側氧基吡啶－3－羧酸鹽酸鹽

[化87]



以與化合物a7的製造例同樣的條件，由甲基 5-[（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基]-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯（化合物j1）合成標題化合物。

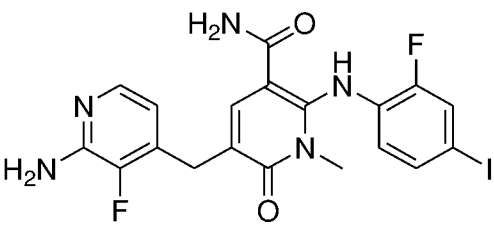
LCMS m/z : 513[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.76分鐘（分析條件D）

【0199】 化合物j3：

5-[（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基]-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化88]



以與化合物a8的製造例同樣的條件，由5-[（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基]-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸鹽酸鹽（化合物j2）合成標題化合物。

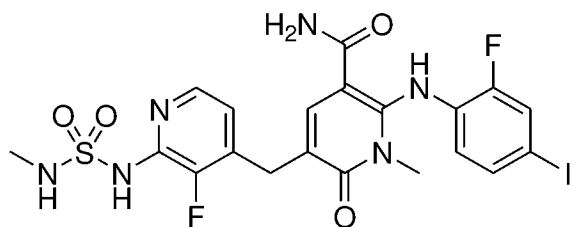
LCMS m/z : 512[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.84分鐘（分析條件D）

【0200】 化合物J-1：

2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化89]



以與化合物A-25的製造例同樣的條件，由5-[（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基]-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺（化合物j3）合成標題化合物。

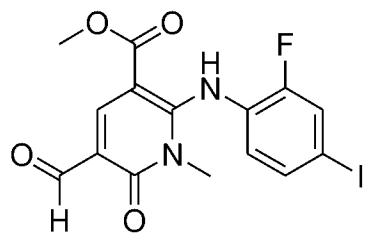
LCMS m/z : 605[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.95分鐘（分析條件E）

【0201】 化合物k1：

甲基 2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-甲醯基-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯

[化90]



在2-（（2-氟-4-碘苯基）胺基）-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-羧酸甲酯（132mg，0.328mmol）的乙腈溶液（2.7mL）中添加（氯亞甲基）氯化二甲基銨（168mg，1.31mmol），在室溫攪拌1.5小時。對反應混合物添加水，並攪拌30分鐘後，濾取固體而獲得標題化合物（108mg，76%）。

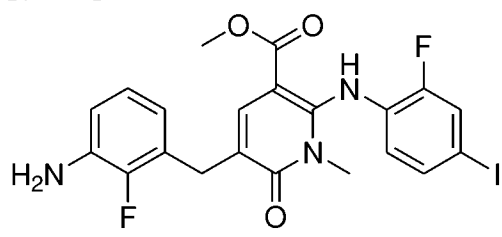
LCMS m/z : 431[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.80分鐘（分析條件B）

【0202】 化合物k4：

甲基 5-[（3-胺基-2-氟苯基）甲基]-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯

[化91]



以與化合物a2、化合物a5及化合物a6的製造例同樣的條件，由甲基 2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-甲醯基-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯（化合物k1）合成標題化合物。但是，使用2-硝基苯-1-磺醯肼以取代化合物a2的製造例所使用之4-甲基苯磺醯基醯肼。又，分別使用[2-氟-3-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基胺基]苯基]硼酸及DIPEA以取代化合物a5的製造例所使用之[2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-3-氟吡啶-4-基]硼酸（化合物a4）及碳酸鉀。

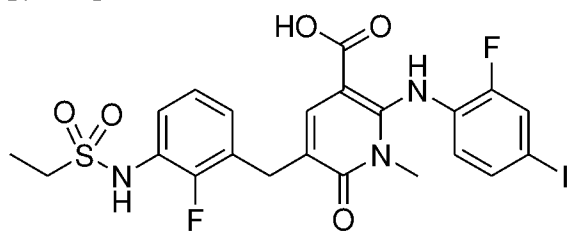
LCMS m/z : 526[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.90分鐘（分析條件B）

【0203】 化合物k11：

5-[[3-（乙基磺醯基胺基）-2-氟苯基]甲基]-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸

[化92]



以與化合物A-25及化合物b2的製造例同樣的條件，由甲基 5-[(3-胺基-2-氟苯基)甲基]-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯（化合物k4）及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

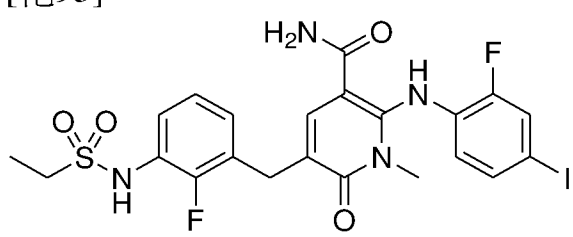
LCMS m/z : 604[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.77分鐘（分析條件B）

【0204】 化合物K-10：

5-[[3-（乙基磺醯基胺基）-2-氟苯基]甲基]-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化93]



在5-[[3-（乙基磺醯基胺基）-2-氟苯基]甲基]-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸（化合物k11，22.0mg，0.036mmol）的無水DMF溶液（0.264mL）中添加HOObt（8.92mg，0.055mmol）及EDC·HCl（10.5mg，0.055mmol），在室溫攪拌3小時。接著，在0℃添加7M氨MeOH溶液（20.8 μL，0.146mmol），攪拌1小時。將反應混合物以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液／0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為無色固體之標題化合物（15.8mg，72%）。

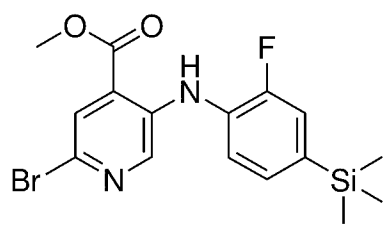
LCMS m/z : 603[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.42分鐘（分析條件H）

【0205】 化合物12：

甲基 2-溴-5-（2-氟-4-三甲基矽基苯胺基）吡啶-4-羧酸酯

[化94]



以與化合物c5及化合物a1的製造例同樣的條件，由2-溴-5-氟吡啶-4-羧酸獲得標題化合物。但是，使用2-氟-4-三甲基矽基苯胺以取代化合物c5的製造例所使用之4-碘-2-甲基苯胺。

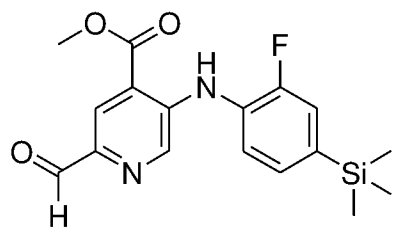
LCMS m/z : 397[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.17分鐘（分析條件G）

【0206】 化合物13a：

甲基 5-（2-氟-4-三甲基矽基苯胺基）-2-甲醯基吡啶-4-羧酸酯

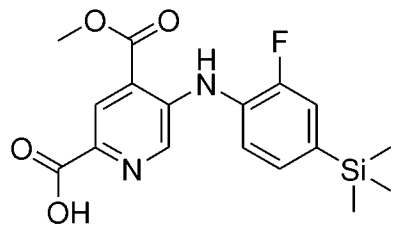
[化95]



化合物13b：

5-（2-氟-4-三甲基矽基苯胺基）-4-甲氧羰基吡啶-2-羧酸

[化96]



在甲基 2-溴-5-（2-氟-4-三甲基矽基苯胺基）吡啶-4-羧酸酯（化合物12，2.5g，6.29mmol）、1,1,3-三側氧基-1,2-苯并噻唑-2-甲醛（carbaldehyde）（2.66g，612.6mmol）、Xantphos（728mg，1.26mmol）、乙酸鈣（141mg，0.629mmol）及碳酸鈉（1.67g，15.7mmol）的無水DMF懸浮液（63mL）中，添加三乙基矽烷（2.01mL，12.6mmol）的無水DMF溶液（63mL），在室溫攪拌10分鐘，接著在75℃攪拌2.5小時。將反應混合物以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液／0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得分別作為黃色固體之化合物

13a (0.4g, 18%) 及化合物13b (1.4g, 61%)。

化合物13a

LCMS m/z : 347[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.06分鐘 (分析條件G)

化合物13b

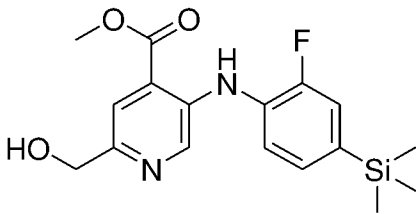
LCMS m/z : 363[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.92分鐘 (分析條件G)

【0207】 化合物14：

甲基 5- (2- 氟-4- 三甲基矽基苯胺基) -2- (羥基甲基) 吡啶-4- 羧酸酯

[化97]



在甲基 5- (2- 氟-4- 三甲基矽基苯胺基) -2- 甲醯基吡啶-4- 羧酸酯 (化合物13a, 500mg, 1.44mmol) 的無水THF溶液 (14mL) 中添加1M四氫呋喃硼烷錯合物THF溶液 (4.33mL, 4.33mmol), 在室溫攪拌1小時。對反應混合物添加乙酸 (0.496mL, 8.66mmol), 進行減壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法 (0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液) 進行精製, 獲得為淡黃色固體之標題化合物 (360mg, 72%)。

LCMS m/z : 349[M+H]⁺

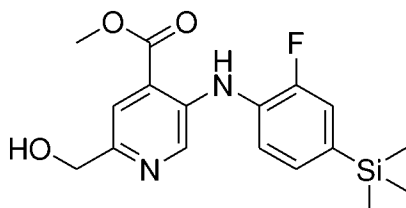
HPLC保持時間：0.91分鐘 (分析條件G)

【0208】 化合物14：

甲基 5- (2- 氟-4- 三甲基矽基苯胺基) -2- (羥基甲基) 吡啶-4- 羧

酸酯

[化98]



在5-(2-氟-4-三甲基矽基苯胺基)-4-甲氧羰基吡啶-2-羧酸(化合物13b, 570mg, 1.57mmol)的無水THF溶液(16mL)中添加硼烷二甲基硫醚錯合物(0.747mL, 7.86mmol), 在室溫攪拌2小時。對反應混合物添加乙酸(1.58mL, 27.6mmol), 進行減壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法(0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液)進行精製, 獲得為淡黃色固體之標題化合物(350mg, 64%)。

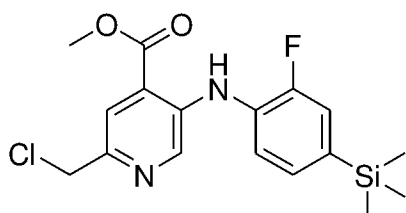
LCMS m/z : 349[M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.91分鐘(分析條件G)

【0209】 化合物15:

甲基 2-(氯甲基)-5-(2-氟-4-三甲基矽基苯胺基)吡啶-4-羧酸酯

[化99]



在甲基 5-(2-氟-4-三甲基矽基苯胺基)-2-(羥基甲基)吡啶-4-羧酸酯(化合物14, 400mg, 1.15mmol)的DCM溶液(12mL)中添加亞硫醯氯(0.168mL, 2.30mmol), 在室溫攪拌50分鐘。將反應混合物進行減壓濃縮而獲得標題化合物的粗生成物(400mg)。

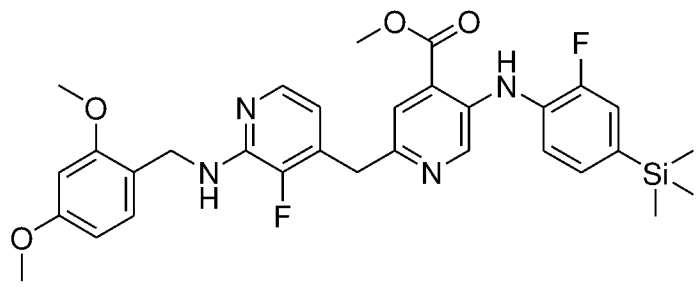
LCMS m/z : 367[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.11分鐘（分析條件G）

【0210】 化合物16：

甲基 2-[[2-[(2,4-二甲氧基苯基) 甲基胺基]-3-氟吡啶-4-基]甲基]-5-(2-氟-4-三甲基矽基苯胺基) 吡啶-4-羧酸酯

[化100]



將甲基 2-（氯甲基）-5-（2-氟-4-三甲基矽基苯胺基）吡啶-4-羧酸酯（化合物15，584mg，1.59mmol）、[2-[(2,4-二甲氧基苯基) 甲基胺基]-3-氟吡啶-4-基]硼酸（化合物a4，731mg，2.39mmol）、肆-三苯基膦鉀（184mg,0.159mmol）及碳酸鉀(660mg,4.78mmol)的1,4-二噁烷懸浮液(17mL)在110℃攪拌2小時。對反應混合物添加水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水進行清洗，以無水硫酸鈉使其乾燥，濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以管柱層析法（己烷／乙酸乙酯）進行精製，獲得為黃色固體之標題化合物（583mg，62%）。

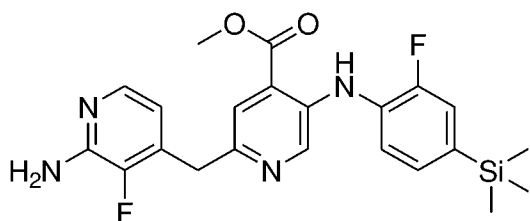
LCMS m/z : 593[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.13分鐘（分析條件G）

【0211】 化合物17：

甲基 2-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基) 甲基]-5-(2-氟-4-三甲基矽基苯胺基) 吡啶-4-羧酸酯

[化101]



以與化合物a6的製造例同樣的條件，由甲基 2-[[2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-3-氟吡啶-4-基]甲基]-5-(2-氟-4-三甲基矽基苯胺基)吡啶-4-羧酸酯（化合物16）合成標題化合物。

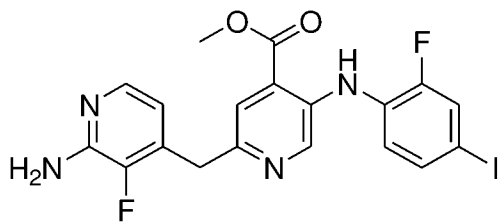
LCMS m/z : 443[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.83分鐘（分析條件G）

【0212】 化合物18：

甲基 2-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-5-(2-氟-4-碘苯胺基)吡啶-4-羧酸酯

[化102]



將甲基 2-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-5-(2-氟-4-三甲基矽基苯胺基)吡啶-4-羧酸酯（化合物17，300mg，0.678mmol）的無水DCM溶液（14mL）冷卻至0℃，添加一氯化碘（220mg，1.36mmol），在0℃攪拌30分鐘，接著在室溫攪拌3小時。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以逆相管柱層析法進行精製，獲得為黃色固體之標題化合物（320mg，95%）。

LCMS m/z : 497[M+H]⁺

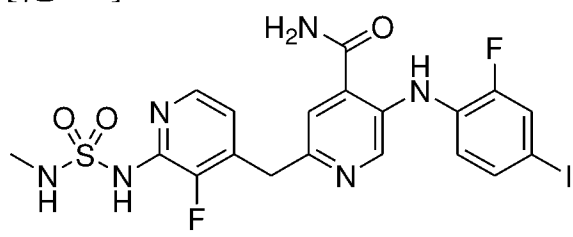
HPLC保持時間：0.69分鐘（分析條件G）

【0213】 化合物L-1：

5-(2-氟-4-碘苯胺基)-2-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶

—4—基]甲基]吡啶—4—甲醯胺

[化103]



以與化合物a7、化合物K-10及化合物A-1的製造例同樣的條件，由甲基 2—[(2—氨基—3—氟吡啶—4—基) 甲基]—5—(2—氟—4—碘苯胺基) 吡啶—4—羧酸酯（化合物18）合成標題化合物。

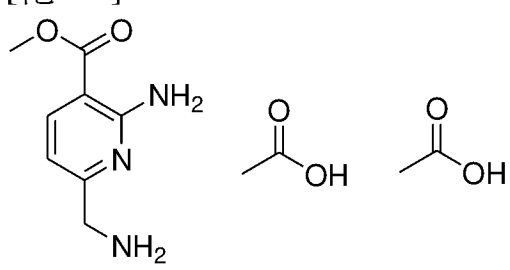
LCMS m/z : 575[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.36分鐘（分析條件H）

【0214】 化合物m1：

甲基 2—氨基—6—（氨基甲基）吡啶—3—羧酸酯二乙酸鹽

[化104]



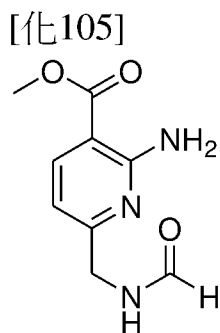
在甲基 2—氨基—6—氨基吡啶—3—羧酸酯（9.14g，51.6mmol）的乙酸（100mL）及甲醇（100mL）混合溶液中添加鈀負載活性碳粉末觸媒（10%鈀）（933mg，0.877mmol），在氫氣氣體環境下，在室溫攪拌4小時。將反應混合物進行矽藻土過濾，將過濾液進行減壓濃縮而獲得標題化合物的粗生成物（15.3g）。

LCMS m/z : 182[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.26分鐘（分析條件G）

【0215】 化合物m2：

甲基 2—氨基—6—（甲醯胺甲基）吡啶—3—羧酸酯



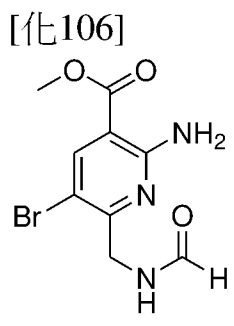
在甲基 2-胺基-6-(胺基甲基)吡啶-3-羧酸酯二乙酸鹽（化合物m1，14.7g，48.8mmol）的甲酸溶液（230mL）中，耗費30分鐘添加乙酸酐（115mL，1.22mol），在70℃攪拌整晚。將反應混合物進行減壓濃縮，對所得之殘渣添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水進行清洗，以無水硫酸鎂使其乾燥，濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以胺基矽膠管柱層析法進行精製，獲得為黃色固體之標題化合物（8.16g，80%）。

LCMS m/z：210[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.29分鐘（分析條件G）

【0216】 化合物m3：

甲基 2-胺基-5-溴-6-(甲醯胺甲基)吡啶-3-羧酸酯



在甲基 2-胺基-6-(甲醯胺甲基)吡啶-3-羧酸酯（化合物m2，9.25g，44.2mmol）的無水乙腈溶液（400mL）中，將N-溴琥珀醯亞胺（7.87g，44.2mmol）分成數次進行添加，在室溫攪拌1小時。將反應混合物進行減壓濃縮，對所得之殘渣添加水。將所得之固體以水進行清洗，獲得為黃色固體之標題化合物（12.0g，94%）。

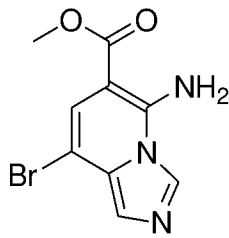
LCMS m/z : 288[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.52分鐘（分析條件G）

【0217】 化合物m4：

甲基 5-胺基-8-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯

[化107]



在甲基 2-胺基-5-溴-6-(甲醯胺甲基)吡啶-3-羧酸酯(化合物m3，12.0g，41.7mmol)的無水甲苯懸浮液(200mL)中添加三氯氧化磷(17.5mL，187mmol)，在95℃攪拌1小時。將反應混合物進行減壓濃縮，對所得之殘渣添加飽和碳酸氫鈉水溶液及水。將所得之固體以水進行清洗，使其溶解於DCM，以無水硫酸鎂使其乾燥。濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮，獲得為淡褐色固體之標題化合物(10.5g，93%)。

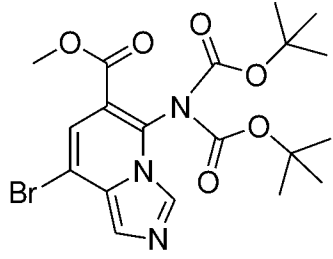
LCMS m/z : 270[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.65分鐘（分析條件G）

【0218】 化合物m5：

甲基 5-[雙[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基]胺基]-8-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯

[化108]



在甲基 5-胺基-8-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯（化合物m4，1.58g，5.85mmol）及二碳酸二-tert-丁酯（3.19g，14.6mmol）的無水DCM溶液（50mL）中添加4-二甲基胺基吡啶（143mg，1.17mmol），在室溫攪拌2小時。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以矽膠管柱層析法進行精製，獲得為黃色固體之標題化合物（2.5g，91%）。

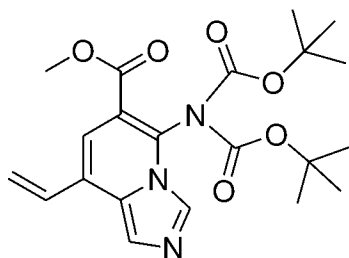
LCMS m/z : 470[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.95分鐘（分析條件G）

【0219】 化合物m6：

甲基 5-[雙[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基]胺基]-8-乙基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯

[化109]



將甲基 5-[雙[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基]胺基]-8-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯（化合物m5，2.5g，5.32mmol）、鉀乙基三氟硼酸酯（1.07g，7.97mmol）、肆-三苯基磷鉀（614mg，0.532mmol）及碳酸鉀（5.20g，16.0mmol）的1,4-二噁烷（40mL）及水（10mL）混合懸浮液在100°C攪拌2小時。將反應混合物以乙酸乙酯進行萃取，將有機層以飽和食鹽水進行清洗，以無水硫酸鎂使其乾燥。濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮，將所得之殘渣以矽膠管柱層析法進行精製，獲得為黃色固體之標題化合物（1.68g，76%）。

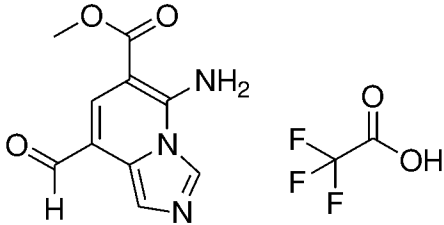
LCMS m/z : 418[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.89分鐘（分析條件G）

【0220】 化合物m8：

甲基 5-胺基-8-甲醯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯三氟乙酸鹽

[化110]



以與化合物c6及化合物a6的製造例同樣的條件，由甲基 5-[雙(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基]胺基]-8-乙烯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯（化合物m6）合成標題化合物。

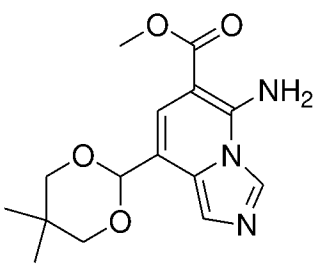
LCMS m/z：220[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.48分鐘（分析條件G）

【0221】 化合物m9：

甲基 5-胺基-8-（5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基）咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯

[化111]



將甲基 5-胺基-8-甲醯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯三氟乙酸鹽（化合物m8，475mg，1.43mmol）、p-甲苯磺酸一水合物（54.2mg，0.285mmol）及2,2-二甲基-1,3-丙烷二醇（742mg，7.13mmol）的甲苯懸浮液（30mL）在110℃攪拌整晚。對反應混合物添加DIPEA（1mL），進行減壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法進行精製，獲得為紅色固體之標題化合物（340mg，78

%)。

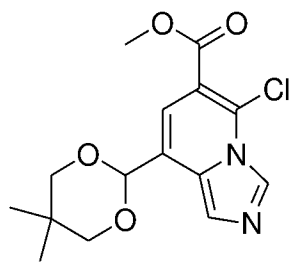
LCMS m/z : 306[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.66分鐘（分析條件G）

【0222】 化合物m10：

甲基 5-氯-8-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯

[化112]



將甲基 5-胺基-8-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯（化合物m9，340mg，1.11mmol）的乙腈懸浮液（15mL）冷卻至0℃，添加氯化銅(I)（165mg，1.67mmol）及氯化銅(II)（225mg，1.67mmol）。接著，添加亞硝酸tert-丁酯（172mg，1.67mmol），在室溫攪拌30分鐘。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以逆相管柱層析法進行精製，獲得為紅色固體之標題化合物（237mg，66%）。

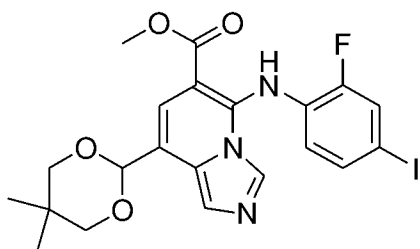
LCMS m/z : 325[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.77分鐘（分析條件G）

【0223】 化合物m11：

甲基 8-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-(2-氟-4-碘苯胺基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯

[化113]



將甲基 5-氯-8-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯(化合物m10, 237mg, 0.730mmol)、碳酸鉍(713mg, 2.19mmol)及2-氟-4-碘苯胺(346mg, 1.46mmol)的DMA懸浮液(4mL)在50℃攪拌整晚。對反應混合物添加水,以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水進行清洗,以無水硫酸鎂使其乾燥,濾除乾燥劑後,進行減壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法進行精製,獲得為黃色固體之標題化合物(210mg, 55%)。

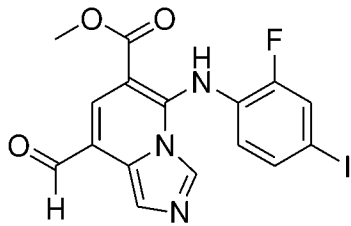
LCMS m/z : 526[M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.02分鐘(分析條件G)

【0224】 化合物m12:

甲基 5-(2-氟-4-碘苯胺基)-8-甲醯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯

[化114]



將甲基 8-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-(2-氟-4-碘苯胺基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯(化合物m11, 210mg, 0.400mmol)的水(2mL)及TFA(2mL)混合懸浮液在室溫攪拌1小時。將反應混合物進行減壓濃縮,將所得之殘渣以逆相管柱層析法(0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液)進行精製,獲得為黃色固體之標題化合物(168mg, 96%)。

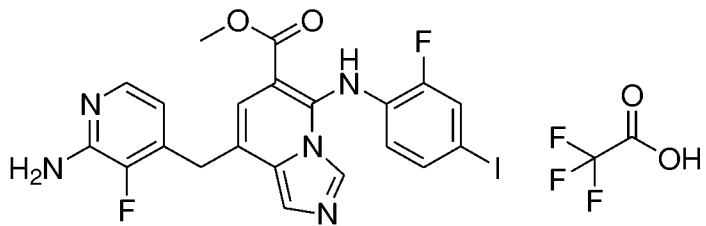
LCMS m/z : 440[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.84分鐘（分析條件G）

【0225】 化合物m15：

甲基 8-[（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基]-5-（2-氟-4-碘苯胺基）咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯三氟乙酸鹽

[化115]



以與化合物a2、化合物a5及化合物a6的製造例同樣的條件，由甲基 5-（2-氟-4-碘苯胺基）-8-甲醯基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯（化合物m12）合成標題化合物。但是，使用MeOH以取代化合物a2的製造例所使用之EtOH。

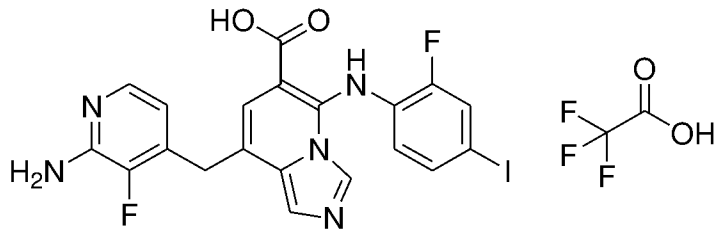
LCMS m/z：536[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.54分鐘（分析條件F）

【0226】 化合物m16：

8-[（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基]-5-（2-氟-4-碘苯胺基）咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸三氟乙酸鹽

[化116]



將甲基 8-[（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基]-5-（2-氟-4-碘苯胺基）咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯三氟乙酸鹽（化合物m15，60mg，0.092mmol）及氫氧化鋰一水合物（78mg，1.85mmol）的THF（3mL）及水（2mL）混合懸浮液在50℃攪拌整晚。將反應混合物在添加甲酸而成為酸性後，進行減

壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.1%TFA水溶液／0.1%TFA乙腈溶液）進行精製，獲得為黃色固體之標題化合物（42mg，72%）。

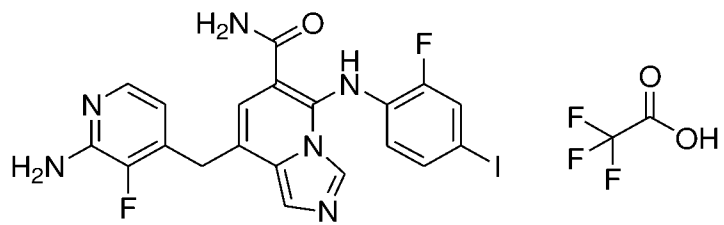
LCMS m/z：522[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.45分鐘（分析條件F）

【0227】 化合物m17：

8-[(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-5-(2-氟-4-碘苯胺基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醯胺三氟乙酸鹽

[化117]



將8-[(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-5-(2-氟-4-碘苯胺基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸三氟乙酸鹽（化合物m16，42mg，0.066mmol）的DMF溶液（1.6mL）冷卻至0℃，添加HATU（390mg，1.03mmol）、氯化銨（67.2mg，1.26mmol）及DIPEA（0.253mL，1.45mmol），在室溫攪拌5小時。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.1%TFA水溶液／0.1%TFA乙腈溶液）進行精製，獲得為黃色固體之標題化合物（25mg，60%）。

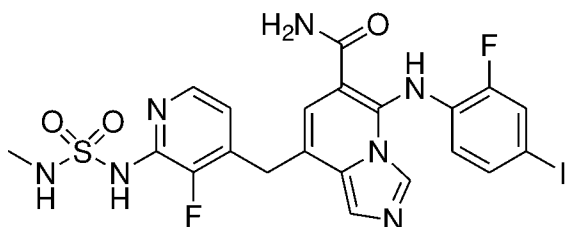
LCMS m/z：521[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.41分鐘（分析條件F）

【0228】 化合物M-1：

5-(2-氟-4-碘苯胺基)-8-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醯胺

[化118]



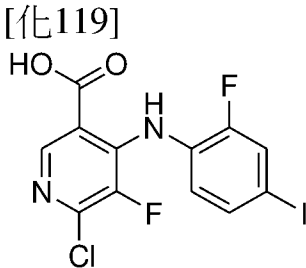
以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由8-[（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基]-5-（2-氟-4-碘苯胺基）咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醯胺三氟乙酸鹽（化合物m17）合成標題化合物。

LCMS m/z : 614[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.18分鐘（分析條件H）

【0229】 化合物n1：

6-氯-5-氟-4-（2-氟-4-碘苯胺基）吡啶-3-羧酸



將2-氟-4-碘苯胺（2.26g，9.52mmol）的無水THF溶液（8ml）冷卻至-78℃，添加2M LDA THF／庚烷／乙基苯溶液（7.14mL，14.3mmol），並攪拌30分鐘。接著，添加4,6-二氯-5-氟吡啶-3-羧酸（1.00g，4.76mmol）的無水THF溶液（8mL），在-78℃攪拌30分鐘。其後，對反應混合物添加水及6M鹽酸，使pH從1成為2，以乙酸乙酯進行萃取。以無水硫酸鈉使有機層乾燥，濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮。從所得之殘渣進行再結晶（DCM），獲得為淡褐色固體之標題化合物（850mg，44%）。

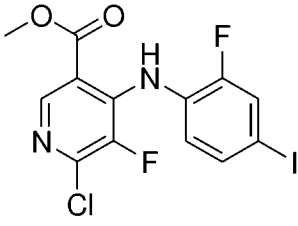
LCMS m/z : 411[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.85分鐘（分析條件G）

【0230】 化合物n2：

甲基 6-氯-5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)吡啶-3-羧酸酯

[化120]



以與化合物a1的製造例同樣的條件，由6-氯-5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)吡啶-3-羧酸（化合物n1）合成標題化合物。

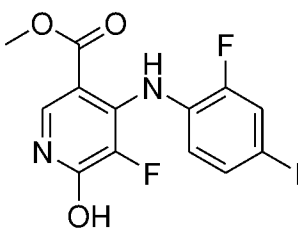
LCMS m/z : 425[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.04分鐘（分析條件G）

【0231】 化合物n3：

甲基 5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-6-羥基吡啶-3-羧酸酯

[化121]



在甲基 6-氯-5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)吡啶-3-羧酸酯（化合物n2，350mg，0.824mmol）的DMSO溶液（2.75mL）中添加碳酸鉀（570mg，4.12mmol）及N-羥基乙醯胺（186mg，2.47mmol），在100℃攪拌1小時。對反應混合物添加水，將所得之固體以水及DCM進行清洗，獲得為淡褐色固體之標題化合物（281mg，84%）。

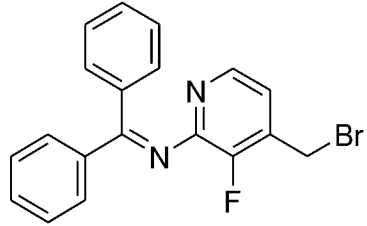
LCMS m/z : 407[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.72分鐘（分析條件G）

【0232】 化合物n4：

N-[4-(溴甲基)-3-氟吡啶-2-基]-1,1-二苯基甲烷亞胺

[化122]



在[2-（二苯亞甲基胺基）-3-氟吡啶-4-基]甲醇（2.30g，7.51mmol）的無水DCM溶液（37.5mL）中添加DIPEA（3.93mL，22.5mmol）及甲磺酸酐（2.07g，11.3mmol），在室溫攪拌30分鐘。接著，添加溴化鋰（3.26g，37.5mmol）的無水THF溶液（0.5mL），在室溫攪拌2小時。對反應混合物添加水，以DCM進行萃取。以無水硫酸鈉使有機層乾燥，濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法進行精製，獲得為黃色半固體之標題化合物（990mg，34%）。

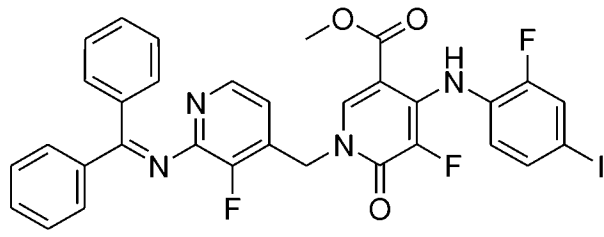
LCMS m/z：369[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.94分鐘（分析條件G）

【0233】 化合物n5：

甲基 1-[[2-（二苯亞甲基胺基）-3-氟吡啶-4-基]甲基]-5-氟-4-（2-氟-4-碘苯胺基）-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯

[化123]



在甲基 5-氟-4-（2-氟-4-碘苯胺基）-6-羥基吡啶-3-羧酸酯（化合物n3，30mg，0.074mmol）的無水DMF溶液（0.739mL）中添加氫化鋰（1.85mg，0.222mmol），在室溫攪拌30分鐘。接著，添加N-[4-（溴甲基）-3-氟吡啶-2-基]-1,1-二苯基甲烷亞胺（化合物n4，82mg，0.222mmol）的無水THF

溶液 (0.5mL)，在室溫攪拌1小時。其後，進一步添加氫化鋰 (1mg, 0.126mmol) 與化合物n4 (25mg, 0.068mmol) 的無水THF溶液 (0.5mL)，在室溫攪拌1小時。將反應混合物冷卻至0°C，添加乙酸 (21.1 μL) 及水，以乙酸乙酯進行萃取。以無水硫酸鈉使有機層乾燥，濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷／乙酸乙酯) 進行精製，獲得為無色固體之標題化合物 (19mg, 37%)。

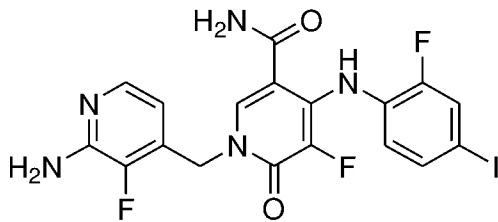
LCMS m/z : 695[M+H]⁺

HPLC保持時間：1.05分鐘 (分析條件G)

【0234】 化合物n8：

1-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基) 甲基]-5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化124]



以與化合物a6、化合物a7及化合物K-10的製造例同樣的條件，由甲基 1-[[2-(二苯亞甲基胺基)-3-氟吡啶-4-基]甲基]-5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯 (化合物n5) 合成標題化合物。但是，在以與化合物a6的製造例同樣的條件進行反應之最初的步驟中，添加4M鹽酸。

LCMS m/z : 516[M+H]⁺

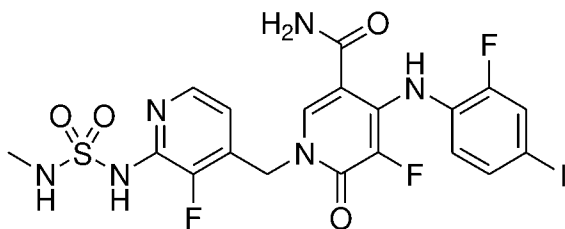
HPLC保持時間：0.52分鐘 (分析條件B)

【0235】 化合物N-1：

5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-1-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺

基)吡啶-4-基]甲基]-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化125]



以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由1-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物n8)合成標題化合物。

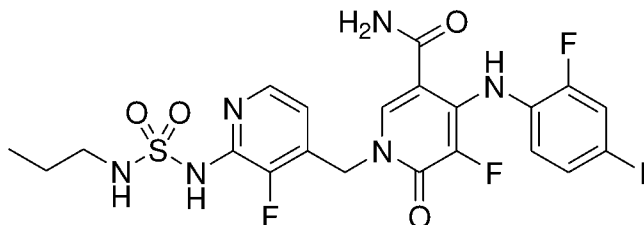
LCMS m/z : 609[M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.94分鐘(分析條件E)

【0236】 化合物N-2:

5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-1-[[3-氟-2-(丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化126]



以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由1-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物n8)及對應之胺磺酸 4-硝基苯酯合成標題化合物。

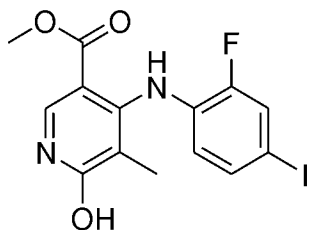
LCMS m/z : 637[M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.04分鐘(分析條件E)

【0237】 化合物p3:

甲基 4-(2-氟-4-碘苯胺基)-6-羥基-5-甲基吡啶-3-羧酸酯

[化127]



以與化合物c5、化合物a1及化合物n3的製造例同樣的條件，由4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-羧酸合成標題化合物。但是，使用2-氟-4-碘苯胺以取代化合物c5的製造例所使用之4-碘-2-甲基苯胺。

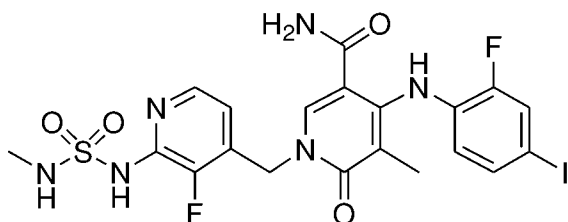
LCMS m/z : 403[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.76分鐘（分析條件G）

【0238】 化合物P-1：

4-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化128]



以與化合物n4、化合物b2、化合物m17、化合物a6及化合物A-1的製造例同樣的條件，由甲基 4-（2-氟-4-碘苯胺基）-6-羥基-5-甲基吡啶-3-羧酸酯（化合物p3）合成標題化合物。但是，使用2M氫氧化鈉水溶液以取代化合物b2的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物，使用4M氯化氫1,4-二噁烷溶液以取代化合物a6的製造例所使用之三氟乙酸。

LCMS m/z : 605[M+H]⁺

HPLC保持時間：0.66分鐘（分析條件B）

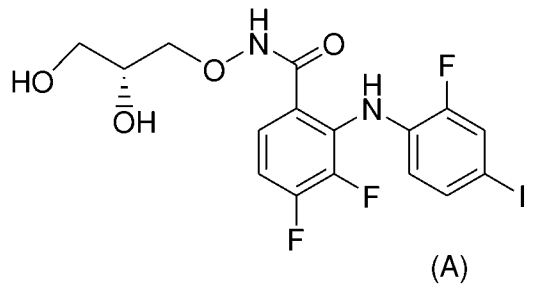
【0239】 [試驗例]

在以下的試驗例中，上述製造例所記載之化合物係以上述製造例所使用之化合物編號表示。又，ref-1表示Bioorg.Med.Chem.Lett.2008，vol.18，no.24，p.6501-6504的化合物34，亦即下述式（A）所表示之化合物。又，ref-2表示Bioorg.Med.Chem.Lett.2013，vol.23，no.8，p.2384-2390的化合物27，亦即下述式（B）所表示之化合物。又，ref-3及ref-4分別表示ChemMedChem.2015，vol.10，no.12，p.2004-2013的化合物9及化合物10，亦即下述式（C）及（D）所表示之化合物。又，ref-5表示ACS Medchem.Lett.2014，vol.5，no.4，p.309-314的化合物1，亦即下述式（E）所表示之化合物。

【0240】 ref-1：

N-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基) 苯甲醯胺 (PD0325901)

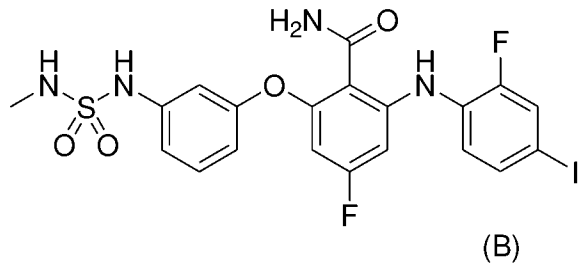
[化129]



【0241】 ref-2：

4-氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-6-[3-(甲基胺磺醯基胺基)苯氧基]苯甲醯胺

[化130]

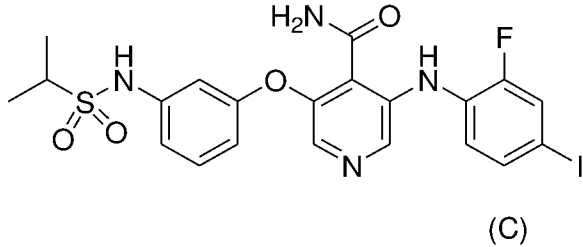


【0242】 ref-3：

3-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-[3-（丙烷-2-基磺醯基胺基）苯氧基]

吡啶-4-甲醯胺

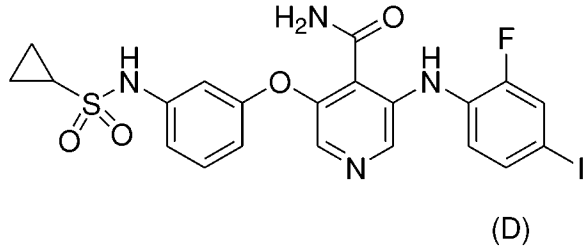
[化131]



【0243】 ref-4 :

3-[3-（環丙基磺醯基胺基）苯氧基]-5-（2-氟-4-碘苯胺基）吡啶-4-甲醯胺

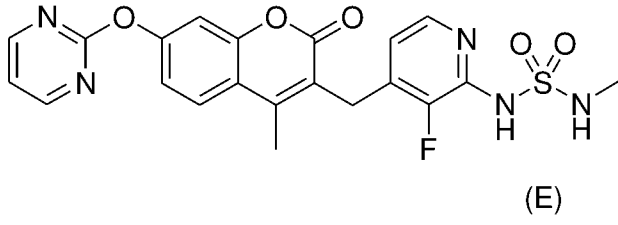
[化132]



【0244】 ref-5 :

3-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]-4-甲基-7-嘓啶-2-基氧基苯并呋喃-2-酮（CH5126766）

[化133]



【0245】 （試驗例1）

對於RAF1與MEK1的相互作用之影響

使用Biacore 8K（GE Healthcare），如以下般調查圖4~7所記載之化合物對RAF1與MEK1的相互作用造成何種影響。

【0246】 使用抗GST抗體（GE Healthcare），將已融合GST標籤之RAF1（Carna Biosciences）固定化於Sensor Chip CM5（GE Healthcare）的表面。其後，在感測晶片的表面，將電泳緩衝液（空白（blank））、40nM MEK1溶液、或40nM MEK1與3 μ M受驗化合物的混合溶液沖流120秒鐘，接著將電泳緩衝液進行沖流。作為MEK1，使用MEK1重組人類蛋白(Recombinant Humanprotein)，非活化(Inactive)（Thermo Fisher Scientific）。作為電泳緩衝液，使用已添加1mM DTT（Wako）、10mM MgCl₂（Wako）、500 μ M ATP（Wako）、0.01% Tween20（Junsei—Kagaku）及1% DMSO（Sigma—Aldrich）之PBS（Sigma—Aldrich），在樣品溶液的製備中亦使用電泳緩衝液。測量係在15°C進行。針對RAF1及MEK1的任一者，皆在使用前實施由Lambda蛋白質去磷酸酶(Protein Phosphatase)(New England Biolabs)所進行之去磷酸化處理，針對MEK1進行由尺寸排除層析法所進行之精製。

【0247】 對所得之感測圖（表示與固定化RAF1結合之MEK1的量的經時推移之圖表）以Biacore Insight Evaluation Software進行雙重參考（double—referencing），再者，使用TIBCO Spotfire，進行由RAF1的固定化量所致之感測圖的標準化。將經標準化之感測圖揭示於圖4～7。在各感測圖上，依序記載有實驗ID、Biacore內通道（channel）編號、及化合物編號（但是，「無化合物（no compound）」表示不存在受驗化合物）。在各感測圖中，橫軸（X軸）表示樣品溶液的添加開始後的時間（秒鐘），縱軸（Y軸）表示經標準化之MEK1的結合量。

【0248】 （試驗例2）

對於MEK及ERK的磷酸化之影響

如以下般藉由西方墨點法而調查圖8所記載之化合物(ref—5及化合物A—1)

對於細胞內之MEK及ERK的磷酸化造成何種影響。

【0249】 以每1孔成為400000細胞之方式，將A549細胞播種於12孔盤，在37℃的5%碳酸氣體培養箱（incubator）中，使用已添加10%胎牛血清（SIGMA公司製）之達爾伯克改良伊格爾培養基（Dulbecco's modified Eagle's medium）進行培養。隔天，在培養基中添加受驗化合物（0.3 μ M Ref-5或0.05 μ M化合物A-1）或DMSO，培養30分鐘或2小時後，以細胞刮勺回收細胞，並進行可溶化。將所萃取之蛋白質藉由SDS-PAGE進行分離，並轉印至PVDF膜。阻斷後，將PVDF膜以Phospho-MEK1/2（Ser217/221）抗體、MEK1/2抗體、Phospho-ERK1/2（Thr202/Tyr204）抗體、或ERK1/2抗體（皆為Cell Signaling Technology公司製）進行處理。將一級抗體進行清洗後，以HRP標識二級抗體（Cell Signaling Technology公司製）進行處理，清洗後，藉由使用Chemi-Lumi One Super（Nacalai公司製）之化學發光法而檢測訊號。圖8係表示西方墨點法的結果之電泳圖。在圖8中，「p-MEK」及「p-ERK」分別表示經磷酸化之MEK及經磷酸化之ERK。

【0250】 （試驗例3）

MEK1抑制活性

如以下般藉由螢光偏光法而評價下述表6所記載之化合物的MEK1抑制活性。

【0251】 將受驗化合物、CRAF（Thermo Fisher公司製）、MEK1（Thermo Fisher公司製）及ERK2（Carna Biosciences公司製）在包含ATP之緩衝液中進行混合，在30℃使其反應60分鐘。接著，添加FAM標識Erktide（Molecular Devices公司製），在30℃使其反應45分鐘。再者，添加IMAP（註冊商標）先進結合試劑（Progressive Binding Reagent）（Molecular Devices公司製），在室溫使其反應15分鐘。反應後，利用螢光盤式讀取儀（plate reader）測量螢光偏光，基於相對於未包含受驗化合物之對照組之抑制率而算出50%抑制濃度（IC₅₀）。將結果揭示

於表6。

【0252】 （試驗例4）

BRAF抑制活性

如以下般藉由時間分解螢光－螢光共振能量轉移法而評價下述表6所記載之化合物的BRAF抑制活性。

【0253】 將受驗化合物、BRAF（Eurofins公司製）及MEK1（Thermo Fisher公司製）在包含ATP之緩衝液中進行混合，在30℃使其反應90分鐘。接著，添加LANCE（註冊商標）Eu－Phospho－MEK1／2（Ser217／221）抗體（PerkinElmer公司製），在室溫使其反應60分鐘。反應後，利用螢光盤式讀取儀測量螢光共振能量移動，基於相對於未包含受驗化合物之對照組之抑制率而算出50%抑制濃度（IC₅₀）。將結果揭示於表6。

【0254】 （試驗例5）

細胞增殖抑制活性

如以下般藉由測量生存細胞的ATP量而評價下述表6所記載之化合物的細胞增殖抑制活性。

【0255】 將受驗化合物以DMSO進行系列稀釋後，以不含Ca²⁺、Mg²⁺的磷酸緩衝生理食鹽水稀釋25倍，將此以每1孔5 μL之方式分注至96孔盤。使用已添加10%胎牛血清（SIGMA公司製）之下述培養基，以成為下述細胞數之方式，製備人類肺癌細胞株A549、Calu－6或NCI－H2122（皆取得自ATCC）的細胞懸浮液。將此細胞懸浮液以每1孔95 μL之方式分注至已添加受驗化合物之培養盤，在37℃的5%碳酸氣體培養箱中進行培養。4日後，將80 μL的CellTiter－Glo（註冊商標）（Promega公司製）添加至各孔，以螢光盤式讀取儀測量生物發光。基於相對於未包含受驗化合物之對照組之抑制率而算出50%抑制濃度（IC₅₀）。將結果揭示於表6。

A549：達爾伯克改良伊格爾培養基（SIGMA公司製）；2000細胞／95 μ L

Calu-6：伊格爾最低限度必需培養基（Eagle's minimal essential medium）（SIGMA公司製）；4000細胞／95 μ L

NCI-H2122：RPMI-1640培養基（SIGMA公司製）；2000細胞／95 μ L

【0256】 （試驗例6）

人類肝微粒體代謝穩定性

針對下述表6所記載之化合物，使用Biomek3000（Beckman Coulter），如下般進行在人類肝微粒體中的代謝穩定性試驗。

【0257】 將1mg／mL 人類肝微粒體（XENOTECH）／0.1M磷酸鉀緩衝液（pH7.4）以每1孔400 μ L之方式分注至96孔盤。接著，添加200 μ M受驗化合物的DMSO溶液（4 μ L），進行培養直至到達37℃為止。在此反應溶液（200 μ L）中，添加將2mM NADPH（ORIENTAL YEAST）／0.1M磷酸鉀緩衝液（pH7.4）在37℃進行培養而成之溶液（200 μ L）。在添加0分鐘、5分鐘、15分鐘或30分鐘後，將反應溶液（50 μ L）添加至乙腈（100 μ L），使代謝反應停止。在已使代謝反應停止之各反應溶液中，作為內部標準，添加1 μ M華法林（warfarin）水溶液（50 μ L）。將反應溶液進行過濾，藉由LC／MS／MS（LC：SHIMADZU製NEXERA；MS：ABSciex製4000Qtrap；管柱：Ascentis Express C18 HPLC管柱（5cm×2.1mm，2.7 μ m）；離子化法：電灑離子化法）而進行分析。從所得之受驗化合物／內部標準的峰面積比，算出相對於0分鐘時的受驗化合物量之殘留率。使用一次消失過程的速度公式，從培養時間及殘留率算出消失速度常數（ke），使用下述公式算出肝固有清除率（CL_{int}）。將結果揭示於表6。

$$CL_{int} \text{ (} \mu\text{L/分鐘/mg)} = ke \text{ (分鐘}^{-1}\text{)} / \text{人類肝微粒體濃度 (mg蛋白質/} \mu\text{L)}$$

【0258】 [表6]

表6

化合物 編號	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μL/ 分 鐘 /mg)
A-1	17	1	26	64	5	1
A-2	5	3	1	2	0.1	25
A-8	3	4	0.4	2	0.1	33
A-18	8	4	5	7	2	53
A-20	23	2	7	ND	6	14
A-25	5	2	0.5	2	0.2	7
A-27	32	7	24	ND	10	4
A-33	10	2	27	68	8	6
B-1	2	5	6	11	2	15
E-1	40	12	2	6	0.4	17
E-7	334	6	1	8	0.4	5
E-13	290	1	30	84	6	25
H-1	7	2	9	21	5	39
H-3	2	4	5	ND	1	149
H-4	8	12	9	6	1	11
I-1	25	3	5	15	3	19
J-1	58	4	38	29	8	11
K-10	128	8	25	81	16	69
L-1	6	2	21	41	17	10
M-1	5	4	27	28	13	59
N-1	1	2	20	ND	28	8
N-2	1	1	193	ND	60	11
P-1	2	ND	ND	22	6	15
ref-1	7	17	7	91	7	20
ref-2	364	12	8	35	3	12
ref-3	5	12	2	10	1	11
ref-4	11	9	2	18	2	32
ref-5	292	11	113	418	27	<1

ND: 未測定

【0259】 （試驗例7）

活體內（in vivo）抗腫瘤效果

使用荷癌小鼠，如以下般評價化合物A-1對於具有KRAS變異之癌細胞之效果。

【0260】 藉由以26G注射針將細胞懸浮液皮下注射至裸小鼠（CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj，雌，5週齡，Charles River公司）的腹側部而將具有KRAS變異之人類肺癌細胞株Calu-6移植至小鼠。在腫瘤體積到達約200mm³之移植後17日的時間點，依據受驗化合物的投予量而將小鼠分成5組（每組各8隻），開始投予受驗化合物。對於4組（A-1投予組）的小鼠，每次使用10%DMSO／10% Cremophor EL／15%PEG400／15%HPCD作為溶劑（vehicle）而將0.0625mg／kg，0.25mg／kg，1mg／kg或4mg／kg的化合物A-1進行經口投予。對於剩餘的1組（溶劑對照組）的小鼠，僅將上述溶劑進行經口投予。受驗化合物或溶劑的投予係1日1次，進行10日。

【0261】 在移植後20日、24日及27日的時間點，測量腫瘤體積。腫瘤體積係在使用測徑器測量腫瘤的長徑及短徑後，遵循下述的計算式而算出。將結果揭示於圖9。圖9係表示腫瘤體積（平均±標準偏差）的經時變化之圖表。橫軸（X軸）表示移植後的日數，縱軸（Y軸）表示腫瘤體積。

$$\text{腫瘤體積 (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{長徑 (mm)} \times \text{短徑 (mm)} \times \text{短徑 (mm)}$$

【符號說明】

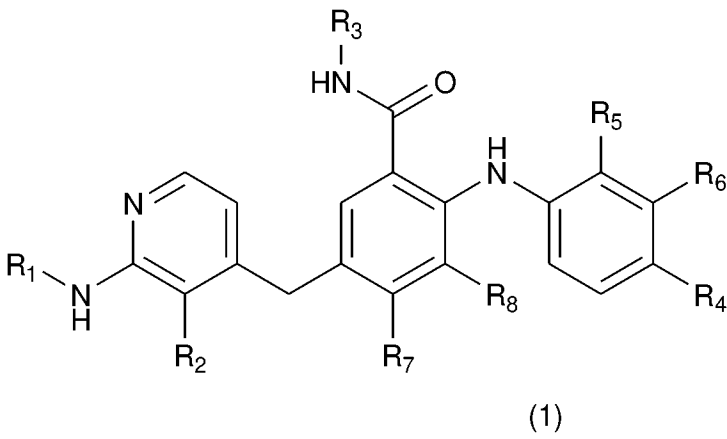
無。

【發明申請專利範圍】

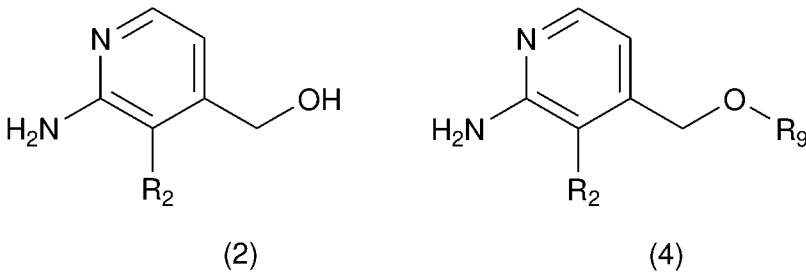
【請求項1】一種方法，其係製造下述通式（1）所表示之化合物或其藥學上可容許的鹽或者前述化合物或鹽的藥學上可容許的溶劑合物之方法，且包含：

（I）使下述通式（2）所表示之化合物在溶劑中與X₁－R₉所表示之化合物及鹼進行反應而獲得下述通式（4）所表示之化合物之步驟，

[化1]



[化2]



[式中，

R₁為－S（＝O）₂－NH－R₁₁或－S（＝O）₂－R₁₁，

R₁₁為氫原子、C1～6烷基（該C1～6烷基可被鹵素原子、羟基或C1～6烷氧基取代）或C3～6環烷基（該C3～6環烷基可被C1～6烷基取代），

R₂為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，

R₃為氫原子、C1～6烷基（該C1～6烷基可被鹵素原子、羟基或C1～6烷氧基取代）、C3～6環烷基（該C3～6環烷基可被鹵素原子或C1～6烷基取代）或C1～6烷氧基（該C1～6烷氧基可被鹵素原子、羟基或C1～6烷氧基取代），

R₄為氫原子、鹵素原子、C1~6烷基、C2~7烯基、C2~7炔基、C3~6環烷基或C1~6烷硫基，

R₅為鹵素原子或C1~6烷基，

R₆為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基，

R₇為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基，

R₈為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基，

X₁為鹵素原子或-O-R₉，

R₉為-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-O-R₁₂或-P(=O)(-O-R₁₂)₂，

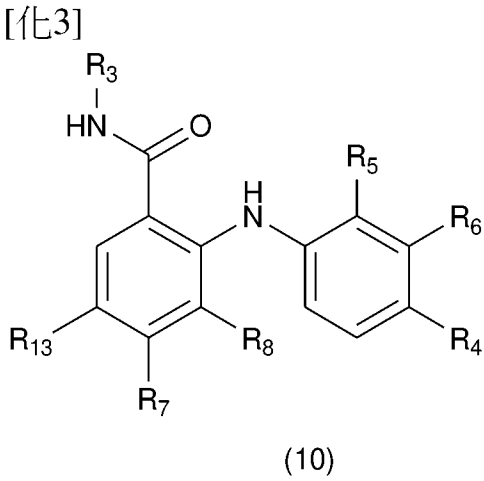
R₁₂為C1~6烷基或芳基]。

【請求項2】如請求項1之方法，其中，步驟(I)所使用之前述鹼為選自由N,N-二甲基胺基吡啶及1-甲咪唑所組成之群組的至少1種。

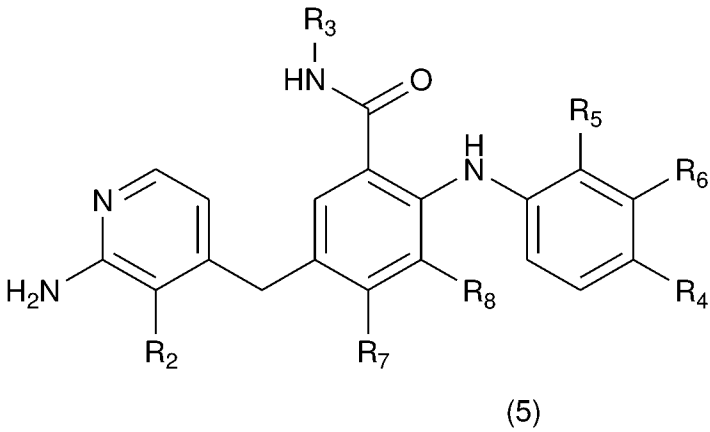
【請求項3】如請求項1或2之方法，其中，步驟(I)所使用之前述溶劑為選自由乙腈、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、4-甲基四氫呋喃、環戊基甲醚、及叔丁基甲醚所組成之群組的至少1種。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之方法，其中，進一步包含：

(II)使通式(4)所表示之化合物在溶劑中且觸媒的存在下與下述通式(10)所表示之化合物進行反應而獲得下述通式(5)所表示之化合物之步驟，



[化4]



[式中，

R_{13} 為 $-\text{B}(-\text{OR}_{14})(-\text{OR}_{15})$ 或 $-\text{BF}_3\text{K}$ ，

R_{14} 及 R_{15} 為各自獨立且為氫原子或C1~6烷基（該C1~6烷基可被C1~6烷氧基或芳基取代），或 R_{14} 及 R_{15} 係與隔在中間的氧原子及硼原子一起形成5~8員的飽和或不飽和環（該環可被C1~6烷基、C1~6烷氧基或芳基取代，又，可與苯環進行縮合），

$\text{R}_2\sim\text{R}_9$ 與上述同意義]。

【請求項5】如請求項4之方法，其中，步驟（II）所使用之前述觸媒為選自由

雙（烯丙基氯鈣）與2',6'-二甲氧基-2-（二環己基膦基）聯苯的組合、
雙（烯丙基氯鈣）與2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯的組合、
雙（烯丙基氯鈣）與2-二環己基膦基-2'-（N,N-二甲基胺基）聯苯的組合、

（2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯）[2-（2'-胺基-1,1'-聯苯）]
鈣（II）甲磺酸鹽、

2-二環己基膦基-2-（N,N-二甲基胺基）聯苯（2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基）鈣（II）甲磺酸鹽、及

(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II)甲磺酸鹽

所組成之群組的至少1個。

【請求項6】如請求項4或5之方法，其中，步驟(II)所使用之前述溶劑包含C1~6醇。

【請求項7】如請求項4至6中任一項之方法，其中，進一步包含：

(III)使通式(5)所表示之化合物與 $X_2-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 或 $X_2-S(=O)_2-R_{11}$ 所表示之化合物進行反應而獲得通式(1)所表示之化合物或者其鹽或前述化合物或者鹽的溶劑合物之步驟，

[式中， X_2 為鹵素原子， R_{11} 與上述同意義]。

【請求項8】如請求項1至7中任一項之方法，其中，

R_9 為 $-C(=O)-O-R_{12}$ ，

R_{12} 為C1~6烷基或芳基。

【請求項9】如請求項1至8中任一項之方法，其中，

R_2 為氟原子，

R_1 為 $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ ，

R_{11} 為C1~4烷基，

R_3 為氫原子或環丙基，

R_5 為氟原子，

R_6 為氫原子，

R_4 為碘原子或環丙基，

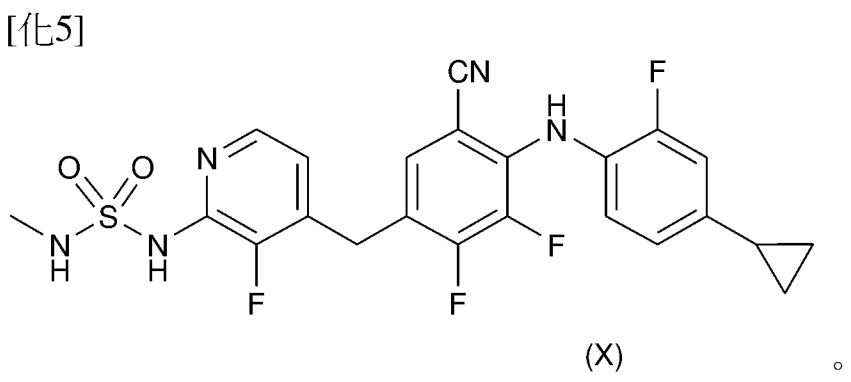
R_7 為氟原子，

R_8 為氟原子，

X_1 為氯原子。

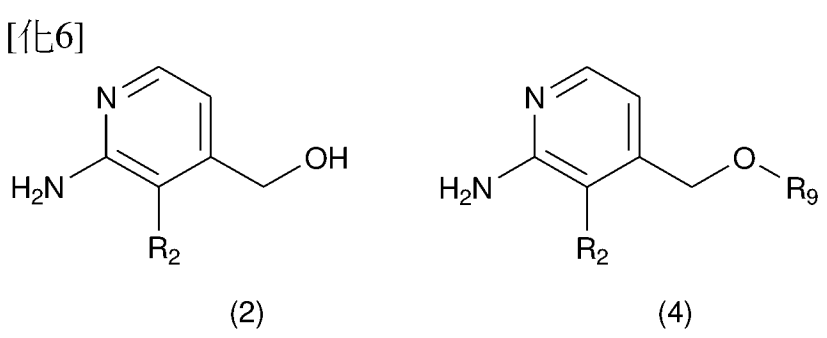
【請求項10】如請求項1至9中任一項之方法，其中，通式（1）所表示之化合物為2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺。

【請求項11】一種組合物，其係包含2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺的鈉鹽與以下述式（X）所示之化合物或其鈉鹽之組合物，組合物所含之式（X）的化合物或其鈉鹽的量相對於組合物所含之2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺的鈉鹽的重量為3.0w/w%以下，



【請求項12】一種方法，其係製造下述通式（4）所表示之化合物之方法，且包含：

（I）使下述通式（2）所表示之化合物在溶劑中與X₁-R₉所表示之化合物及鹼進行反應而獲得通式（4）所表示之化合物之步驟，



[式中，

R_2 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基，

X_1 為鹵素原子或 $-O-R_9$ ，

R_9 為 $-C(=O)-R_{12}$ 、 $-C(=O)-O-R_{12}$ 或 $-P(=O)(-O-R_{12})_2$ ，

R_{12} 為C1~6烷基或芳基]。

【請求項13】如請求項12之方法，其中，步驟(I)所使用之前述鹼為選自由N,N-二甲基胺基吡啶及1-甲咪唑所組成之群組的至少1種。

【請求項14】如請求項12或13之方法，其中，步驟(I)所使用之前述溶劑為選自由乙腈、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、4-甲基四氫呋喃、環戊基甲醚、及叔丁基甲醚所組成之群組的至少1種。

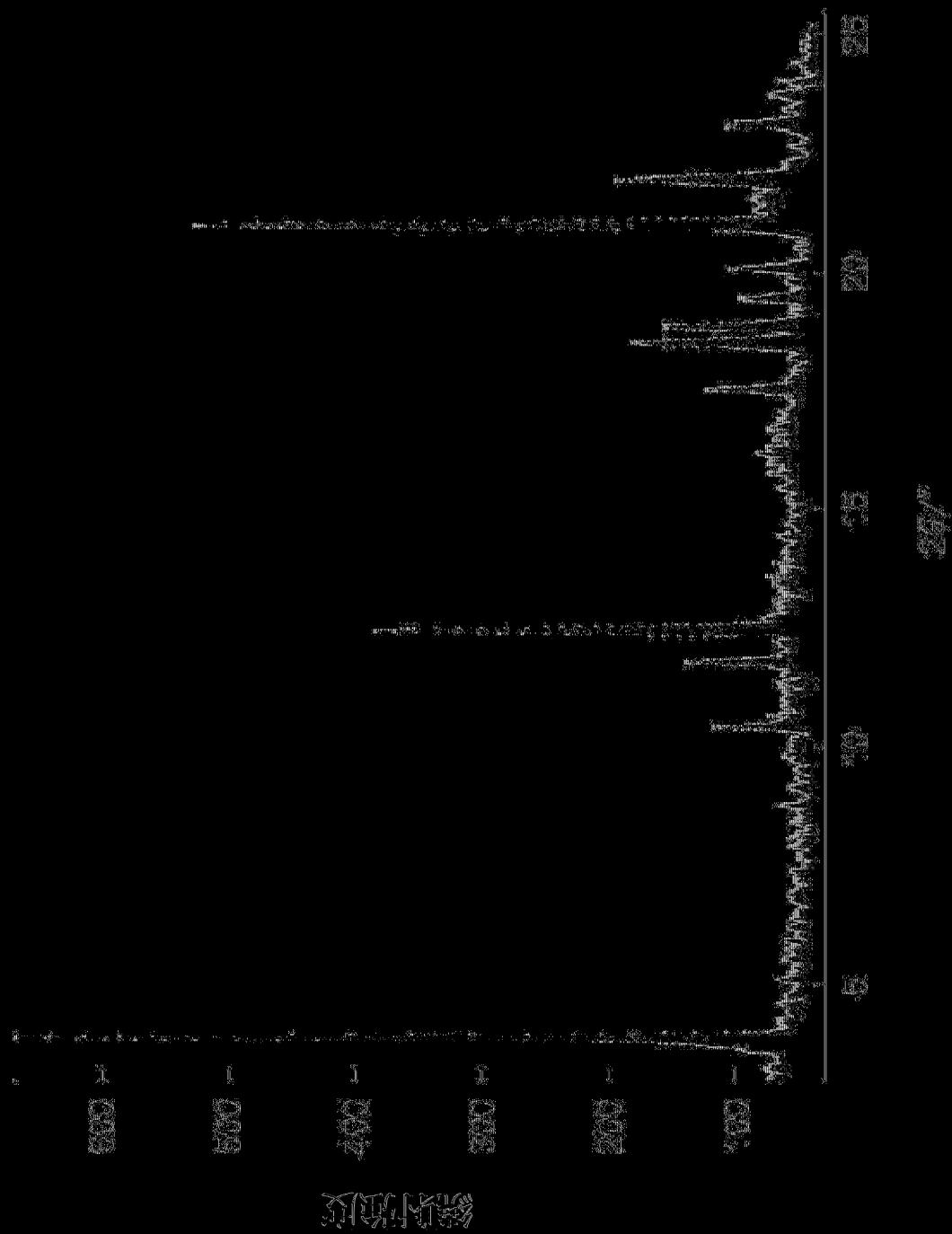
【請求項15】如請求項12至14中任一項之方法，其中，

R_9 為 $-C(=O)-O-R_{12}$ ，

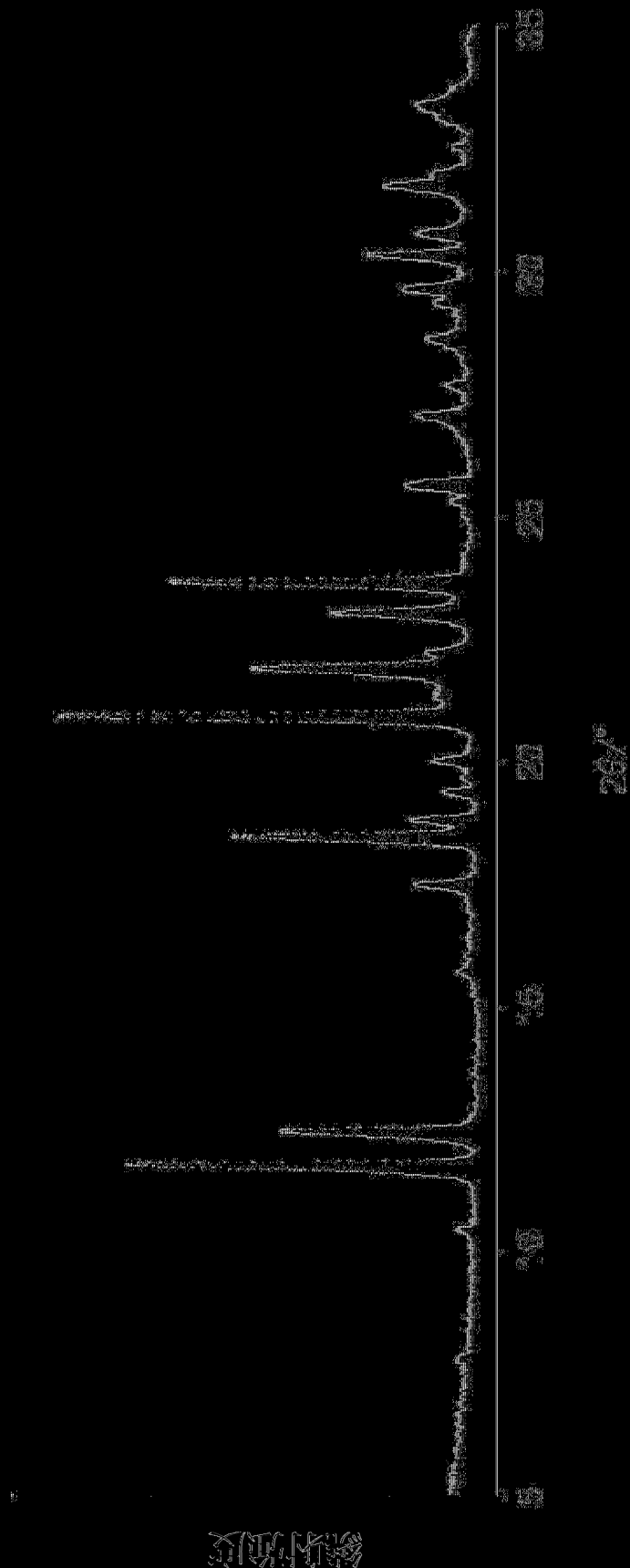
R_{12} 為C1~6烷基或芳基。

【請求項16】(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基甲基碳酸酯。

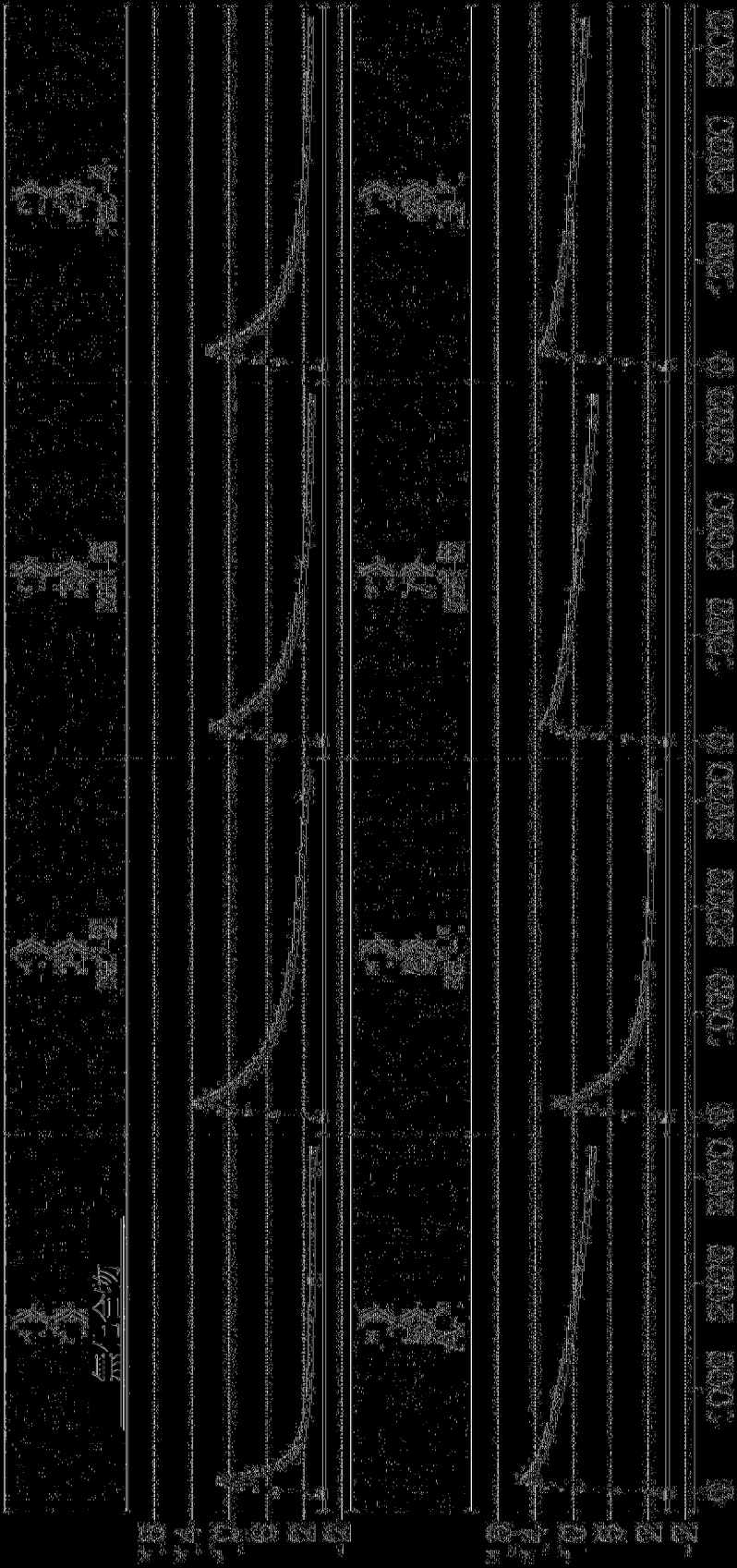
|(發明圖式)|



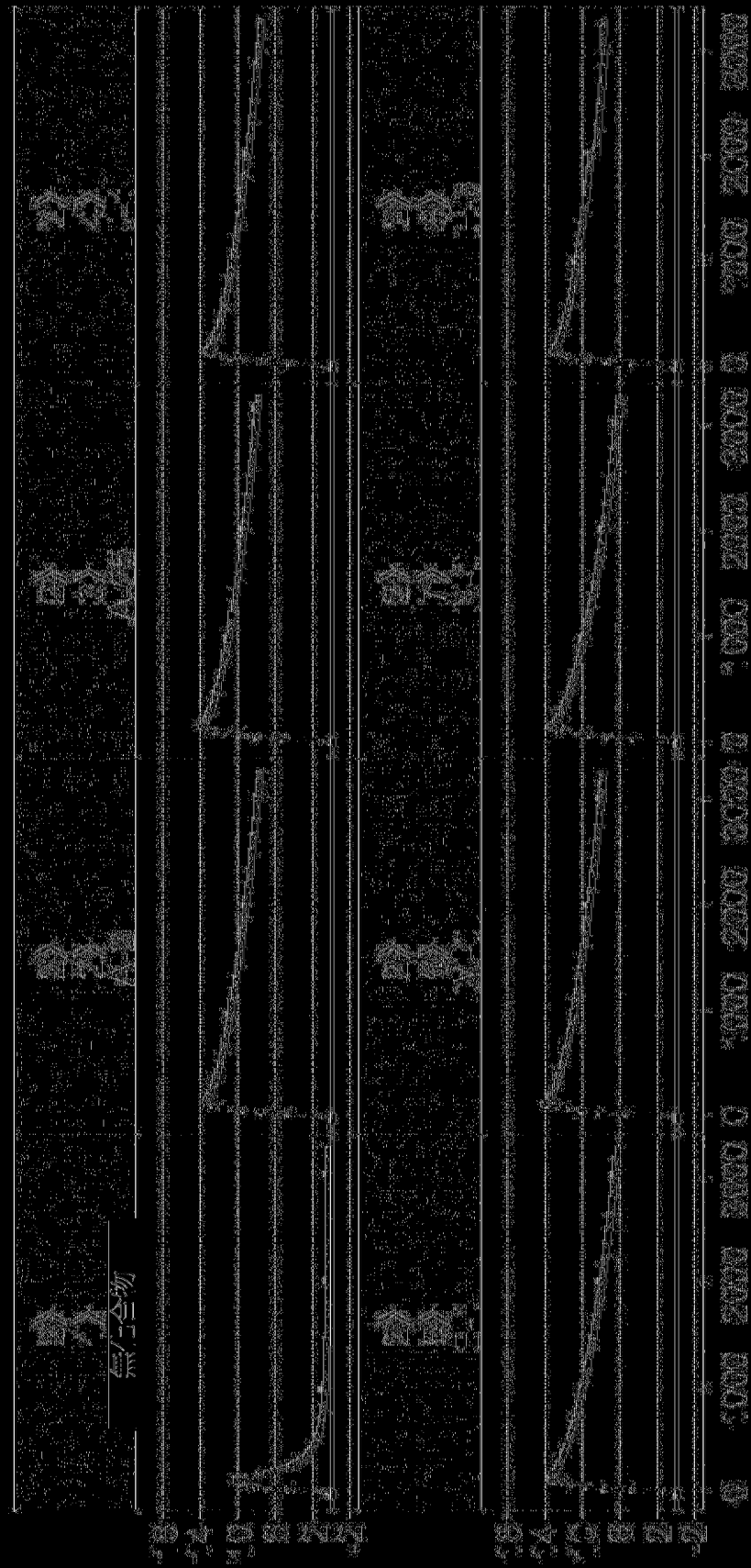
|(圖1)|



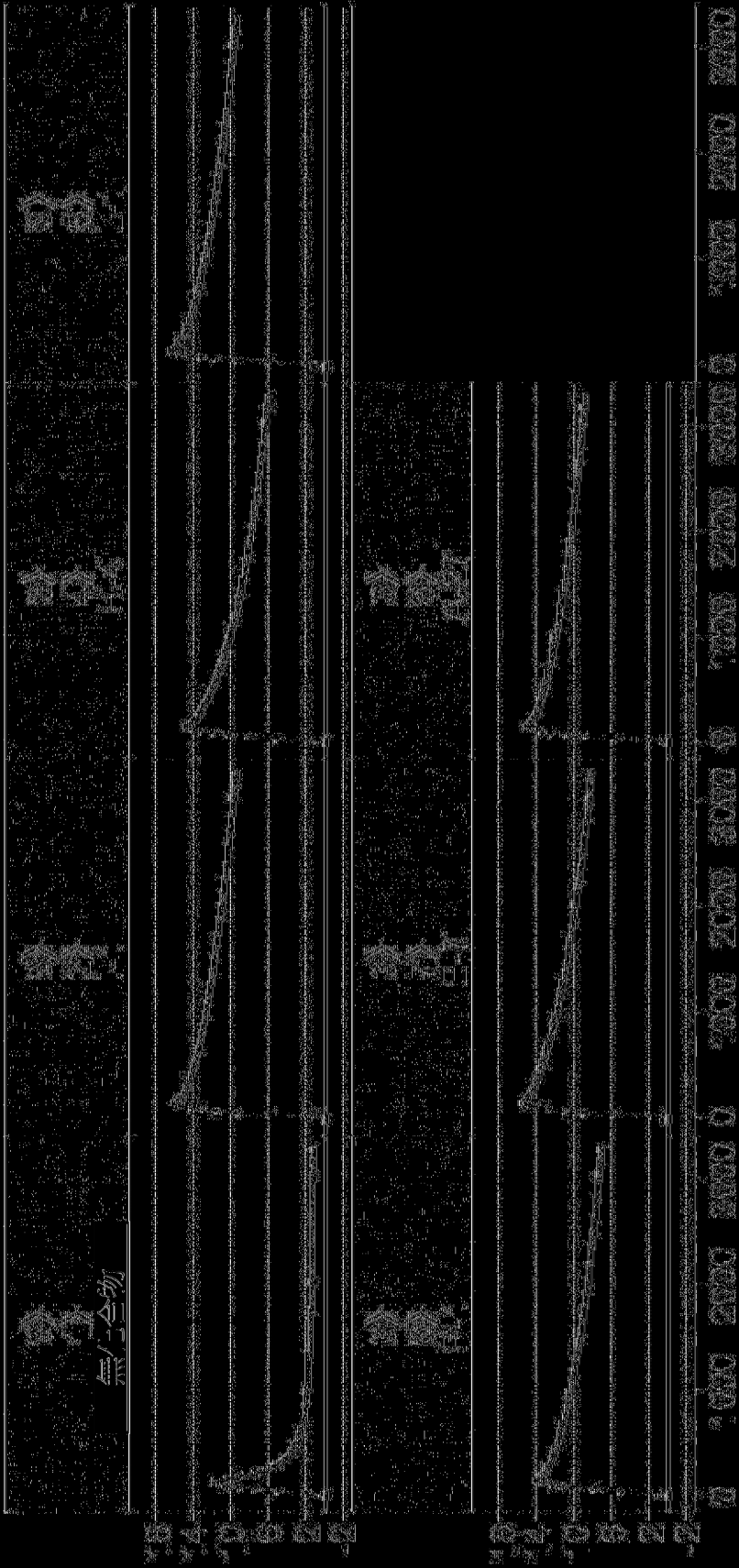
強度
(圖2)



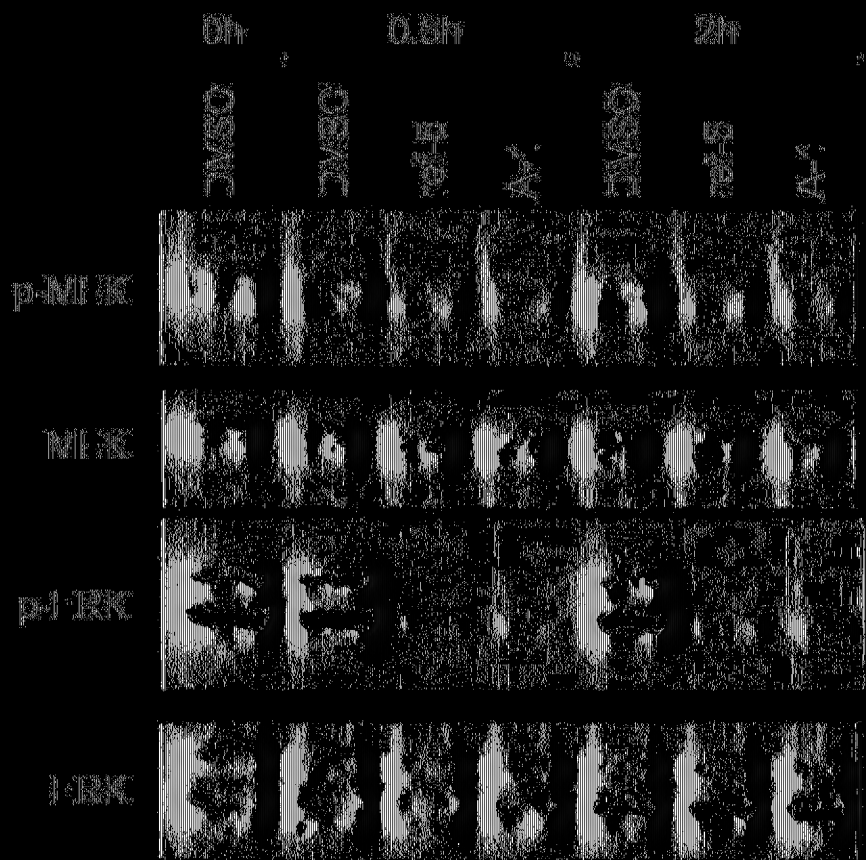
(圖4)



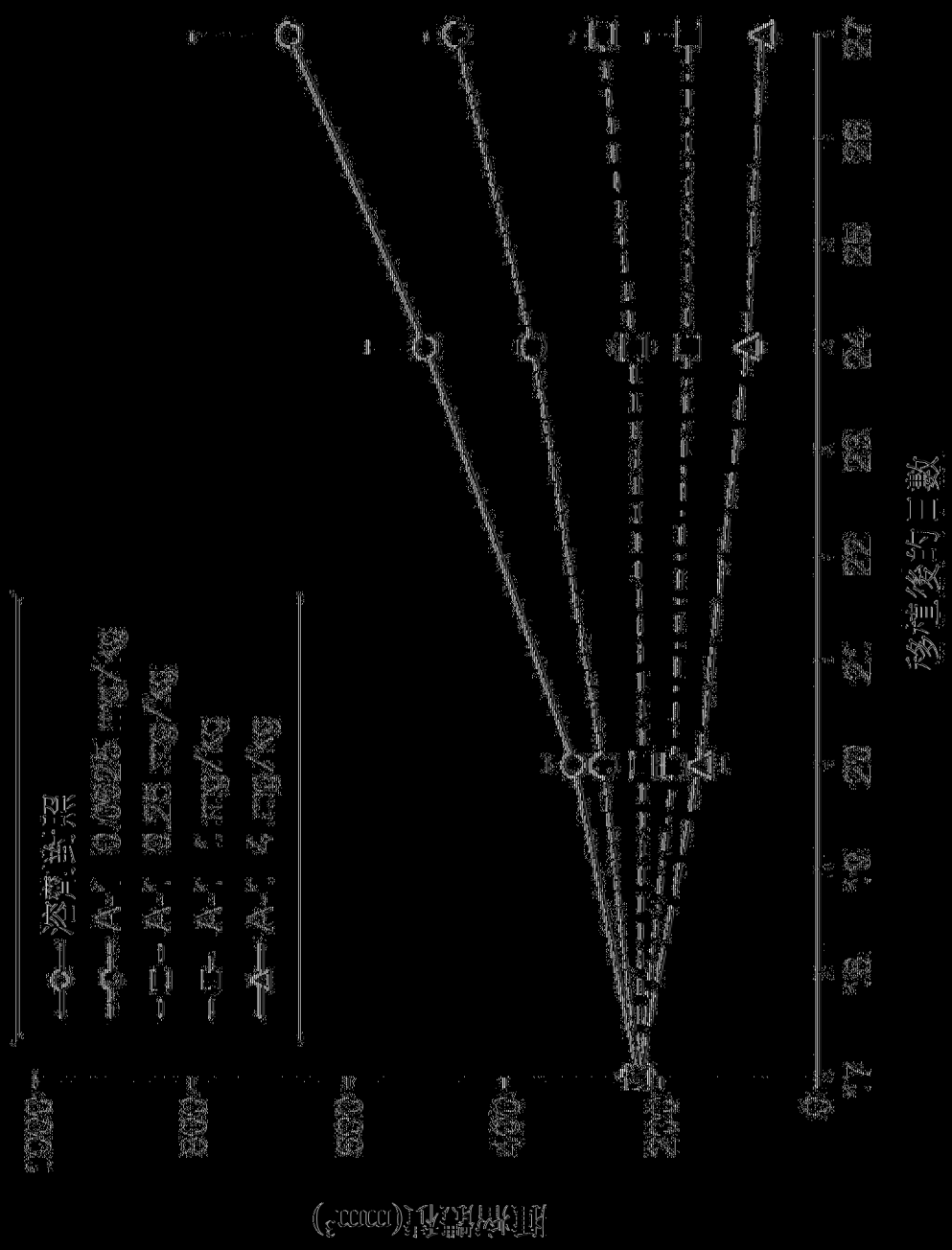
(F5)



(6)



(圖 8)



(6)