

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B1)

(11) 特許番号

特許第6971432号
(P6971432)

(45) 発行日 令和3年11月24日(2021.11.24)

(24) 登録日 令和3年11月4日(2021.11.4)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 307/10	(2006.01)	C 07 C 307/10	C S P
C07D 213/75	(2006.01)	C 07 D 213/75	
C07D 405/12	(2006.01)	C 07 D 405/12	
C07D 307/14	(2006.01)	C 07 D 307/14	
C07C 311/08	(2006.01)	C 07 C 311/08	

請求項の数 14 (全 191 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2021-536299 (P2021-536299)
 (86) (22) 出願日 令和3年1月21日(2021.1.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2021/002088
 審査請求日 令和3年6月21日(2021.6.21)
 (31) 優先権主張番号 特願2020-8757 (P2020-8757)
 (32) 優先日 令和2年1月22日(2020.1.22)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000003311
 中外製薬株式会社
 東京都北区浮間5丁目5番1号
 (74) 代理人 100088155
 弁理士 長谷川 芳樹
 (74) 代理人 100128381
 弁理士 清水 義憲
 (72) 発明者 一色 義明
 神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬
 株式会社内
 (72) 発明者 渡辺 史郎
 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中
 外製薬株式会社内

最終頁に続く

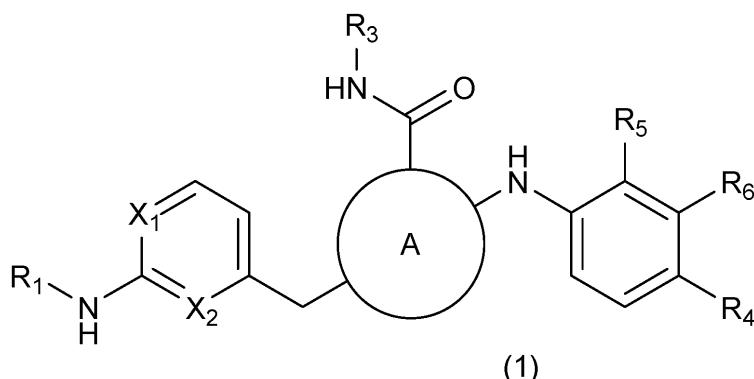
(54) 【発明の名称】抗腫瘍活性を有するアリールアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(1)で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物
若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物。

【化1】



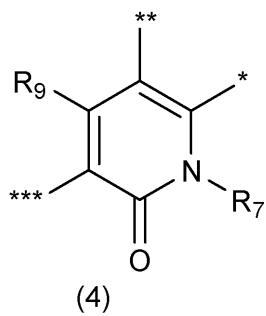
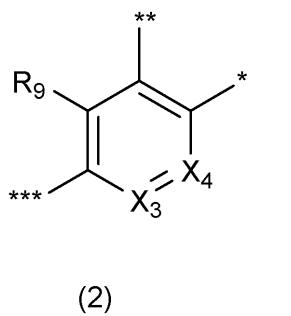
10

[式中、

環Aは、下記一般式(2)又は(4)(ここで、*、**及び***が付された結合手
はそれぞれ-NH-、-CONH-及び-CH₂-に結合している。)で表される基であ
り、

20

【化 2】



X_1, X_2, X_3 及び X_4 は各々独立して $-CR_2 =$ 又は $-N =$ であり、

R_2 は水素原子、ハロゲン原子又は C 1 ~ 6 アルキル基であり、

R_1 は $-S(=O)_2-NH-R_8$ 又は $-S(=O)_2-R_8$ であり、

R_8 は、水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基（当該 C 1 ~ 6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又は C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換されていてもよい。）又は単環式の C 3 ~ 6 シクロアルキル基（当該 C 3 ~ 6 シクロアルキル基は C 1 ~ 6 アルキル基で置換されていてもよい。）であり、

R_3 は、水素原子、C 1～6 アルキル基、C 3～6 シクロアルキル基又はC 1～6 アルコキシ基（当該 C 1～6 アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。）であり、

R₅ はハロゲン原子又はC1～6アルキル基であり、

R_6 は水素原子、ハロゲン原子又は C 1 ~ 6 アルキル基であり、 R_4 はハロゲン原子又はシクロプロピル基であり、

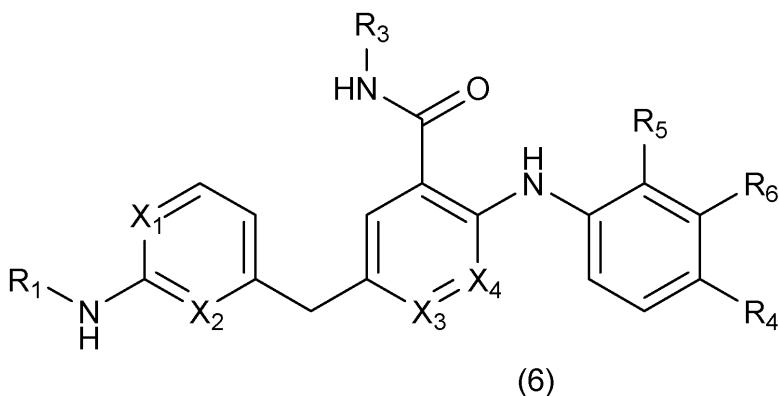
R₇ は水素原子又はメチル基であり、

R₉ は水素原子、ハロゲン原子又は C₁ ~ 6 アルキル基である。]

【請求項 2】

一般式(1)で表される化合物は下記一般式(6)で表される化合物である、請求項1に記載の化合物、塩又は溶媒和物。

【化 3】



「式中、

X_1, X_2, X_3 及び X_4 は各々独立して $-CR_2 =$ 又は $-N =$ であり、

R₂は水素原子、ハロゲン原子又はC1～6アルキル基であり、

R_1 は $-S(=O)_2-NH-R_8$ 又は $-S(=O)_2-R_8$ であり、

R_8 は、水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基（当該 C 1 ~ 6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又は C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換されていてもよい。）又は単環式の C 3 ~ 6 シクロアルキル基（当該 C 3 ~ 6 シクロアルキル基は C 1 ~ 6 アルキル基で置換されていてもよい。）であり、

R₃は、水素原子、C₁～6アルキル基、C₃～6シクロアルキル基又はC₁～6アル

コキシ基(当該C1～6アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。)であり、

R₅はハロゲン原子又はC1～6アルキル基であり、

R₆は水素原子、ハロゲン原子又はC1～6アルキル基であり、R₄はハロゲン原子又はシクロプロピル基である。]

【請求項3】

R₂は水素原子又はハロゲン原子であり、

R₈は、C1～6アルキル基(当該C1～6アルキル基はハロゲン原子又はC1～6アルコキシ基で置換されていてもよい。)又は単環式のC3～6シクロアルキル基(当該C3～6シクロアルキル基はC1～6アルキル基で置換されていてもよい。)であり、

R₃は、水素原子、C1～6アルキル基、C3～6シクロアルキル基又はC1～6アルコキシ基(当該C1～6アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。)であり、

R₅はハロゲン原子であり、

R₆は水素原子であり、R₄はハロゲン原子又はシクロプロピル基である、

請求項1又は2に記載の化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項4】

R₂は水素原子又はフッ素原子であり、

R₈は、C1～4アルキル基(当該C1～4アルキル基はフッ素原子又はC1～4アルコキシ基で置換されていてもよい。)又はシクロプロピル基(当該シクロプロピル基はC1～4アルキル基で置換されていてもよい。)であり、

R₃は、水素原子、C1～4アルキル基、シクロプロピル基又はC1～4アルコキシ基(当該C1～4アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。)であり、

R₅はフッ素原子であり、

R₆は水素原子であり、R₄はヨウ素原子又はシクロプロピル基である、

請求項1又は2に記載の化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項5】

R₂はフッ素原子であり、

R₁は-S(=O)₂-NH-R₈であり、

R₈はC1～4アルキル基であり、

R₃は水素原子又はシクロプロピル基であり、

R₅はフッ素原子であり、

R₆は水素原子であり、R₄はヨウ素原子又はシクロプロピル基である、

請求項1又は2に記載の化合物、塩又は溶媒和物。

【請求項6】

N-シクロプロピル-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド、

2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド、

2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド、

N-シクロプロピル-5-[2-(エチルスルファモイルアミノ)-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド、

N-シクロプロピル-3,4-ジフルオロ-5-[3-フルオロ-2-(2-フルオロエチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド、

10

20

30

40

50

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、

5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド、 10

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メチルプロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、 20

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロブチル) スルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアミド、 30

5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド、

5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - メトキシベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メチルスルファモイルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メタンスルホニアミド) フェニル] メチル] ベンズアミド、

4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、 40

N - シクロプロピル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロブチル) スルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メチルスルファニルアニリノ) ベンズアミド、 50

2 - (4 - エチニル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、

2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、

2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - N - メトキシベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (オキサン - 4 - イルスルホニルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド、
10

2 - [4 - (ジフルオロメチルスルファニル) - 2 - フルオロアニリノ] - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(4 - フルオロ - 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) アミノ] - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] オキシベンズアミド、

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシ - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド、
20

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド、

5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド、

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 2 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ピリジン - 4 - カルボキサミド、
30

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 8 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド、

5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド、

4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド、及び
40

1 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

から選択される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物。

【請求項 7】

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、
50

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド、

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、

N - シクロプロピル - 5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド、

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、

5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メチルプロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロブチル) スルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアミド、

5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド、

5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - メトキシベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メチルスルファモイルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フル

10

20

30

40

50

オロ - 3 - (メタンスルホンアミド)フェニル]メチル]ベンズアミド、
 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ -
 2 - (メチルスルファモイルアミノ)ピリジン - 4 - イル]メチル]ベンズアミド、及び
 N - シクロプロピル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フル
 オロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ)ピリジン - 4 - イル]メチル] - 1 - メチル
 - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

から選択される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物。

【請求項 8】

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 10
) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ)ピリジン - 4 - イル]
 メチル]ベンズアミド、
 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルス
 ルファモイルアミノ)ピリジン - 4 - イル]メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン
 - 3 - カルボキサミド、及び
 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[
 3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ)ピリジン - 4 - イル]メチル]ベン
 ズアミド

から選択される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物。

20

【請求項 9】

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[
 3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ)ピリジン - 4 - イル]メチル]ベン
 ズアミド若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され
 得る溶媒和物。

【請求項 10】

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[
 3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ)ピリジン - 4 - イル]メチル]ベン
 ズアミド若しくはそのナトリウム塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒
 和物。

30

【請求項 11】

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[
 3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ)ピリジン - 4 - イル]メチル]ベン
 ズアミド又はその薬学上許容され得る塩。

【請求項 12】

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[
 3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ)ピリジン - 4 - イル]メチル]ベン
 ズアミド又はそのナトリウム塩。

【請求項 13】

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[
 3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ)ピリジン - 4 - イル]メチル]ベン
 ズアミドのナトリウム塩。

40

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物、塩又は溶媒和物を有効成分として含有
 する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、R A F / M E K 複合体安定化活性及び / 又はM E K 阻害活性を有し、細胞増
 生性疾患、特にがんの治療又は予防に有用なアリールアミド誘導体、及びそのようなアリ

50

－ルアミド誘導体を有効成分として含有する R A F / M E K 複合体安定化剤又は M E K 阻害剤に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

M E K (マイトジエン活性化プロテインキナーゼキナーゼ) は M A P K シグナル経路のセリン・スレオニンキナーゼであり、細胞内にシグナルを伝達し、細胞の増殖に深く関与していることが知られている(非特許文献 1 参照)。M E K 阻害剤としては P D 0 3 2 5 9 0 1、C H 4 9 8 7 6 5 5、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブなどが報告されており(特許文献 1 及び非特許文献 2 参照)、単剤で又は R A F 阻害剤との併用により、R A F 変異を有するがん、例えば B R A F 変異を有する悪性黒色腫に対して臨床上の効果を示すことが報告されている(非特許文献 3 及び 4 参照)。

10

【0 0 0 3】

他方、M E K 阻害剤の中には、R A S 変異を有するがん、例えば R A S 変異を有する非小細胞肺癌に対する臨床上の効果が必ずしも十分でないものがあることが知られている。実際、セルメチニブ及びトラメチニブは K R A S 変異を有する非小細胞肺癌の臨床試験において効果が乏しかったことが報告されている(非特許文献 5 及び 6 参照)。

【0 0 0 4】

M E K 阻害剤としてのみならず R A F / M E K 複合体の安定化剤としても知られている C H 5 1 2 6 7 6 6 (特許文献 2 並びに非特許文献 7 及び 8 参照) は、R A S 変異を有する非小細胞肺癌に対して臨床上の効果を示すことが報告されている(非特許文献 9 参照)。また、C H 5 1 2 6 7 6 6 は R A F / M E K 複合体を安定化するとともに、M E K リン酸化の亢進(M A P K シグナル経路のフィードバック活性化)(非特許文献 10 参照)を抑制することも報告されている(非特許文献 7 及び 8 参照)。このフィードバック活性化は、R A S 変異を有するがんに対する M E K 阻害剤の臨床上の効果が必ずしも十分でない理由の 1 つとも考えられている(非特許文献 10 参照)。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0 0 0 5】

【特許文献 1】国際公開第 2 0 0 6 / 0 1 1 4 6 6 号

30

【特許文献 2】国際公開第 2 0 0 7 / 0 9 1 7 3 6 号

【非特許文献】

【0 0 0 6】

【非特許文献 1】N a t u r e . 2 0 1 8 , v o l . 1 5 , p . 7 0 9 - 7 2 0

【非特許文献 2】M o l e c u l e s . 2 0 1 7 , v o l . 2 2 , e 1 5 5 1

【非特許文献 3】N . E n g l . J . M e d . 2 0 1 2 , v o l . 3 6 7 , p . 1 0 7 - 1 1 4

【非特許文献 4】N . E n g l . J . M e d . 2 0 1 2 , v o l . 3 6 7 , p . 1 6 9 4 - 1 7 0 3

【非特許文献 5】J A M A . 2 0 1 7 , v o l . 3 1 7 , n o . 1 8 , p . 1 8 4 4 - 1 8 5 3

40

【非特許文献 6】A n n . O n c o l . 2 0 1 5 , v o l . 2 6 , n o . 5 , p . 8 9 4 - 9 0 1

【非特許文献 7】C a n c e r R e s . 2 0 1 3 , v o l . 7 3 , n o . 1 3 , p . 4 0 5 0 - 4 0 6 0

【非特許文献 8】C a n c e r C e l l . 2 0 1 4 , v o l . 2 5 , n o . 5 , p . 6 9 7 - 7 1 0

【非特許文献 9】J . C l i n . O n c o l . 2 0 1 7 , v o l . 3 5 , n o . 1 5 , s u p p l . , 2 5 0 6

【非特許文献 10】N a t . R e v . C l i n . O n c o l . 2 0 1 4 , v o l . 1 1 , p . 3 8 5 - 4 0 0

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防に有用な R A F / M E K 複合体安定化剤又は M E K 阻害剤はいくつか知られているものの、未だ、消費者の多様な需要を満たすのに十分な選択肢が存在するとは言えないのが実情である。

【0008】

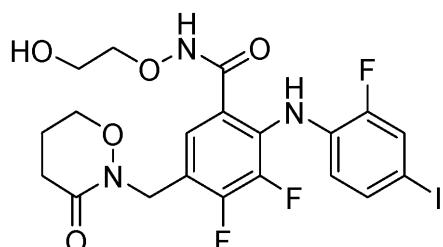
そこで、本開示は、R A F / M E K 複合体安定化活性及び／又はM E K 阻害活性を有し、細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防に有用な新規化合物、又は細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防に有用な新規の R A F / M E K 複合体安定化剤又はM E K 阻害剤を提供することを目的とする。 10

【課題を解決するための手段】

【0009】

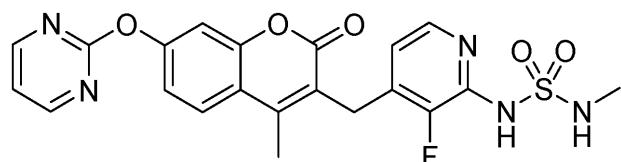
本発明者は、上記のような新規化合物を創生するために、公知のM E K 阻害剤である下記 C H 4 9 8 7 6 5 5 と公知の R A F / M E K 複合体安定化剤である下記 C H 5 1 2 6 7 6 6 に着目した。 20

【化1】



CH4987655

【化2】



CH5126766

【0010】

C H 4 9 8 7 6 5 5 は、別のM E K 阻害剤である P D 0 3 2 5 9 0 1 と比較すると、非細胞系におけるM E K 阻害活性は同等であるものの、M E K からのより遅い乖離を示す。そして、カニクイザル末梢血では P D 0 3 2 5 9 0 1 より強いM E K 阻害活性を示し(I C₅₀ が低く)、より長く持続するM E K 阻害を実現する。それらは、C H 4 9 8 7 6 5 5 のベンズアミド骨格の5'位に存在する、3-オキソ-[1,2]オキサジナン環構造を含む特徴的な置換基に起因するものと考えられている(B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . 2 0 1 1 , v o l . 2 1 , n o . 6 , p . 1 7 9 5 - 1 8 0 1 参照)。 40

【0011】

C H 5 1 2 6 7 6 6 はM E K と特徴的な構造の複合体を形成する。すなわち、C H 5 1 2 6 7 6 6 がM E K に結合すると、M E K 活性化セグメントが移動し、それに伴い、M E K の A s n 2 2 1 及び S e r 2 2 2 が、P D 0 3 2 5 0 8 9 (P D 0 3 2 5 9 0 1 のエナンチオマー) が結合する場合とは空間的に異なった場所に配置される。複合体において、C H 5 1 2 6 7 6 6 のスルファミド基はM E K の A s n 2 2 1 とは直接に、S e r 2 2 2 とは水を介して水素結合をしている。S e r 2 2 2 は R A F によりリン酸化される2つのアミノ酸の1つであることから、C H 5 1 2 6 7 6 6 の R A F / M E K 複合体安定化作用とM E K リン酸化の亢進(M A P K シグナル経路のフィードバック活性化) 抑制作作用はそのような複合体構造に起因するものと考えられている(C a n c e r C e l l . 2 0 1 50

4, vol. 25, no. 5, p. 697 - 710 (非特許文献 8) 参照)。

【0012】

CH₄987655は、MEKに結合すると、CH₅126766と類似したAsn221及びSer222の空間的配置をもたらす。また、Asn221と相互作用する点でもCH₅126766と類似している。CH₄987655は弱いながらもMEKリン酸化の亢進抑制作用を有しているが、これはそのような複合体構造に起因するものと考えられている(Cancer Cell. 2014, vol. 25, no. 5, p. 697 - 710 (非特許文献 8) 参照)。

【0013】

CH₄987655はSer222とは距離があり相互作用せず、また、Asn221との相互作用は3-オキソ-[1,2]オキサジナン環構造を介した弱いものである点でCH₅126766と異なる。他方、CH₅126766は、CH₄987655やPD0325901などのMEK阻害剤とは異なりLys97と相互作用しない。

【0014】

本発明者は、以上のような分析に基づいて次の2つの仮説を立てた。

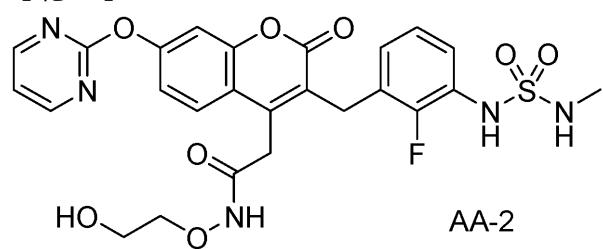
(仮説1) Lys97と水素結合し得る化学構造をCH₅126766に導入すれば、CH₅126766が有するRAF/MEK複合体安定化活性とMEKリン酸化の亢進(MAPKシグナル経路のフィードバック活性化)抑制活性を維持しつつ、CH₄987655と同等のMEK阻害活性を獲得できる。

(仮説2) Asn221及びSer222と強い水素結合を形成し得る化学構造をCH₄987655に導入すれば、CH₄987655が有するMEK阻害活性を維持しつつ、CH₅126766と同等のRAF/MEK複合体安定化活性とMEKリン酸化の亢進(MAPKシグナル経路のフィードバック活性化)抑制活性を獲得できる。

【0015】

CH₄987655とMEKの複合体では、CH₄987655のヒドロキサマート構造がMEKのLys97と相互作用している。そこで、仮説1に基づき、ヒドロキサマート構造を持つ置換基をCH₅126766の構造に導入した下記化合物AA-2を製造した。

【化3】



10

20

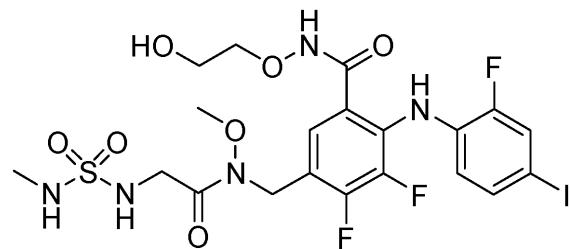
30

【0016】

CH₅126766とMEKの複合体では、CH₅126766のスルファミド構造がMEKのAsn221及びSer222と相互作用している。そこで、仮説2に基づき、スルファミド構造をCH₄987655の5'位側鎖相当構造の末端部位に導入した下記化合物AA-1を製造した。

40

【化4】



50

【0017】

化合物AA-2及び化合物AA-1について、MEK1阻害活性(IC₅₀)、BRAF阻害活性(IC₅₀)、HCT-116増殖阻害活性(IC₅₀)及び/又はColo-205増殖阻害活性(IC₅₀)を後述の試験例3、4又は5と同様にして測定した(HCT-116及びColo-205はATCCから入手)。結果を下記表1に示す。なお、HCT-116及びColo-205はそれぞれRAS変異及びBRAF変異を有するヒトがん細胞である。

【表1】

表1

化合物番号	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	HCT-116 IC ₅₀ (nM)	Colo-205 IC ₅₀ (nM)
AA-2	>8000	2200	45000	ND
AA-1	21	3	2	0.4

ND: 未測定

【0018】

表1から明らかなように、化合物AA-2は期待されたプロファイルを獲得しなかった。他方、化合物AA-1は、顕著なMEK1阻害活性、BRAF阻害活性、HCT-116増殖阻害活性及びColo-205増殖阻害活性を示した。

【0019】

本発明者は、化合物AA-1をリード化合物として鋭意検討を重ねた結果、特定のアリールアミド誘導体がRAF/MEK複合体安定化活性及び/又はMEK阻害活性を有し、細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防に有用であることを見出すに至った。

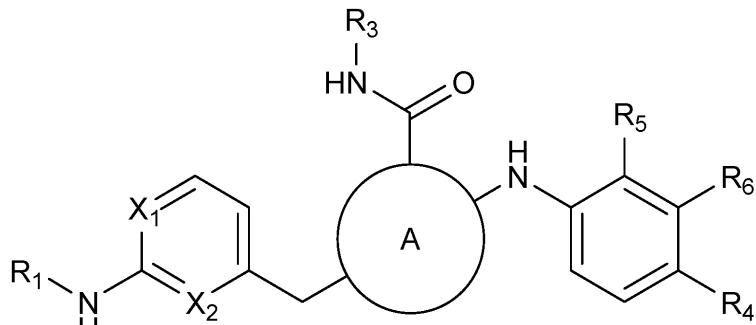
【0020】

本開示は、下記(A1)~(A6)に記載の化合物、塩又は溶媒和物を提供する。

(A1)

下記一般式(1)で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物。

【化5】



[式中、

環Aは、下記一般式(2)、(3)、(4)又は(5)(ここで、*、**及び***が付された結合手はそれぞれ-NH-、-CONH-及び-CH₂-に結合している。)で表される基であり、

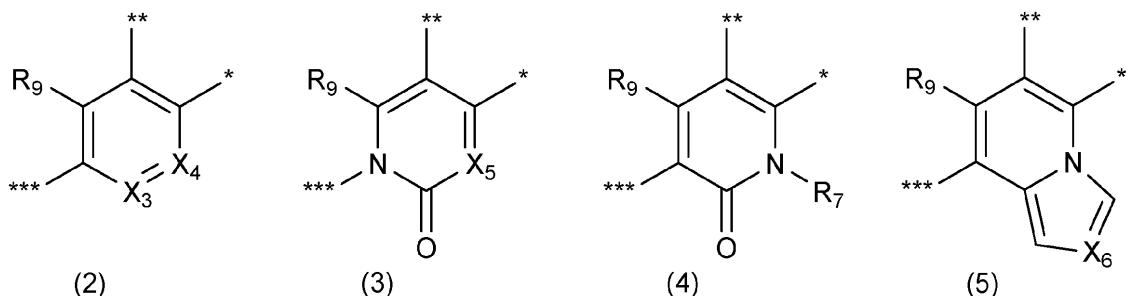
10

20

30

40

【化 6】



X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 及び X_6 は各々独立して -CR₂- 又は -N= であり、
 R_2 は水素原子、ハロゲン原子又は C₁ ~ 6 アルキル基であり、
 R_1 は -S(=O)₂-NH-R₈ 又は -S(=O)₂-R₈ であり、
 R_8 は、水素原子、C₁ ~ 6 アルキル基（当該 C₁ ~ 6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁ ~ 6 アルコキシ基、C₃ ~ 6 シクロアルキル基又は C₃ ~ 6 ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい。）、単環式若しくは二環式の C₃ ~ 6 シクロアルキル基（当該 C₃ ~ 6 シクロアルキル基は C₁ ~ 6 アルキル基又は C₁ ~ 6 アルコキシ基で置換されていてもよい。）又は单環式若しくは二環式の C₃ ~ 6 ヘテロシクロアルキル基であり、

R₃は、水素原子、C1～6アルキル基（当該C1～6アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又はC1～6アルコキシ基で置換されていてもよい。）、C3～6シクロアルキル基（当該C3～6シクロアルキル基はハロゲン原子又はC1～6アルキル基で置換されていてもよい。）又はC1～6アルコキシ基（当該C1～6アルコキシ基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又はC1～6アルコキシ基で置換されていてもよい。）であり、

R_5 はハロゲン原子又はC 1 ~ 6 アルキル基であり、

R_6 は水素原子、ハロゲン原子又は C 1 ~ 6 アルキル基であり、 R_4 は水素原子、ハロゲン原子、C 1 ~ 6 アルキル基、C 2 ~ 7 アルケニル基、C 2 ~ 7 アルキニル基、C 3 ~ 6 シクロアルキル基又は C 1 ~ 6 アルキルチオ基であるか、又は R_6 及び R_4 は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって不飽和ヘテロ 5 員環を形成しており、

R₇ は水素原子又はC1～6アルキル基であり、

R₉は水素原子、ハロゲン原子又はC1～6アルキル基である。]

(0 0 2 1)

(A 2)

環 A は一般式(2)又は(4)で表される基であり、

R_8 は、水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基（当該 C 1 ~ 6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又は C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換されていてもよい。）又は単環式の C 3 ~ 6 シクロアルキル基（当該 C 3 ~ 6 シクロアルキル基は C 1 ~ 6 アルキル基で置換されていてもよい。）であり、

R_3 は、水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基、C 3 ~ 6 シクロアルキル基又はC 1 ~ 6 アルコキシ基（当該 C 1 ~ 6 アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。）であり

R_6 は水素原子、ハロゲン原子又は C 1 ~ 6 アルキル基であり、 R_4 はハロゲン原子又はシクロプロピル基であり。

R₂は水素原子又はメチル基である。

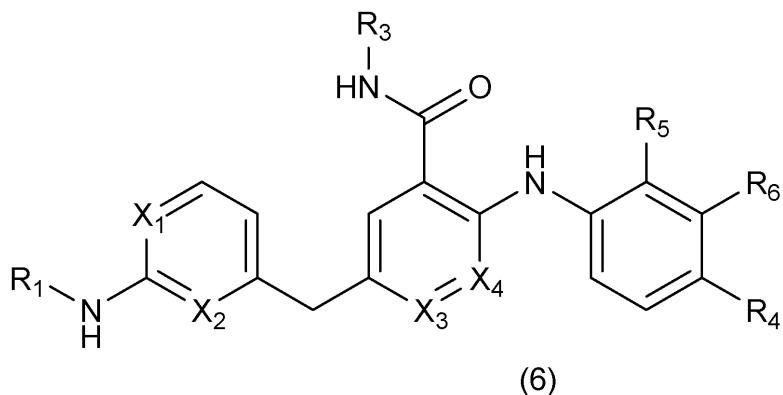
(A-1)に記載の化合物、塩又は溶媒和物。

〔 0 0 2 2 〕

(A 3)

一般式(1)で表される化合物は下記一般式(6)で表される化合物である、(A1)に記載の化合物、塩又は溶媒和物。

【化7】



10

[式中、

 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は各々独立して -CR₂= 又は -N= であり、R₂ は水素原子、ハロゲン原子又はC1～6アルキル基であり、R₁ は -S(=O)₂-NH-R₈ 又は -S(=O)₂-R₈ であり、R₈ は、水素原子、C1～6アルキル基（当該C1～6アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又はC1～6アルコキシ基で置換されていてもよい。）又は単環式のC3～6シクロアルキル基（当該C3～6シクロアルキル基はC1～6アルキル基で置換されていてもよい。）であり、R₃ は、水素原子、C1～6アルキル基、C3～6シクロアルキル基又はC1～6アルコキシ基（当該C1～6アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。）であり、R₅ はハロゲン原子又はC1～6アルキル基であり、R₆ は水素原子、ハロゲン原子又はC1～6アルキル基であり、R₄ はハロゲン原子又はシクロプロピル基である。]

【0023】

(A4)

R₂ は水素原子又はハロゲン原子であり、R₈ は、C1～6アルキル基（当該C1～6アルキル基はハロゲン原子又はC1～6アルコキシ基で置換されていてもよい。）又は単環式のC3～6シクロアルキル基（当該C3～6シクロアルキル基はC1～6アルキル基で置換されていてもよい。）であり、R₃ は、水素原子、C1～6アルキル基、C3～6シクロアルキル基又はC1～6アルコキシ基（当該C1～6アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。）であり、R₅ はハロゲン原子であり、R₆ は水素原子であり、R₄ はハロゲン原子又はシクロプロピル基である、

(A1)～(A3)のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物。

【0024】

(A5)

R₂ は水素原子又はフッ素原子であり、R₈ は、C1～4アルキル基（当該C1～4アルキル基はフッ素原子又はC1～4アルコキシ基で置換されていてもよい。）又はシクロプロピル基（当該シクロプロピル基はC1～4アルキル基で置換されていてもよい。）であり、R₃ は、水素原子、C1～4アルキル基、シクロプロピル基又はC1～4アルコキシ基（当該C1～4アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。）であり、R₅ はフッ素原子であり、R₆ は水素原子であり、R₄ はヨウ素原子又はシクロプロピル基である、

(A1)～(A3)のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物。

【0025】

20

30

40

50

(A 6)

R₂ はフッ素原子であり、R₁ は - S (= O)₂ - NH - R₈ であり、R₈ はC 1 ~ 4 アルキル基であり、R₃ は水素原子又はシクロプロピル基であり、R₅ はフッ素原子であり、R₆ は水素原子であり、R₄ はヨウ素原子又はシクロプロピル基である、

(A 1) ~ (A 3) のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物。

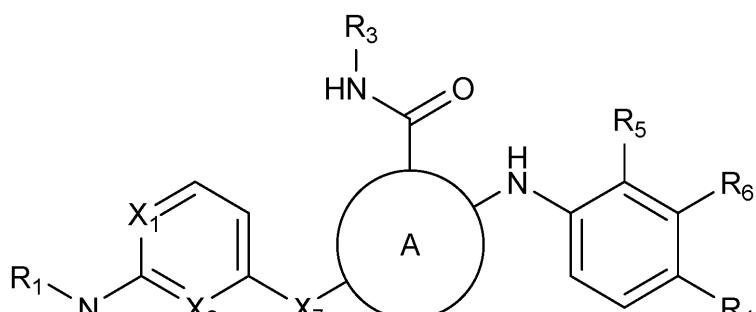
【0026】

本開示はまた、下記(A 7) ~ (A 10) に記載の剤を提供する。なお、下記(A 7) 10
に記載の化合物、塩又は溶媒和物は(A 1) ~ (A 6) に記載の化合物、塩又は溶媒和物
を含む。

(A 7)

下記一般式(11)で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物
若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物を有効成分として含有する R A F / M E K 複
合体の安定化剤。

【化 8】

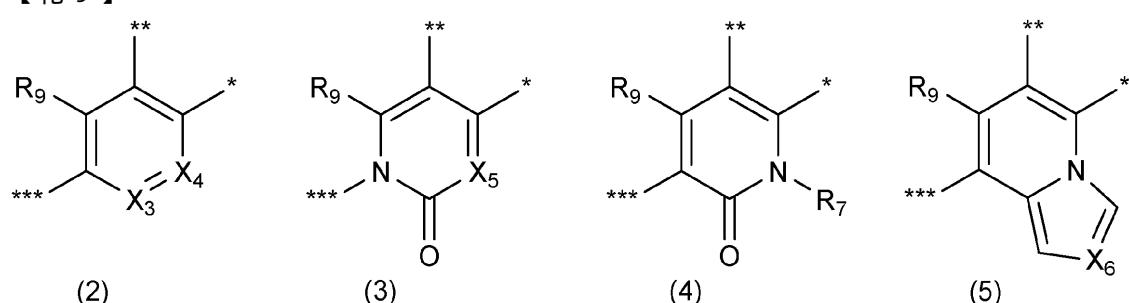


(11)

[式中、

環 A は、下記一般式(2)、(3)、(4)又は(5) (ここで、*、**及び***
が付された結合手はそれぞれ - NH - 、 - CONH - 及び - X₇ - に結合している。) 30
で表される基であり、

【化 9】

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅ 及び X₆ は各々独立して - CR₂ = 又は - N = であり、R₂ は水素原子、ハロゲン原子又はC 1 ~ 6 アルキル基であり、X₇ は - (CH₂)_m - 又は - O - であり、m は 1、2 又は 3 であり、R₁ は - S (= O)₂ - NH - R₈ 又は - S (= O)₂ - R₈ であり、

R₈ は、水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基 (当該 C 1 ~ 6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C 1 ~ 6 アルコキシ基、C 3 ~ 6 シクロアルキル基又はC 3 ~ 6 ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい。)、単環式若しくは二環式の C 3 ~ 6 シクロアルキル基 (当該 C 3 ~ 6 シクロアルキル基はC 1 ~ 6 アルキル基又はC 1 ~ 6 アルコキシ基で置換されていてもよい。) 又は単環式若しくは二環式の C 3 ~ 6 ヘテロシクロアルキル基であり、

10

20

30

40

50

R₃ は、水素原子、C 1～6 アルキル基（当該 C 1～6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又は C 1～6 アルコキシ基で置換されていてもよい。）、C 3～6 シクロアルキル基（当該 C 3～6 シクロアルキル基はハロゲン原子又は C 1～6 アルキル基で置換されていてもよい。）又は C 1～6 アルコキシ基（当該 C 1～6 アルコキシ基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又は C 1～6 アルコキシ基で置換されていてもよい。）であり、

R₅ は水素原子、ハロゲン原子又は C 1～6 アルキル基であり、

R₆ は水素原子、ハロゲン原子又は C 1～6 アルキル基であり、R₄ は水素原子、ハロゲン原子、C 1～6 アルキル基、C 2～7 アルケニル基、C 2～7 アルキニル基、C 3～6 シクロアルキル基又は C 1～6 アルキルチオ基であるか、又は R₆ 及び R₄ は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって不飽和ヘテロ 5 員環を形成しており、

R₇ は水素原子又は C 1～6 アルキル基であり、

R₉ は水素原子、ハロゲン原子又は C 1～6 アルキル基である。】

【0027】

(A 8)

環 A は一般式 (2) 又は (4) で表される基であり、

X₇ は -CH₂- であり、

R₈ は、水素原子、C 1～6 アルキル基（当該 C 1～6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又は C 1～6 アルコキシ基で置換されていてもよい。）又は单環式の C 3～6 シクロアルキル基（当該 C 3～6 シクロアルキル基は C 1～6 アルキル基で置換されていてもよい。）であり、

R₃ は、水素原子、C 1～6 アルキル基、C 3～6 シクロアルキル基又は C 1～6 アルコキシ基（当該 C 1～6 アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。）であり、

R₅ はハロゲン原子又は C 1～6 アルキル基であり、

R₆ は水素原子、ハロゲン原子又は C 1～6 アルキル基であり、R₄ はハロゲン原子又はシクロプロピル基であり、

R₇ は水素原子又はメチル基である、

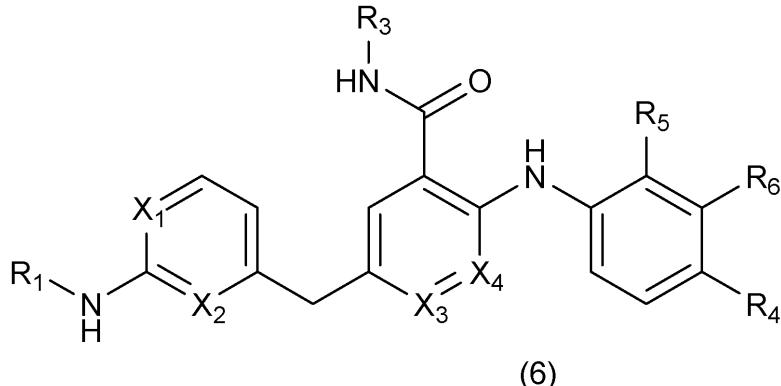
(A 7) に記載の R A F / M E K 複合体の安定化剤。

【0028】

(A 9)

一般式 (11) で表される化合物は下記一般式 (6) で表される化合物である、(A 7) に記載の R A F / M E K 複合体の安定化剤。

【化10】



[式中、

X₁、X₂、X₃ 及び X₄ は各々独立して -CR₂= 又は -N= であり、

R₂ は水素原子、ハロゲン原子又は C 1～6 アルキル基であり、

R₁ は -S(=O)₂-NH-R₈ 又は -S(=O)₂-R₈ であり、

R₈ は、水素原子、C 1～6 アルキル基（当該 C 1～6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又は C 1～6 アルコキシ基で置換されていてもよい。）又は单環式の C 3～6

10

20

30

40

50

シクロアルキル基(当該C3～6シクロアルキル基はC1～6アルキル基で置換されていてよい。)であり、

R₃は、水素原子、C1～6アルキル基、C3～6シクロアルキル基又はC1～6アルコキシ基(当該C1～6アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてよい。)であり、

R₅はハロゲン原子又はC1～6アルキル基であり、

R₆は水素原子、ハロゲン原子又はC1～6アルキル基であり、R₄はハロゲン原子又はシクロプロピル基である。]

【0029】

(A10)

10

R₂は水素原子又はハロゲン原子であり、

R₈は、C1～6アルキル基(当該C1～6アルキル基はハロゲン原子又はC1～6アルコキシ基で置換されていてよい。)又は単環式のC3～6シクロアルキル基(当該C3～6シクロアルキル基はC1～6アルキル基で置換されていてよい。)であり、

R₃は、水素原子、C1～6アルキル基、C3～6シクロアルキル基又はC1～6アルコキシ基(当該C1～6アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてよい。)であり、

R₅はハロゲン原子であり、

R₆は水素原子であり、R₄はハロゲン原子又はシクロプロピル基である、

(A7)～(A9)のいずれかに記載のRAF/MEK複合体の安定化剤。

20

【0030】

本開示はまた、下記(A11)～(A15)に記載の化合物、塩又は溶媒和物を提供する。なお、(A7)に記載の化合物、塩又は溶媒和物は下記(A11)～(A15)に記載の化合物、塩又は溶媒和物を含む。

(A11)

N-シクロプロピル-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-2)、

2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド(化合物J-1)、

2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-1)、

N-シクロプロピル-5-[2-(エチルスルファモイルアミノ)-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物A-4)、

N-シクロプロピル-3,4-ジフルオロ-5-[3-フルオロ-2-(2-フルオロエチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物A-6)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-N-[2-メチルプロパン-2-イル]オキシ]ベンズアミド(化合物A-8)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-N-メトキシベンズアミド(化合物A-13)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-25)、

5-[2-(シクロプロピルスルファモイルアミノ)-3-フルオロピリジン-4-

50

イル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物A-30)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(プロパン-2-イルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-31)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(2-メトキシエチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-33)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(2-メチルプロピルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-34)、10

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-[1-メチルシクロブチル]スルファモイルアミノ]ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-35)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(プロピルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-41)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド(化合物B-1)、20

5-[3-(エチルスルホニルアミノ)-2-フルオロフェニル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物D-4)、

5-[3-(エチルスルホニルアミノ)-2-フルオロフェニル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-N-メトキシベンズアミド(化合物E-1)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[2-フルオロ-3-(メチルスルファモイルアミノ)フェニル]メチル]ベンズアミド(化合物E-7)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[2-フルオロ-3-(メタンスルホンアミド)フェニル]メチル]ベンズアミド(化合物E-13)、30

4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物I-1)、

N-シクロプロピル-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド(化合物J-5)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-[1-メチルシクロブチル]スルファモイルアミノ]ピリジン-4-イル]メチル]-N-メトキシベンズアミド(化合物A-15)、40

3,4-ジフルオロ-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-2-(2-フルオロ-4-メチルスルファニルアニリノ)ベンズアミド(化合物A-18)、

2-(4-エチニル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[3-フルオロ-2-(プロピルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-20)、

2-(4-ブロモ-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-27)、50

2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 -ジフルオロ - N - メトキシベンズアミド (化合物 E - 9) 、

3 , 4 -ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (オキサン - 4 - イルスルホニルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド (化合物 E - 23) 、

2 - [4 - (ジフルオロメチルスルファニル) - 2 - フルオロアニリノ] - 3 , 4 -ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 H - 1) 、

3 , 4 -ジフルオロ - 2 - [(4 - フルオロ - 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) アミノ] - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 H - 3) 、

3 , 4 -ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] オキシベンズアミド (化合物 H - 4) 、

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシ - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 J - 8) 、

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 J - 10) 、

5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 J - 14) 、

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 2 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ピリジン - 4 - カルボキサミド (化合物 L - 1) 、

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 8 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド (化合物 M - 1) 、

5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 N - 1) 、

5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 N - 2) 、

4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 P - 1) 、及び

1 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 P - 2)

から選択される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物。

【 0031 】

(A 12)

N - シクロプロピル - 3 , 4 -ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 2) 、

10

20

30

40

50

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 J - 1) 、

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 1) 、

N - シクロプロピル - 5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 A - 4) 、

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 A - 6) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] ベンズアミド (化合物 A - 8) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシベンズアミド (化合物 A - 13) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 25) 、

5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 A - 30) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 31) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 33) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メチルプロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 34) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロブチル) スルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 35) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 41) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアミド (化合物 B - 1) 、

5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 D - 4) 、

5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - メトキシベンズアミド (化合物 E - 1) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メチルスルファモイルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド (化合物 E - 50)

- 7)、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メタンスルホンアミド) フェニル] メチル] ベンズアミド (化合物 E - 13)、

4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 I - 1)、及び

N - シクロプロピル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 J - 5)

から選択される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物。

【 0032 】

(A 13)

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 2)、

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 J - 1)、及び

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 1)

から選択される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物。

【 0033 】

(A 14)

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 1) 若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物。

【 0034 】

(A 15)

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 1) 若しくはそのナトリウム塩若しくはカリウム塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物。

【 0035 】

(A 1) ~ (A 15) に記載の化合物、塩又は溶媒和物は高い R A F / M E K 複合体安定化活性を有し、細胞増殖性疾患、特にがん (より具体的には例えば R A S 変異を有するがん) の治療又は予防剤の有効成分として用いることができる。すなわち、本開示によりまた、(A 1) ~ (A 15) のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物が提供される。また、(A 1) ~ (A 15) のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物を有効成分として含有する細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防剤が提供される。

【 0036 】

本開示はまた、下記 (B 1) ~ (B 3) に記載の化合物、塩又は溶媒和物並びに下記 (B 4) に記載の剤を提供する。

(B 1)

下記一般式 (1) で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物

10

20

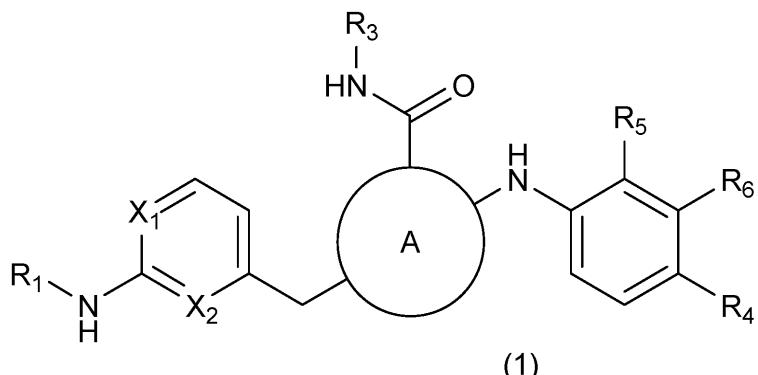
30

40

50

若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物。

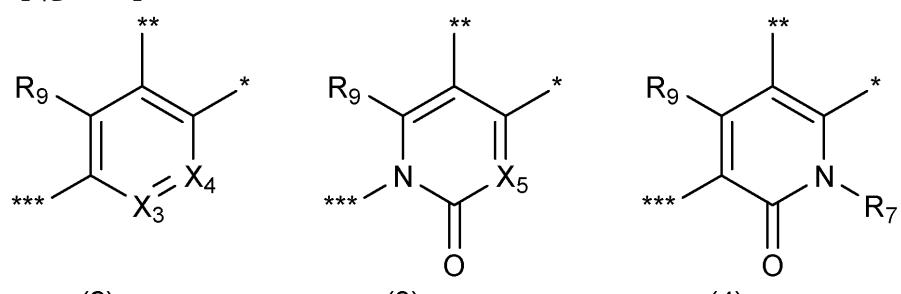
【化 1 1】



「式中、

環 A は、下記一般式 (2)、(3) 又は (4) (ここで、*、** 及び *** が付された結合手はそれぞれ -NH-、-CONH- 及び -CH₂- に結合している。) で表される基であり、

【化 1.2】



(2) (3) (4)
X X X X 乃び X は各自独立して C.R. - 又は N - である

$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$ 及び λ_5 は各自独立して $C - CR_2 = 0$ は成立する。したがって R_2 は水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 - 4$ アリカル基である。

R_2 は水素原子、ハロゲン原子又は CH_3 ~ C_2H_5 アルキル基であり、
 R_3 は $\text{S}(-\text{O})_2$ 、 $\text{N}(\text{H})\text{R}_2$ 又は $\text{S}(-\text{O})_2\text{R}_2$ で表す。

R_1 は $-S(-O)_2-NH-R_8$ 又は $-S(-O)_2-R_8$ であり、
 R_8 は、C1～4アルキル基（当該C1～4アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C1～4アルコキシ基、C3～6シクロアルキル基又はC3～6ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい。）又はC3～6シクロアルキル基（当該C3～6シクロアルキル基はC1～4アルキル基で置換されていてもよい。）であり。

R₁ は、水素原子、C₃～6シクロアルキル基又はC₁～6アルコキシ基である。

R₅ はハロゲン原子であり

R_6 は水素原子であり、 R_4 はハロゲン原子又は $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル基であり、

B₂ は C₁ ~ 4 アルキル基であり、

R₁は水素原子である。1

[0 0 3 7]

(B 2)

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 1) .

(+ / -) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシプロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 A - 17) .

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(オキセタン-3-イルメチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-21)、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

(化合物A - 25)、

5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物A - 30) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物A - 33) 、

5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物A - 40) 、 10

3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物A - 42) 、

5 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - メトキシベンズアミド (化合物B - 16) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物C - 3) 、

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物J - 10) 、 20

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 2 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ピリジン - 4 - カルボキサミド (化合物L - 1) 、

5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物N - 1) 、

1 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物P - 2) 、 30

1 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - メトキシ - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物P - 5) 、及び

N - シクロプロピル - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物P - 6) 、

から選択される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物。 40

【0038】

(B3)

(+/-) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシプロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物A - 17) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (オキセタン - 3 - イルメチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物A - 21) 、

5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド 50

(化合物A - 40)、

3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物A - 42)、

5 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - メトキシベンズアミド (化合物B - 16)、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物C - 3)、

1 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - メトキシ - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物P - 5)、及び

N - シクロプロピル - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物P - 6)

から選択される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物。

【0039】

(B4)

(B1) ~ (B3) のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物を有効成分として含有するM E K阻害剤。

【0040】

(B1) ~ (B3) に記載の化合物、塩又は溶媒和物は高いM E K阻害活性を有し、細胞増殖性疾患、特にがん(より具体的には例えばR A F変異を有するがん)の治療又は予防剤の有効成分として用いることができる。すなわち、本開示によりまた、(B1) ~ (B3) のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物が提供される。また、(B1) ~ (B3) のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物を有効成分として含有する細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防剤が提供される。

【発明の効果】

【0041】

本開示により、R A F / M E K複合体安定化活性及び/又はM E K阻害活性を有し、細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防に有用な新規化合物、又は細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防に有用な新規のR A F / M E K複合体安定化剤又はM E K阻害剤が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1】図1は、サンプルA - 1 a (Form I) の粉末X線回折パターンを示す。

【図2】図2は、サンプルA - 1 bの粉末X線回折パターンを示す。

【図3】図3は、サンプルA - 1 cの粉末X線回折パターンを示す。

【図4】図4は、R A F 1が固定化されたセンサーチップ表面に被験化合物(r e f - 2、r e f - 3、r e f - 4、A - 1、r e f - 1、r e f - 5又はB - 1)とともに添加されたM E K 1の結合量の経時的推移を示すセンサーグラムである。

【図5】図5は、R A F 1が固定化されたセンサーチップ表面に被験化合物(A - 2、A - 25、J - 1、E - 1、M - 1、N - 1又はH - 3)とともに添加されたM E K 1の結合量の経時的推移を示すセンサーグラムである。

【図6】図6は、R A F 1が固定化されたセンサーチップ表面に被験化合物(I - 1、H - 4、L - 1、P - 1、E - 7又はA - 27)とともに添加されたM E K 1の結合量の経時的推移を示すセンサーグラムである。

【図7】図7は、R A F 1が固定化されたセンサーチップ表面に被験化合物(A - 33、

10

20

30

40

50

A - 1 8、N - 2、A - 2 0、A - 8、E - 1 3又はH - 1)とともに添加されたM E K 1の結合量の経時的推移を示すセンサーグラムである。

【図8】図8は、R A F 1が固定化されたセンサーチップ表面に被験化合物(P - 2、A - 4 1、E - 9、A - 6、J - 1 4、A - 3 1又はA - 3 4)とともに添加されたM E K 1の結合量の経時的推移を示すセンサーグラムである。

【図9】図9は、R A F 1が固定化されたセンサーチップ表面に被験化合物(A - 3 5、A - 3 0、D - 4、A - 1 5、J - 8、J - 5又はA - 4)とともに添加されたM E K 1の結合量の経時的推移を示すセンサーグラムである。

【図10】図10は、R A F 1が固定化されたセンサーチップ表面に被験化合物(A - 1 3、E - 2 3又はJ - 1 0)とともに添加されたM E K 1の結合量の経時的推移を示すセンサーグラムである。
10

【図11】図11は、R A F 1が固定化されたセンサーチップ表面に被験化合物(r e f - 4、A - 1、P - 2又はA - 6)とともに添加されたM E K 1の結合量の経時的推移を示すセンサーグラムである。

【図12】図12は、被験化合物(r e f - 5又は化合物A - 1)の存在下で培養されたA 5 4 9細胞から抽出したタンパク質(p - M E K、M E K、p - E R K、及びE R K)のウェスタンブロッティングの結果を示す電気泳動像である。

【図13】図13は、ヒト肺癌細胞株C a l u - 6を皮下移植されたヌードマウスにおける腫瘍体積(平均±標準偏差)の経時的变化を示すグラフである。
20

【発明を実施するための形態】

【0 0 4 3】

以下、本開示の例示的な実施形態を説明する。

【0 0 4 4】

本開示において、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

【0 0 4 5】

本開示において、C 1 ~ 6アルキル基とは炭素数1 ~ 6の直鎖状及び分岐鎖状のアルキル基を意味する。例えば、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ピチル基、s e c - ピチル基、t e r t - ピチル基、1 - メチルプロピル基、n - ペンチル基、1 - メチルブチル基、2 - メチルブチル基、3 - メチルブチル基、1 , 1 - ジメチルプロピル基、2 , 2 - ジメチルプロピル基、1 , 2 - ジメチルプロピル基、1 - エチルプロピル基、n - ヘキシリル基、1 - メチルペンチル基、2 - メチルペンチル基、3 - メチルペンチル基、4 - メチルペンチル基、1 , 1 - ジメチルブチル基、1 , 2 - ジメチルブチル基、1 , 3 - ジメチルブチル基、2 , 2 - ジメチルブチル基、2 , 3 - ジメチルブチル基、3 , 3 - ジメチルブチル基、1 - エチルブチル基及び2 - エチルブチル基が挙げられる。
30

【0 0 4 6】

本開示において、C 2 ~ 7アルケニル基とは炭素数2 ~ 7の直鎖状及び分岐鎖状のアルケニル基を意味する。例えば、ビニル基、アリル基、1 - ブテニル基、2 - ブテニル基、3 - ブテニル基、ベンテニル基、ベンタジエニル基、ヘキセニル基、ヘキサジエニル基、ヘプテニル基、ヘプタジエニル基及びヘプタトリエニル基が挙げられる。
40

【0 0 4 7】

本開示において、C 2 ~ 7アルキニル基とは炭素数2 ~ 7の直鎖状及び分岐鎖状のアルキニル基を意味する。例えば、エチニル基、1 - プロピニル基、2 - プロピニル基、1 - ブチニル基、2 - ブチニル基、3 - ブチニル基、ベンチニル基、ベンタジイニル基、ヘキシニル基、ヘキサジイニル基、ヘプチニル基、ヘプタジイニル基及びヘプタトリイニル基が挙げられる。

【0 0 4 8】

本開示において、C 1 ~ 6アルコキシ基とは、炭素数1 ~ 6の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味する。例えば、メトキシ基、エトキシ基、n - プ
50

ロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペントキシ基及びn-ヘキソキシ基が挙げられる。

【0049】

本開示において、C1～6アルキルチオ基とは、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルチオ基を意味する。例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基及びn-ヘキシルチオ基が挙げられる。

【0050】

本開示において、C3～6シクロアルキル基とは、環を構成する原子数が3～6の環状アルキル基を意味する。単環式又は二環式であり得るが、特に断らない限り単環式のものを意味する。単環式のものとしては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が挙げられる。二環式のものとしては、例えばビシクロ[1.1.1]ペニタニル基及びビシクロ[2.1.1]ヘキシル基が挙げられる。

10

【0051】

本開示において、C3～6ヘテロシクロアルキル基とは、環を構成する炭素原子のうちの少なくとも1つが窒素原子、酸素原子又は硫黄原子で置き換えられているC3～6シクロアルキル基を意味する。単環式又は二環式であり得るが、特に断らない限り単環式のものを意味する。単環式のものとしては、例えば、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基が挙げられる。二環式のものとしては、例えばオキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル基及びアザビシクロ[2.1.1]ヘキサニル基が挙げられる。

20

【0052】

本開示において、不飽和ヘテロ5員環とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む不飽和5員環を意味する。例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール及びチアゾールが挙げられる。

【0053】

本開示において、薬学上許容され得る塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩；ギ酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩、グルコン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、フルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、プロピオン酸塩、グルタル酸塩などのカルボン酸塩；リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩、ルビジウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；及びアンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩が挙げられる。中でも、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩、ルビジウム塩などのアルカリ金属塩が好ましく、ナトリウム塩及びカリウム塩がより好ましい。

30

【0054】

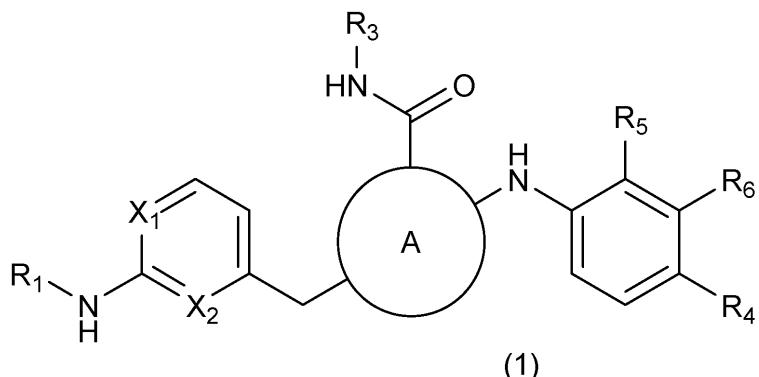
本開示において、薬学上許容され得る溶媒和物とは、例えば、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール又は2-プロパノール）、アセトン、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドとの溶媒和物である。単独の溶媒との溶媒和物であっても、複数の溶媒との溶媒和物であってもよい。好ましい溶媒和物としては例えば水和物が挙げられる。

40

【0055】

本開示の第1の態様は、下記一般式(1)で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物を提供する。

【化 1 3】

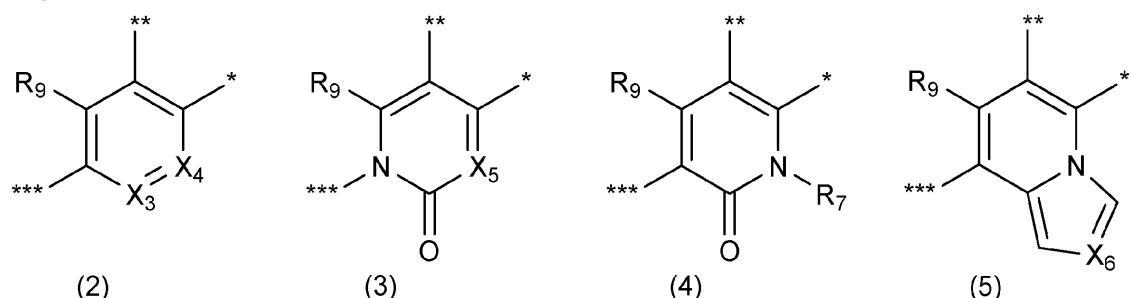


10

「式中、

環 A は、下記一般式 (2)、(3)、(4) 又は (5) (ここで、*、** 及び *** が付された結合手はそれぞれ -NH-、-CONH- 及び -CH₂- に結合している。) で表される基であり。

【化 1-4】



20

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 及び X_6 は各々独立して -CR₂- 又は -N= であり、R₂ は水素原子、ハロゲン原子又は C₁ ~ C₆ アルキル基であり、

R_1 は $-S(=O)_2-NH-R_8$ 又は $-S(=O)_2-R_8$ であり、

R_8 は、水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基（当該 C 1 ~ 6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C 1 ~ 6 アルコキシ基、C 3 ~ 6 シクロアルキル基又はC 3 ~ 6 ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい。）、単環式若しくは二環式の C 3 ~ 6 シクロアルキル基（当該 C 3 ~ 6 シクロアルキル基は C 1 ~ 6 アルキル基又は C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換されていてもよい。）又は单環式若しくは二環式の C 3 ~ 6 ヘテロシクロアルキル基であり、

R₃は、水素原子、C1～6アルキル基（当該C1～6アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又はC1～6アルコキシ基で置換されていてもよい。）、C3～6シクロアルキル基（当該C3～6シクロアルキル基はハロゲン原子又はC1～6アルキル基で置換されていてもよい。）又はC1～6アルコキシ基（当該C1～6アルコキシ基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又はC1～6アルコキシ基で置換されていてもよい。）であり、

R₅ はハロゲン原子又はC 1 ~ 6 アルキル基であり、

R_6 は水素原子、ハロゲン原子又は C 1 ~ 6 アルキル基であり、 R_4 は水素原子、ハロゲン原子、C 1 ~ 6 アルキル基、C 2 ~ 7 アルケニル基、C 2 ~ 7 アルキニル基、C 3 ~ 6 シクロアルキル基又は C 1 ~ 6 アルキルチオ基であるか、又は R_6 及び R_4 は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって不飽和ヘテロ 5 員環を形成しており、

R₇ は水素原子又はC1～6アルキル基であり、

R₉は水素原子、ハロゲン原子又はC1～6アルキル基である。】

[0 0 5 6]

第1の態様の化合物、塩又は溶媒和物は高いR A F / M E K複合体安定化活性を有し、細胞増殖性疾患、特にがん（より具体的には例えばR A S変異を有するがん）の治療又は予防に用いることができる。また、例えば高いM E K阻害活性を有するものが多く、そのような化合物、塩又は溶媒和物は例えばR A F変異を有するがんにも好適である。

50

【0057】

環 A は、好ましくは一般式 (2) 又は (4) で表される基であり、より好ましくは一般式 (2) で表される基である。

R₂ は、好ましくは水素原子又はハロゲン原子であり、より好ましくは水素原子又はフッ素原子であり、さらに好ましくはフッ素原子である。

R₁ は、好ましくは -S(=O)₂-NH-R₈ である。

R₈ は、好ましくは水素原子、C₁~6 アルキル基 (当該 C₁~6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又は C₁~6 アルコキシ基で置換されていてもよい。) 又は単環式の C₃~6 シクロアルキル基 (当該 C₃~6 シクロアルキル基は C₁~6 アルキル基で置換されていてもよい。) であり、より好ましくは C₁~6 アルキル基 (当該 C₁~6 アルキル基はハロゲン原子又は C₁~6 アルコキシ基で置換されていてもよい。) 又は単環式の C₃~6 シクロアルキル基 (当該 C₃~6 シクロアルキル基は C₁~6 アルキル基で置換されていてもよい。) であり、さらに好ましくは C₁~4 アルキル基 (当該 C₁~4 アルキル基はフッ素原子又は C₁~4 アルコキシ基で置換されていてもよい。) 又はシクロプロピル基 (当該シクロプロピル基は C₁~4 アルキル基で置換されていてもよい。) であり、さらに好ましくは C₁~4 アルキル基である。

R₃ は、好ましくは水素原子、C₁~6 アルキル基、C₃~6 シクロアルキル基又は C₁~6 アルコキシ基 (当該 C₁~6 アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。) であり、より好ましくは水素原子、C₁~4 アルキル基、シクロプロピル基又は C₁~4 アルコキシ基 (当該 C₁~4 アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。) であり、さらに好ましくは水素原子又はシクロプロピル基である。

R₅ は、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子である。

R₆ は、好ましくは水素原子、ハロゲン原子又は C₁~6 アルキル基であり、より好ましくは水素原子である。

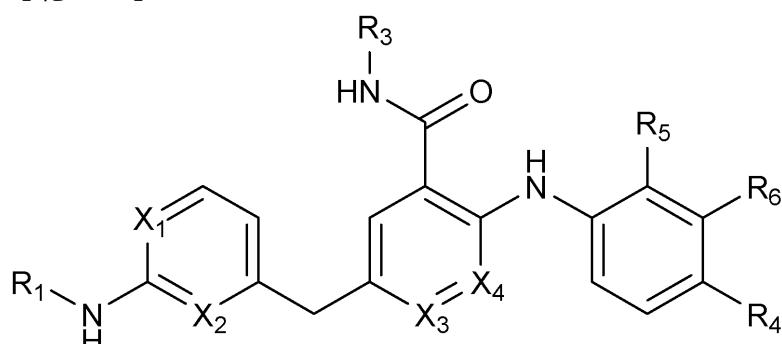
R₄ は、好ましくはハロゲン原子又はシクロプロピル基であり、より好ましくはヨウ素原子又はシクロプロピル基である。

R₇ は、好ましくは水素原子又はメチル基である。

【0058】

一般式 (1) で表される化合物は、好ましくは例えば下記一般式 (6) で表される化合物である。

【化15】



(6)

[式中、

X₁、X₂、X₃ 及び X₄ は各々独立して -CR₂= 又は -N= であり、

R₂ は水素原子、ハロゲン原子又は C₁~6 アルキル基であり、

R₁ は -S(=O)₂-NH-R₈ 又は -S(=O)₂-R₈ であり、

R₈ は、水素原子、C₁~6 アルキル基 (当該 C₁~6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又は C₁~6 アルコキシ基で置換されていてもよい。) 又は単環式の C₃~6 シクロアルキル基 (当該 C₃~6 シクロアルキル基は C₁~6 アルキル基で置換されていてもよい。) であり、

10

20

30

40

50

R_3 は、水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基、C 3 ~ 6 シクロアルキル基又はC 1 ~ 6 アルコキシ基(当該 C 1 ~ 6 アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。)であり、

R_5 はハロゲン原子又はC 1 ~ 6 アルキル基であり、

R_6 は水素原子、ハロゲン原子又はC 1 ~ 6 アルキル基であり、 R_4 はハロゲン原子又はシクロプロピル基である。]

【0059】

一般式(1)で表される化合物としては、例えば、

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド(化合物 A - 2)、

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド(化合物 J - 1)、

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド(化合物 A - 1)、

N - シクロプロピル - 5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド(化合物 A - 4)、

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド(化合物 A - 6)、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] ベンズアミド(化合物 A - 8)、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシベンズアミド(化合物 A - 13)、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド(化合物 A - 25)、

5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド(化合物 A - 30)、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド(化合物 A - 31)、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド(化合物 A - 33)、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メチルプロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド(化合物 A - 34)、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロブチル) スルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド(化合物 A - 35)、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド(化合物 A - 41)、

10

20

30

40

50

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアミド (化合物 B - 1) 、

5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 D - 4) 、

5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - メトキシベンズアミド (化合物 E - 1) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メチルスルファモイルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド (化合物 E - 7) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メタンスルホンアミド) フェニル] メチル] ベンズアミド (化合物 E - 13) 、

4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 I - 1) 、

N - シクロプロピル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 J - 5) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロブチル) スルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシベンズアミド (化合物 A - 15) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メチルスルファニルアニリノ) ベンズアミド (化合物 A - 18) 、

2 - (4 - エチニル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 20) 、

2 - (4 - プロモ - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 27) 、

2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - N - メトキシベンズアミド (化合物 E - 9) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (オキサン - 4 - イルスルホニルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド (化合物 E - 23) 、

2 - [4 - (ジフルオロメチルスルファニル) - 2 - フルオロアニリノ] - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 H - 1) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(4 - フルオロ - 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) アミノ] - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 H - 3) 、

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシ - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 J - 8) 、

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - N - [(2 - メチル

プロパン - 2 - イル) オキシ] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 J - 10)、

5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 J - 14)、

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 2 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ピリジン - 4 - カルボキサミド (化合物 L - 1)、

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 8 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド (化合物 M - 1)、

5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 N - 1)、

5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 N - 2)、

4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 P - 1)、及び

1 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 P - 2)

が挙げられる。

【0060】

それらの化合物の中では、例えば M E K 阻害活性、 R A F 阻害活性、細胞増殖阻害活性及び / 又は代謝安定性の点で、例えば、

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 2)、

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 J - 1)、

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 1)、

N - シクロプロピル - 5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 A - 4)、

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 A - 6)、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] ベンズアミド (化合物 A - 8)、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシベンズアミド (化合物 A - 13)、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

10

20

30

40

50

(化合物A-25)、

5-[[2-(シクロプロピルスルファモイルアミノ)-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物A-30)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(プロパン-2-イルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-31)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(2-メトキシエチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-33)、
10

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(2-メチルプロピルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-34)、

3,4-ジフルオロ-2-[(1-メチルシクロブチル)スルファモイルアミノ]ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-35)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(プロピルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-41)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド(化合物B-1)、
20

5-[[3-(エチルスルホニルアミノ)-2-フルオロフェニル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物D-4)、

5-[[3-(エチルスルホニルアミノ)-2-フルオロフェニル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-N-メトキシベンズアミド(化合物E-1)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[2-フルオロ-3-(メチルスルファモイルアミノ)フェニル]メチル]ベンズアミド(化合物E-7)、
30

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[2-フルオロ-3-(メタンスルホンアミド)フェニル]メチル]ベンズアミド(化合物E-13)、

4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物I-1)、及び
40

N-シクロプロピル-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド(化合物J-5)

が好ましく、

N-シクロプロピル-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-2)、

2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド(化合物J-1)、及び

2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-1)
50

がより好ましく、

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 1)

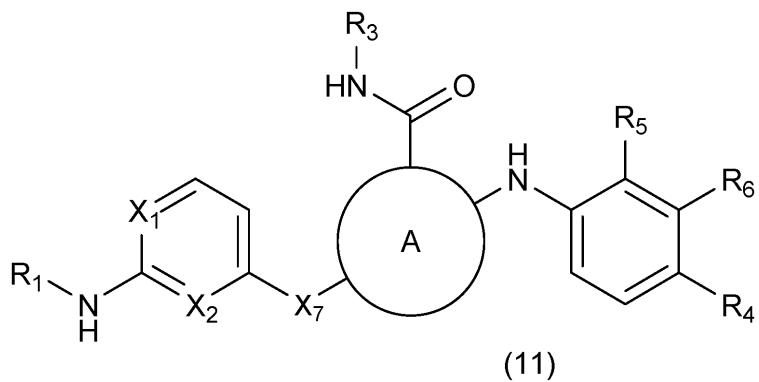
が特に好みしい。

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 1) の薬学上許容され得る塩としては例えばナトリウム塩又はカリウム塩が好ましい。

(0 0 6 1)

本開示の第2の態様は、下記一般式(11)で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物を有効成分として含有するRAF/MEK複合体の安定化剤を提供する。

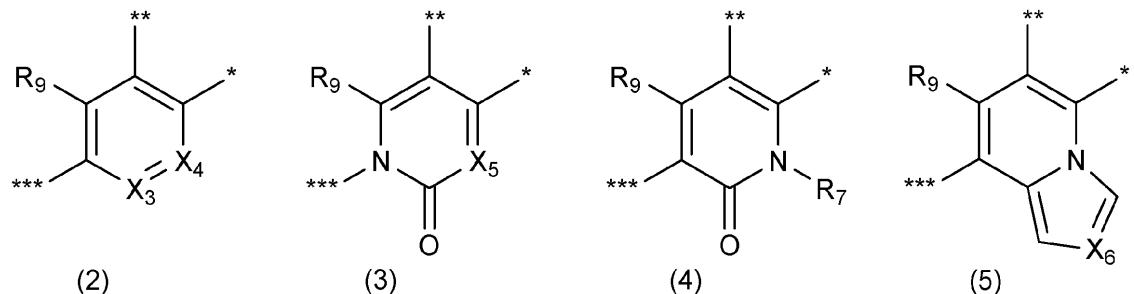
【化 1 6】



[式中、

環 A は、下記一般式 (2)、(3)、(4) 又は (5) (ここで、*、** 及び *** が付された結合手はそれぞれ -NH-、-CONH- 及び -X₇- に結合している。) で表される基であり、

【化 1 7】



X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 及び X_6 は各々独立して $-CR_2$ = 又は $-N=$ であり、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子又は $C1 \sim 6$ アルキル基であり、

X_7 は - (CH₂)_m - 又は - O - であり、m は 1、2 又は 3 で

R_1 は $-S$ ($= 0$) $_2$ $-NH - R_2$ 又は $-S$ ($= 0$) $_2$ $-R_2$ であり、

R_8 は、水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基（当該 C 1 ~ 6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C 1 ~ 6 アルコキシ基、C 3 ~ 6 シクロアルキル基又はC 3 ~ 6 ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい。）、単環式若しくは二環式の C 3 ~ 6 シクロアルキル基（当該 C 3 ~ 6 シクロアルキル基はC 1 ~ 6 アルキル基又はC 1 ~ 6 アルコキシ基で置換されていてもよい。）又は単環式若しくは二環式の C 3 ~ 6 ヘテロシクロアルキル基であり、

R_3 は、水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基（当該 C 1 ~ 6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又は C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換されていてもよい。）、C 3 ~ 6 シクロアルキル基（当該 C 3 ~ 6 シクロアルキル基はハロゲン原子又は C 1 ~ 6 アルキル基で置換さ

れでいてもよい。) 又は C 1 ~ 6 アルコキシ基(当該 C 1 ~ 6 アルコキシ基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又は C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換されていてもよい。) であり、

R₅ は水素原子、ハロゲン原子又は C 1 ~ 6 アルキル基であり、

R₆ は水素原子、ハロゲン原子又は C 1 ~ 6 アルキル基であり、R₄ は水素原子、ハロゲン原子、C 1 ~ 6 アルキル基、C 2 ~ 7 アルケニル基、C 2 ~ 7 アルキニル基、C 3 ~ 6 シクロアルキル基又は C 1 ~ 6 アルキルチオ基であるか、又は R₆ 及び R₄ は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって不飽和ヘテロ 5 員環を形成しており、

R₇ は水素原子又は C 1 ~ 6 アルキル基であり、

R₉ は水素原子、ハロゲン原子又は C 1 ~ 6 アルキル基である。】

【0062】

10

第 2 の態様の化合物、塩又は溶媒和物は高い R A F / M E K 複合体安定化活性を有し、細胞増殖性疾患、特にがん(より具体的には例えば R A S 変異を有するがん)の治療又は予防に用いることができる。また、例えば高い M E K 阻害活性を有するものが多く、そのような化合物、塩又は溶媒和物は例えば R A F 変異を有するがんにも好適である。

【0063】

環 A は、好ましくは一般式(2)又は(4)で表される基であり、より好ましくは一般式(2)で表される基である。

R₂ は、好ましくは水素原子又はハロゲン原子であり、より好ましくは水素原子又はフッ素原子であり、さらに好ましくはフッ素原子である。

X₇ は好ましくは - C H₂ - である。

20

R₁ は、好ましくは - S (= O)₂ - N H - R₈ である。

R₈ は、好ましくは水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基(当該 C 1 ~ 6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又は C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換されていてもよい。)又は単環式の C 3 ~ 6 シクロアルキル基(当該 C 3 ~ 6 シクロアルキル基は C 1 ~ 6 アルキル基で置換されていてもよい。)であり、より好ましくは C 1 ~ 6 アルキル基(当該 C 1 ~ 6 アルキル基はハロゲン原子又は C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換されていてもよい。)又は単環式の C 3 ~ 6 シクロアルキル基(当該 C 3 ~ 6 シクロアルキル基は C 1 ~ 6 アルキル基で置換されていてもよい。)であり、さらに好ましくは C 1 ~ 4 アルキル基(当該 C 1 ~ 4 アルキル基はフッ素原子又は C 1 ~ 4 アルコキシ基で置換されていてもよい。)又はシクロプロピル基(当該シクロプロピル基は C 1 ~ 4 アルキル基で置換されていてもよい。)であり、さらに好ましくは C 1 ~ 4 アルキル基である。

30

R₃ は、好ましくは水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基、C 3 ~ 6 シクロアルキル基又は C 1 ~ 6 アルコキシ基(当該 C 1 ~ 6 アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。)であり、より好ましくは水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、シクロプロピル基又は C 1 ~ 4 アルコキシ基(当該 C 1 ~ 4 アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。)であり、さらに好ましくは水素原子又はシクロプロピル基である。

R₅ は、好ましくはハロゲン原子又は C 1 ~ 6 アルキル基であり、より好ましくはハロゲン原子であり、さらに好ましくはフッ素原子である。

R₆ は、好ましくは水素原子、ハロゲン原子又は C 1 ~ 6 アルキル基であり、より好ましくは水素原子である。

40

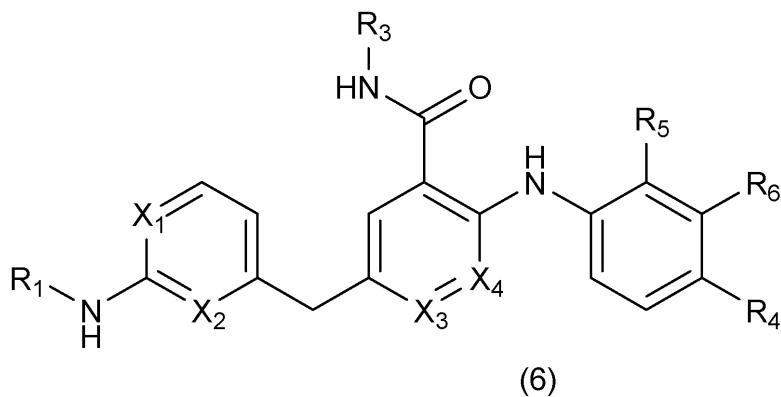
R₄ は、好ましくはハロゲン原子又はシクロプロピル基であり、より好ましくはヨウ素原子又はシクロプロピル基である。

R₇ は、好ましくは水素原子又はメチル基である。

【0064】

一般式(11)で表される化合物は、好ましくは例えば下記一般式(6)で表される化合物である。

【化18】



10

[式中、

X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は各々独立して -CR₂= 又は -N= であり、

R₂ は水素原子、ハロゲン原子又はC1～6アルキル基であり、

R₁ は -S(=O)₂-NH-R₈ 又は -S(=O)₂-R₈ であり、

R₈ は、水素原子、C1～6アルキル基（当該C1～6アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又はC1～6アルコキシ基で置換されていてもよい。）又は単環式のC3～6シクロアルキル基（当該C3～6シクロアルキル基はC1～6アルキル基で置換されていてもよい。）であり、

R₃ は、水素原子、C1～6アルキル基、C3～6シクロアルキル基又はC1～6アルコキシ基（当該C1～6アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。）であり、

R₅ はハロゲン原子又はC1～6アルキル基であり、

R₆ は水素原子、ハロゲン原子又はC1～6アルキル基であり、R₄ はハロゲン原子又はシクロプロピル基である。]

【0065】

一般式(11)で表される化合物としては、例えば、

N-シクロプロピル-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-2)、

2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド(化合物J-1)、

2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-1)、

N-シクロプロピル-5-[2-(エチルスルファモイルアミノ)-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物A-4)、

N-シクロプロピル-3,4-ジフルオロ-5-[3-フルオロ-2-(2-フルオロエチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物A-6)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-N-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ]ベンズアミド(化合物A-8)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-N-メトキシベンズアミド(化合物A-13)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フル

20

30

40

50

オロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 25) 、

5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 A - 30) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 31) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 33) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メチルプロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 34) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロブチル) スルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 35) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 41) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアミド (化合物 B - 1) 、

5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 D - 4) 、

5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - メトキシベンズアミド (化合物 E - 1) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メチルスルファモイルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド (化合物 E - 7) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メタンスルホニアミド) フェニル] メチル] ベンズアミド (化合物 E - 13) 、

4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 I - 1) 、

N - シクロプロピル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 J - 5) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロブチル) スルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシベンズアミド (化合物 A - 15) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メチルスルファニルアニリノ) ベンズアミド (化合物 A - 18) 、

2 - (4 - エチニル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 20) 、

10

20

30

40

50

2 - (4 - プロモ - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 27) 、

2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - N - メトキシベンズアミド (化合物 E - 9) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (オキサン - 4 - イルスルホニルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド (化合物 E - 23) 、

2 - [4 - (ジフルオロメチルスルファニル) - 2 - フルオロアニリノ] - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 H - 1) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(4 - フルオロ - 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) アミノ] - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 H - 3) 、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] オキシベンズアミド (化合物 H - 4) 、

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシ - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 J - 8) 、

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 J - 10) 、

5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 J - 14) 、

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 2 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ピリジン - 4 - カルボキサミド (化合物 L - 1) 、

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 8 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド (化合物 M - 1) 、

5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 N - 1) 、

5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 N - 2) 、

4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 P - 1) 、及び

1 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 P - 2)

が挙げられる。

【 0066 】

それらの化合物の中では、例えば M E K 阻害活性、 R A F 阻害活性、細胞増殖阻害活性及び / 又は代謝安定性の点で、例えば、

10

30

40

50

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 2) 、
 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 J - 1) 、
 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 1) 、
 N - シクロプロピル - 5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 A - 4) 、
 N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 A - 6) 、
 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] ベンズアミド (化合物 A - 8) 、
 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシベンズアミド (化合物 A - 13) 、
 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 25) 、
 5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 A - 30) 、
 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 31) 、
 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 33) 、
 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メチルプロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 34) 、
 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロブチル) スルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 35) 、
 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 41) 、
 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアミド (化合物 B - 1) 、
 5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 D - 4) 、
 5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - メトキシベンズアミド 40
 50

(化合物E-1)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[2-フルオロ-3-(メチルスルファモイルアミノ)フェニル]メチル]ベンズアミド(化合物E-7)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[2-フルオロ-3-(メタンスルホンアミド)フェニル]メチル]ベンズアミド(化合物E-13)、

4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物I-1)、及び

N-シクロプロピル-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド(化合物J-5)

が好ましく、

N-シクロプロピル-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-2)、

2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド(化合物J-1)、及び

2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-1)

がより好ましく、

2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-1)

が特に好ましい。

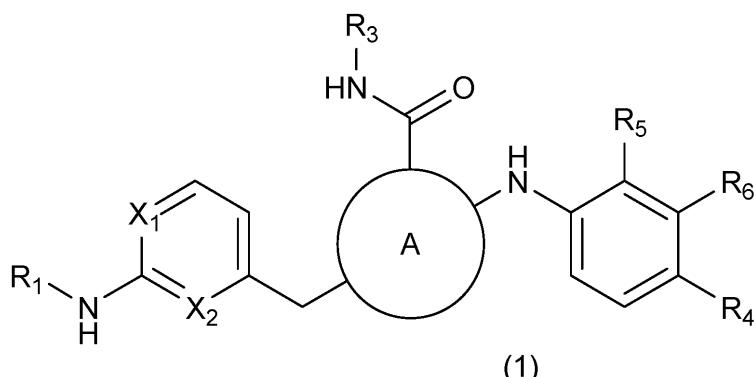
2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-1)の薬学上許容され得る塩としては例えばナトリウム塩又はカリウム塩が好ましい。

【0067】

本開示の第3の態様は、下記一般式(1)で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物を提供する。

本開示の第4の態様は、そのような化合物、塩又は溶媒和物を有効成分として含有するMEK阻害剤を提供する。

【化19】



[式中、

環Aは、下記一般式(2)、(3)又は(4)(ここで、*、**及び***が付され

10

20

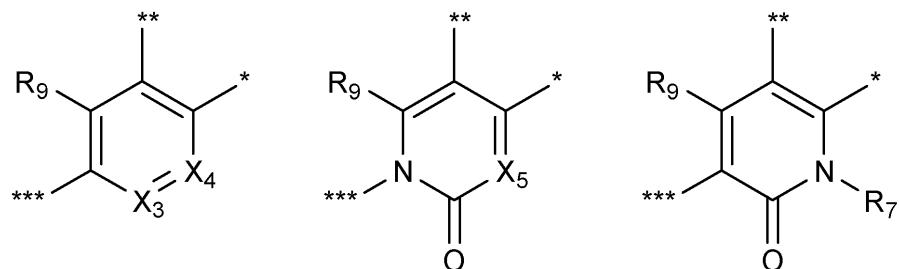
30

40

50

た結合手はそれぞれ - N H - 、 - C O N H - 及び - C H ₂ - に結合している。) で表される基であり、

【化 2 0】



(2)

(3)

(4)

X_1, X_2, X_3, X_4 及び X_5 は各々独立して - C R ₂ = 又は - N = であり、

R_2 は水素原子、ハロゲン原子又は C 1 ~ 4 アルキル基であり、

R_1 は $-S(=O)_2-NH-R_8$ 又は $-S(=O)_2-R_8$ であり、

R_8 は、C 1 ~ 4 アルキル基（当該 C 1 ~ 4 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C 1 ~ 4 アルコキシ基、C 3 ~ 6 シクロアルキル基又は C 3 ~ 6 ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい。）又は C 3 ~ 6 シクロアルキル基（当該 C 3 ~ 6 シクロアルキル基は C 1 ~ 4 アルキル基で置換されていてもよい。）であり。

R₃は、水素原子、C₃~6シクロアルキル基又はC₁~6アルコキシ基であり、

B₅はハロゲン原子であり、

R_1 は水素原子であり、 R_2 は八日根原子又は C_{3-6} シクロアルキル基であり、

R₂ は C1 ~ 4 アルキル基であり、

R₁ は水素原子である。1

[0 0 6 8]

第3又は第4の態様の化合物、塩又は溶媒和物は高いMEK阻害活性を有し、細胞増殖性疾患、特にがん（より具体的には例えばRAF変異を有するがん）の治療又は予防に用いることができる。

(0 0 6 9)

第3又は第4の態様の化合物としては、例えばM E K阻害活性及び代謝安定性の点で、
例えば

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物 A - 1) .

(+ / -) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシプロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド(化合物A-17)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(オキセタン-3-イルメチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-21)、

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル] メチル] ベンズアミド(化合物A-25)、

5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 A - 30) 、

3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(2-メトキシエチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル] メチル]ベンズアミド(化合物A-33)、

5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

(化合物A - 40)、

3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物A - 42)、

5 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - メトキシベンズアミド (化合物B - 16)、

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (化合物C - 3)、

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物J - 10)、

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 2 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ピリジン - 4 - カルボキサミド (化合物L - 1)、

5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物N - 1)、

1 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物P - 2)、

1 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - メトキシ - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物P - 5)、及び

N - シクロプロピル - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物P - 6)

が好ましい。

【0070】

本明細書で用いられる略語の例をその意味とともに以下に挙げる。

B o c : tert - ブトキシカルボニル

C O M U : (1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノ - モルホリノ - カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩

D B U : ジアザビシクロウンデセン

D C C : N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド

D C M : ジクロロメタン

D I P E A : N , N - ジイソプロピルエチルアミン

D M A : N , N - ジメチルアセトアミド

D M F : N , N - ジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

E D C : 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド

E D C · H C l : 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩

E t O H : エタノール

H A T U : O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

H O A t : 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール

H O O B t : 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 , 2 , 3 - ベン

10

20

30

40

50

ゾトリアジン

L D A : リチウムジイソプロピルアミド
 M e O H : メタノール
 N M P : N - メチル - 2 - ピロリドン
 T B S : t e r t - ブチルジメチルシリル
 T F A : トリフルオロ酢酸
 T H F : テトラヒドロフラン

X a n t p h o s : 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン

【0071】

10

次に、本開示の化合物の好ましい製造方法の例を説明する。以下において、 X_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_7 の定義は、文脈上別異に解されない限り前述の通りである。また、 R_a は例えば 4 - メチルフェニル基又は 2 - ニトロフェニル基を表し、 R_b は例えば B o c 基又は 2 , 4 - ジメトキシベンジル基を表す。

【0072】

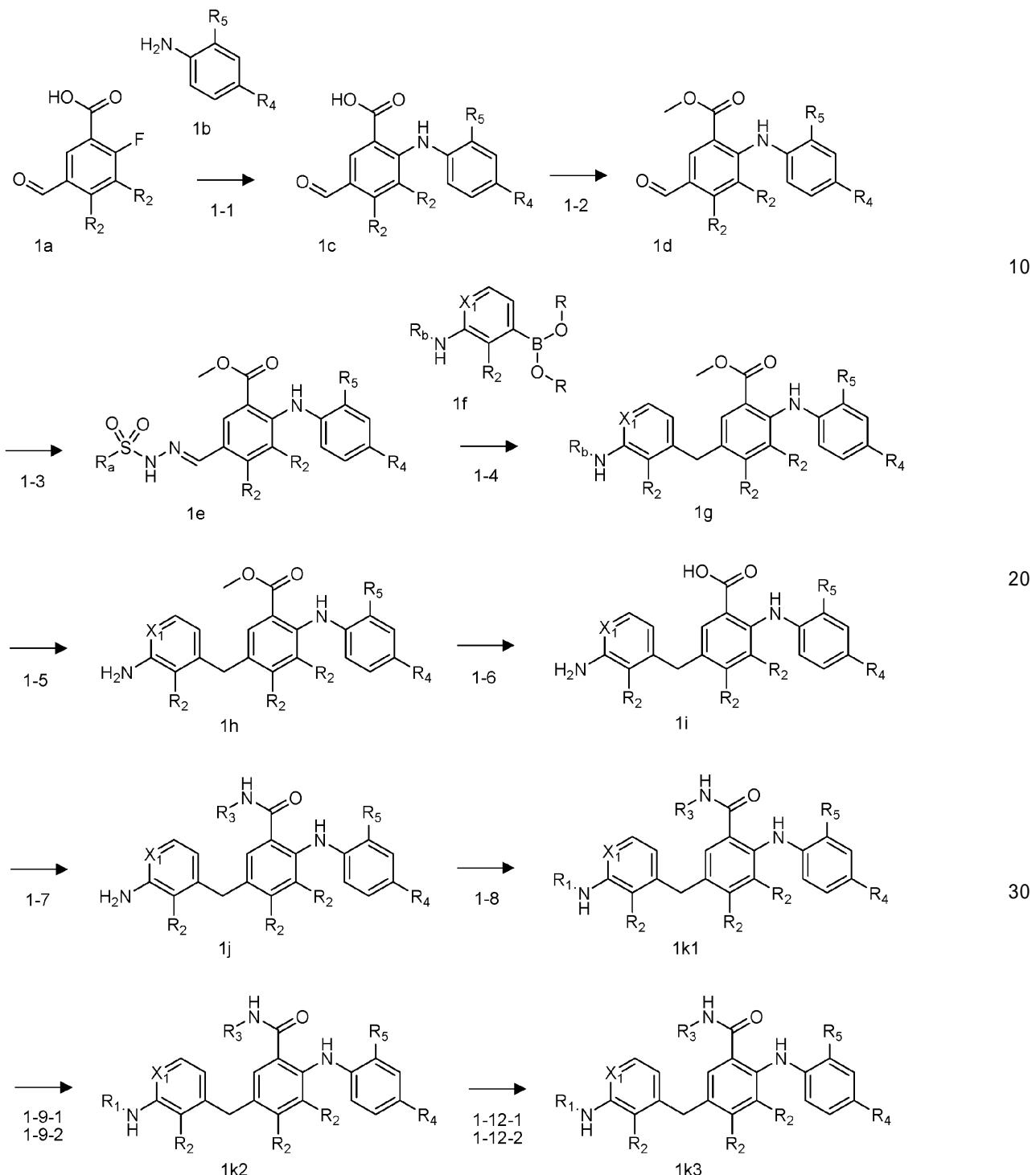
(一般製法 - 1)

一般製法 - 1 は、一般式 (6) で表される化合物のうち、 X_2 、 X_3 及び X_4 (X_2 、 X_3 及び X_4 は同じであっても異なっていてもよい。) が $-CR_2 =$ であり、 R_6 が水素原子である化合物の好ましい製造方法である。

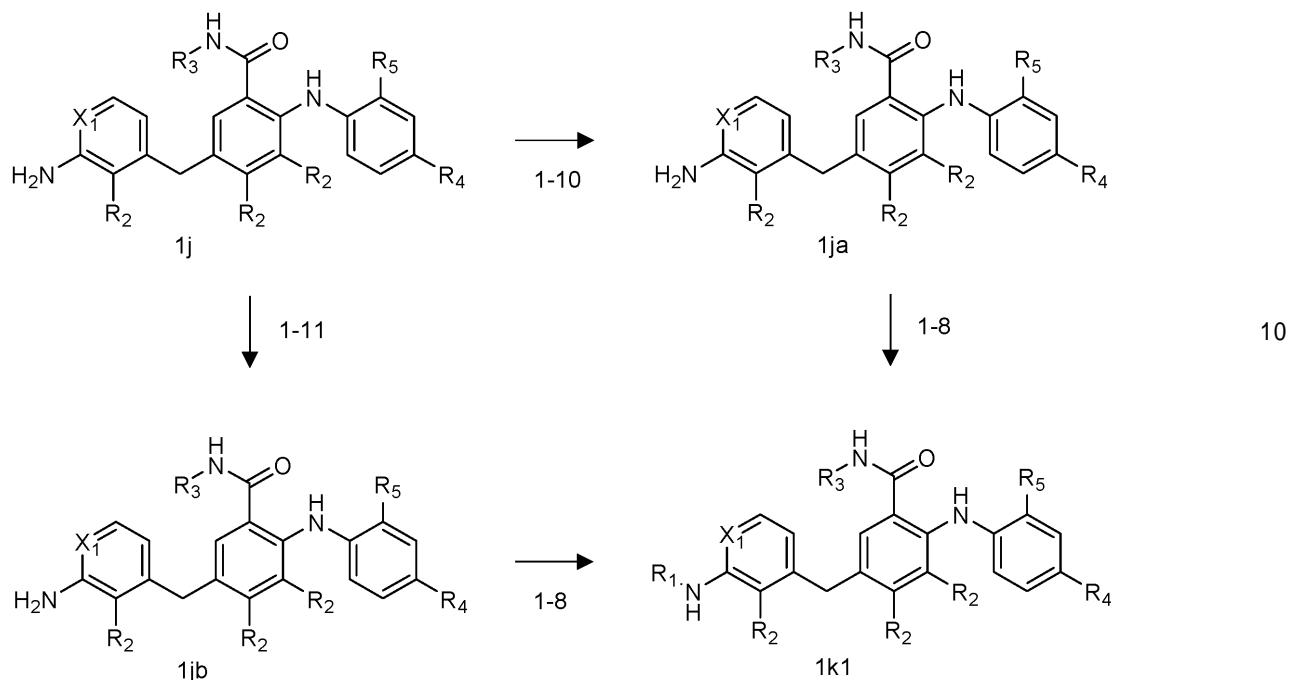
【0073】

20

【化 2 1】



【化22】



【0074】

工程1-1：

アニリン誘導体1bとフルオロベンゼン誘導体1aとのS_NA r反応

塩基の存在下、アニリン誘導体1bをフルオロベンゼン誘導体1aと反応させる。塩基としては、例えば有機リチウム試薬が挙げられ、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド及びリチウムジイソプロピルアミドが好ましい。溶媒としては、例えば、THF、1,4-ジオキサン、NMPなどの極性非プロトン溶媒が挙げられ、THFが好ましい。

【0075】

工程1-2：

安息香酸誘導体1cのメチル化

安息香酸誘導体1cをメチル化試薬と反応させる。メチル化試薬としては、例えばジアゾメタン誘導体が挙げられ、ジアゾメチルトリメチルシランが好ましい。溶媒としては、例えば、アルコール、非極性溶媒及びそれらの混合溶媒が挙げられ、トルエンとメタノールとの混合溶媒及びTHFとメタノールとの混合溶媒が好ましい。

30

【0076】

工程1-3：

アルデヒド誘導体1dのヒドラゾン化

アルデヒド誘導体1dをアリールスルホニルヒドラジドと反応させる。アリールスルホニルヒドラジドとしては、例えばメチルベンゼンスルホニルヒドラジド及びニトロベンゼンスルホニルヒドラジドが挙げられ、4-メチルベンゼンスルホニルヒドラジド及び2-ニトロベンゼンスルホニルヒドラジドが好ましい。溶媒としては、例えば、アルコールなどの極性溶媒が挙げられ、メタノール及びエタノールが好ましい。

40

【0077】

工程1-4：

ヒドラゾン誘導体1eとアリールボロン酸誘導体1fとのカップリング

塩基の存在下、ヒドラゾン誘導体1eをアリールボロン酸誘導体1fと反応させる。塩基としては、例えば炭酸塩及びアミンが挙げられ、炭酸カリウム及びDIPAが好ましい。溶媒としては、例えば、1,4-ジオキサン、DMF、NMP、THFなどの極性溶媒が挙げられ、1,4-ジオキサンが好ましい。反応温度は好ましくは80以上である。

【0078】

50

工程 1 - 5 :

安息香酸メチル誘導体 1 g の脱保護

安息香酸メチル誘導体 1 g を酸性条件下に置くことによって保護基 R_b を脱離させる。酸としては、例えば、硫酸、塩酸、メタンスルホン酸及びトリフルオロ酢酸が挙げられ、トリフルオロ酢酸が好ましい。溶媒としては、例えば、アルコール、及び DCM などの非極性溶媒が挙げられ、DCM が好ましい。

【0079】

工程 1 - 6 :

エステル誘導体 1 h の加水分解

エステル誘導体 1 h を水酸化物と反応させる。水酸化物としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化カリウム及び水酸化ナトリウムが挙げられ、水酸化リチウムが好ましい。溶媒としては、例えば、アルコール、THF などの極性溶媒、水、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、THF 水溶液が好ましい。

10

【0080】

工程 1 - 7 :

安息香酸誘導体 1 i のアミド化

縮合剤の存在下、安息香酸誘導体 1 i を対応するアミン又はアミン塩酸塩と反応させる。対応するアミン又はアミン塩酸塩は Boc 基を有していてもよい。縮合剤としては、例えば、DCC、EDC 若しくは EDC·HCl、HATU、COMU、及びプロピルホスホン酸無水物（環状トリマー）が挙げられ、また、適宜、例えば HOOBt 又は HOAt をさらに添加してもよい。好ましくは、例えば、EDC 若しくは EDC·HCl と HOOBtとの組み合わせ、又は HATU が用いられる。また、場合により、縮合剤に加えて、例えば、DIPEA、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよく、塩基としては DIPEA が好ましい。溶媒としては、例えば、DMF、DMA、NMP、メタノール、エタノールなどの極性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、DMF が好ましい。

20

【0081】

工程 1 - 8 :

アミン誘導体 1 j、1 ja 又は 1 jb のスルファミド化又はスルホンアミド化

スルファミド化：

塩基の存在下、アミン誘導体 1 j、1 ja 又は 1 jb を対応するスルファモイルクロリド又はスルファミン酸 4 - ニトロフェニルと反応させる。対応するスルファモイルクロリド又はスルファミン酸 4 - ニトロフェニルは Boc 基を有していてもよい。塩基としては、例えばアミンが挙げられ、ピリジン、トリエチルアミン、DIPEA 及びイミダゾールが好ましい。溶媒としては、例えば、DMF、DMA、NMP、THF、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ピリジンなどの極性溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどの非極性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、DMF、DMA、THF 及びジクロロメタンが好ましい。

30

【0082】

スルホンアミド化：

塩基の存在下、アミン誘導体 1 j、1 ja 又は 1 jb を対応するスルホニルクロリドと反応させる。塩基としては、例えばアミンが挙げられ、ピリジン、トリエチルアミン、DIPEA 及びイミダゾールが好ましい。溶媒としては、例えば、DMF、DMA、NMP、THF、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ピリジンなどの極性溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどの非極性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、ジクロロメタン及びピリジンが好ましい。

40

【0083】

工程 1 - 9 - 1 :

スルファミド又はスルホンアミド誘導体 1 k 1 の脱 Boc 化

スルファミド又はスルホンアミド誘導体 1 k 1 の R₁ 又は R₃ が Boc 基を有する場合、化合物 1 k 1 を酸性条件下に置くことによって Boc 基を脱離させる。酸としては、例

50

えば、硫酸、塩酸、メタンスルホン酸及びトリフルオロ酢酸が挙げられる。また、アルコール中、例えばクロロトリメチルシラン（T M S C 1）で酸を生成させて脱B o c化を行ってもよい。溶媒としては、例えば、アルコール、及びD C Mなどの非極性溶媒が挙げられる。酸と溶媒の組み合わせとしては、例えば、T M S C 1と2，2，2-トリフルオロエタノールの組み合わせ又はトリフルオロ酢酸とD C Mの組み合わせが好ましい。

【0084】

工程1-9-2：

スルファミド又はスルホンアミド誘導体1k1のアルキル化、アルケニル化、アルキニル化又はチオエーテル化

スルファミド又はスルホンアミド誘導体1k1のR₄又はR₅がハロゲンである場合、
10 例えば次の方法でアルキル化、アルケニル化、アルキニル化又はチオエーテル化を行うことができる。

【0085】

方法1（鈴木・宮浦クロスカップリングによるアルキル化又はアルケニル化）：

Pdの存在下、化合物1k1を対応するボロン酸、ボロン酸エステル又はボラートと反応させる。例えば、Chem. Rev. 1995, vol. 95, no. 7, p. 2457又はACC. Chem. Res., vol. 40, p. 275に記載の方法で実施可能である。塩基としては、例えば、炭酸塩、水酸化物などの無機塩、及びトリエチルアミン、D I P E Aなどのアミンが挙げられ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム及びトリエチルアミンが好ましい。溶媒としては、例えば、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP、メタノール、エタノール、2-プロパノール、水などの極性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、THFと2-プロパノールとの混合溶媒及びTHFと水との混合溶媒が好ましい。Pd及びリガンドとしては、例えば、Chem. Rev. 1995, vol. 95, no. 7, p. 2457、ACC. Chem. Res., vol. 40, p. 275、及びACC. Chem. Res., vol. 41, p. 1461に記載されているものが挙げられ、PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドが好ましい。反応温度は好ましくは80以上である。
20

【0086】

方法2（根岸クロスカップリングによるアルキル化又はアルケニル化）：

Pd又はNiの存在下、化合物1k1を対応する有機亜鉛試薬と反応させる。例えば、Tetrahedron. 1992, vol. 48, no. 44, p. 9577又はAldrichimica Acta. 2005, vol. 38, p. 71に記載の方法で実施可能である。溶媒としては、例えば、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMPなどの極性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、THFが好ましい。Pd及びNiとしては、例えば、Tetrahedron. 1992, vol. 48, no. 44, p. 9577及びAldrichimica Acta. 2005, vol. 38, p. 71に記載されているもの、並びにPdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドが挙げられ、PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドが好ましい。
40

【0087】

方法3（園頭クロスカップリングによるアルキニル化）：

Pd及びCuの存在下、化合物1k1を対応するアルキンと反応させる。例えば、Chem. Soc. Rev. 2011, vol. 40, p. 5048に記載の方法で実施可能である。対応するアルキンはシリル基を有していてもよく、例えばトリメチルシリルアセチレンであり得る。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、D I P E A、DBU、ビペリジンなどのアミン、及びNaOAcなどの無機塩基が挙げられ、トリエチルアミン及びD I P E Aが好ましい。Pd触媒としては、例えば、PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドが挙げられる。
50

I I) ジクロリド、Pd(OAc)₂、及びPd₂(dba)₃が挙げられ、PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(I I)ジクロリドが好ましい。Cuとしては、例えば、ヨウ化銅、臭化銅及び塩化銅が挙げられ、ヨウ化銅が好ましい。溶媒としては、例えば、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP、DMSO、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの極性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、THFが好ましい。

【0088】

方法4(チオエーテル化) :

Pdの存在下、化合物1k1を対応するメルカプタン又はメルカプタン塩と反応させる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、DIPA、DBU、ピペリジンなどのアミンが挙げられ、トリエチルアミン及びDIPAが好ましい。Pd触媒としては、例えば、Pd(PPh₃)₄などの0価のPd錯体が挙げられ、[(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(I I)メタンスルホン酸塩が好ましい。溶媒としては、例えば、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP、DMSO、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの極性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、1,4-ジオキサンが好ましい。

【0089】

工程1-10 :

アミン誘導体1jの臭素化又は塩素化

アミン誘導体1jのR₄又はR₅がハロゲンである場合、化合物1jを臭化銅又は塩化銅と反応させることによって臭素化又は塩素化を行うことができる。溶媒としては、例えば、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMPなどの極性溶媒が挙げられ、DMFが好ましい。

【0090】

工程1-11 :

アミン誘導体1jのTBS化

アミン誘導体1jのR₃がヒドロキシ基を有する場合、塩基の存在下、化合物1jをtert-ブチルジメチルクロロシラン(TBSCl)と反応させることによってTBS化を行うことができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、DIPA、イミダゾールなどの塩基が挙げられ、トリエチルアミンが好ましい。溶媒としては、例えば、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMPなどの極性溶媒が挙げられ、DMFが好ましい。

【0091】

工程1-12-1 :

スルファミド又はスルホンアミド誘導体1k2の脱TBS化

スルファミド又はスルホンアミド誘導体1k2のR₃がTBS基を有する場合、化合物1k2をテトラブチルアンモニウムフルオリドと反応させることによってTBS基を脱離させる。溶媒としては、例えば、THF、1,4-ジオキサン、DMFなどの極性溶媒が挙げられ、THFが好ましい。

【0092】

工程1-12-2 :

スルファミド又はスルホンアミド誘導体1k2の脱シリル化

スルファミド又はスルホンアミド誘導体1k2のR₄又はR₅がシリル基を有する場合、化合物1k2を塩基と反応させることによってシリル基を脱離させる。塩基としては、例えば炭酸塩が挙げられ、炭酸カリウムが好ましい。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコールが挙げられ、メタノールが好ましい。

【0093】

(一般製法-2)

10

20

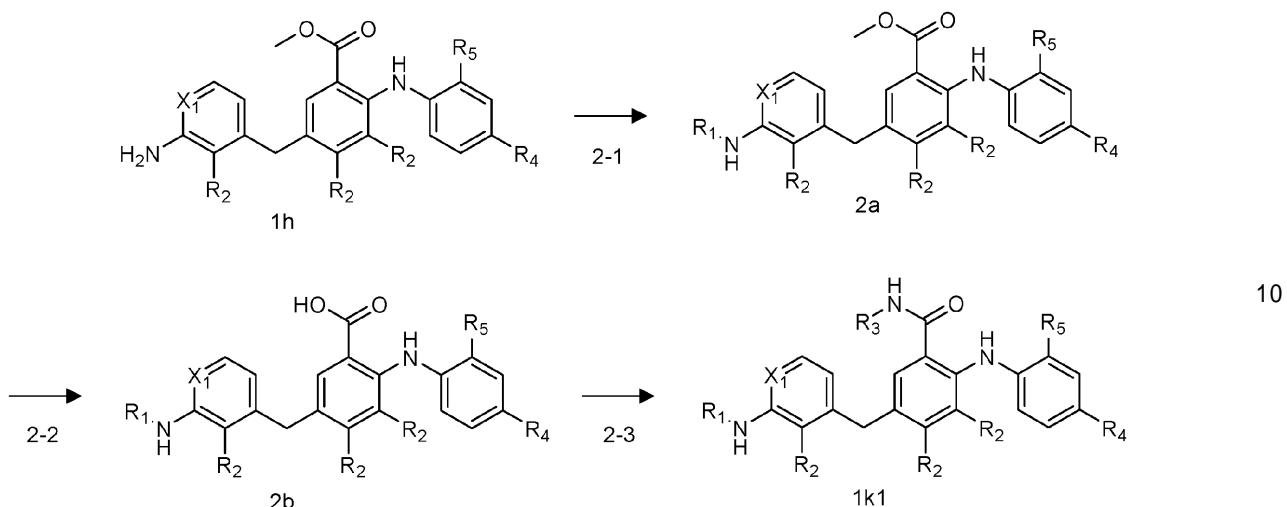
30

40

50

一般製法 - 2 は、化合物 1 k 1 を製造する別の好ましい方法である。

【化 2 3】



【0094】

工程 2 - 1 :

アミン誘導体 1 h のスルファミド化又はスルホンアミド化を工程 1 - 8 と同様にして行う。

20

工程 2 - 2 :

エステル誘導体 2 a の加水分解を工程 1 - 6 と同様にして行う。

工程 2 - 3 :

安息香酸誘導体 2 b のアミド化を工程 1 - 7 と同様にして行う。アミド化を行う前に、場合により、安息香酸誘導体 2 b の脱 Boc 化、アルキル化、アルケニル化、アルキニル化、チオエーテル化、臭素化又は塩素化を工程 1 - 9 - 1、1 - 9 - 2 又は 1 - 10 と同様にして行ってもよい。

20

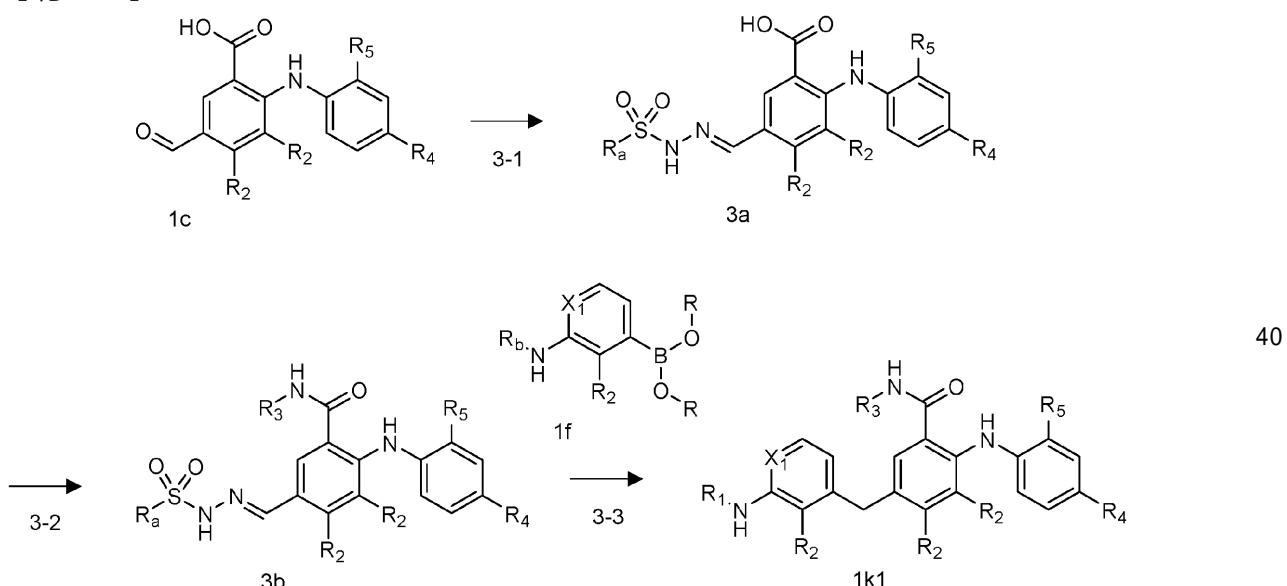
【0095】

(一般製法 - 3)

一般製法 - 3 は、化合物 1 k 1 を製造する別の好ましい方法である。

30

【化 2 4】



【0096】

工程 3 - 1 :

アルデヒド誘導体 1 c のヒドラゾン化を工程 1 - 3 と同様にして行う。

工程 3 - 2 :

50

安息香酸誘導体 3 a のアミド化を工程 1 - 7 と同様にして行う。

工程 3 - 3 :

ヒドラゾン誘導体 3 b とアリールボロン酸誘導体 1 f とのカップリング、保護基 R_b の脱離、及びアミン誘導体のスルファミド化若しくはスルホニアミド化を、この順にそれぞれ工程 1 - 4、1 - 5 及び 1 - 8 と同様にして行う。

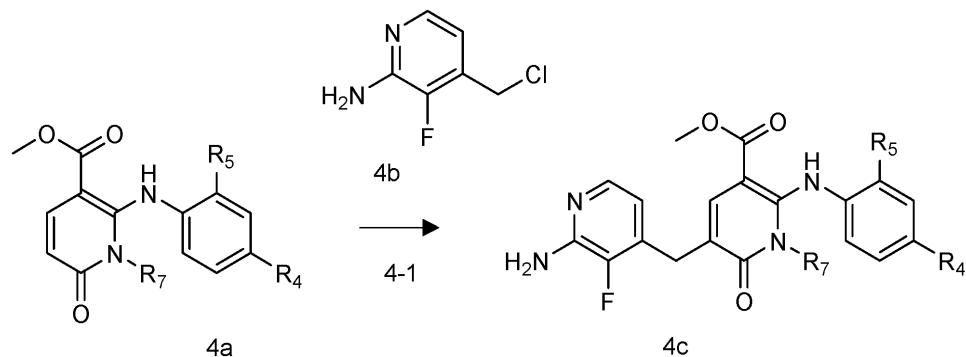
【0097】

(一般製法 - 4)

一般製法 - 4 は、一般式(1)で表される化合物のうち、環 A が一般式(4)で表される基であり、X₁ が - N = であり、X₂ が - C F = であり、R₆ 及び R₉ が水素原子である化合物の骨格を構築する好ましい方法である。

10

【化 25】



【0098】

工程 4 - 1 :

化合物 4 a のアルキル化

塩基の存在下、化合物 4 a を化合物 4 b と反応させる。塩基としては、例えば、リン酸塩、及びナトリウム tert - プトキシドなどの金属アルコキシドが挙げられ、リン酸三カリウムが好ましい。また、反応を加速させるために例えばヨウ化カリウム又はテトラブチルアンモニウムヨージドを添加してもよく、そのような添加物としてはテトラブチルアンモニウムヨージドが好ましい。溶媒としては、例えば、NMP、1,3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノンなどの極性溶媒が挙げられ、1,3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノンが好ましい。反応温度は好ましくは 40 以上である。

30

【0099】

本開示の化合物の製造において、原料化合物又は試薬は、所望の反応が阻害されない限り塩又は溶媒和物を形成していてもよい。

【0100】

本開示の化合物がフリー体として得られる場合、薬学上許容され得る塩又は溶媒和物の形態に常法に従って変換することができる。また、本開示の化合物が薬学上許容され得る塩又は溶媒和物の形態で得られる場合、フリー体に常法に従って変換することができる。

【0101】

本開示の化合物の単離又は精製は、例えば、蒸留、再結晶又はクロマトグラフィーを用いて行うことができる。また、異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー又は配座異性体）が存在する場合、その単離又は精製は、例えば、再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法又はクロマトグラフィー（例えば、薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー又はガスクロマトグラフィー）を用いて行うことができる。

40

【0102】

一態様において、本開示は、第 1 ~ 第 4 のいずれかの態様の化合物、塩又は溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物を提供する。

【0103】

また、別の一態様において、本開示は、第 1 ~ 第 4 のいずれかの態様の化合物、塩又は

50

溶媒和物を有効成分として含有する細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防剤を提供する。

【0104】

本開示の化合物、塩又は溶媒和物が投与される対象は動物であり、好ましくは哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル（例えばカニクイザル）又はヒト）であり、特に好ましくはヒトである。ヒトは、成人（18歳以上）であってもよいし、小児（18歳未満）であってもよい。小児は、好ましくは例えれば生後6か月以上である。

【0105】

本開示の化合物、塩又は溶媒和物を細胞増殖性疾患の治療又は予防に用いる場合、投与量及び投与間隔は、症状の程度、投与対象の年齢・体重、併用薬物の存否、投与方法などに応じて適宜決定することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、通常、体重1kg当たり0.00001～5000mg、好ましくは0.01～100mgの量が1日～3週間に1回投与される。毎日投与される場合、上記量を2～4回に分けて投与してもよい。

10

【0106】

対象への投与方法としては、例えば、経口投与、直腸投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、槽内投与、腔内投与、腹腔内投与、膀胱内投与、吸入投与などの全身投与、及び軟膏剤、ゲル剤又はクリーム剤による局所投与が挙げられるが、経口投与が好ましい。

【0107】

本開示の化合物、塩又は溶媒和物は、通常、一定の製剤（剤形）に製剤化して用いられる。そのような製剤としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、並びに水性又は非水性の溶液及び懸濁液が挙げられる。溶液及び懸濁液は、個々の用量に小分けするのに適した容器に充填して保管することができる。

20

【0108】

上記の各種製剤は、本開示の化合物、塩又は溶媒和物と薬学上許容され得る添加剤とを混和して周知の方法で製造することができる。そのような添加剤としては、例えば、賦形剤、滑沢剤（コーティング剤）、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、基剤、分散剤、希釈剤、界面活性剤、及び乳化剤が挙げられる。

【0109】

賦形剤としては、例えば、デンプン（デンプン、パレイショデンプン、トウモロコシデンプンなど）、乳糖、結晶セルロース、及びリン酸水素カルシウムが挙げられる。

30

【0110】

滑沢剤（コーティング剤）としては、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、及びパラフィンが挙げられる。

【0111】

結合剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン及びマクロゴールの他、上記賦形剤と同様の化合物が挙げられる。

【0112】

崩壊剤としては、例えば、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターーチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンなど、化学修飾されたデンプン類及びセルロース類の他、上記賦形剤と同様の化合物が挙げられる。

40

【0113】

安定剤としては、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンなどのパラオキシ安息香酸エステル類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールなどのフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及びソルビン酸が挙げられる。

【0114】

矯味矯臭剤としては、例えば、通常使用される甘味料、酸味料及び香料が挙げられる。

【0115】

基剤としては、例えば、豚脂などの脂肪類；オリーブ油、ゴマ油などの植物油；ステア

50

リルアルコール、セタノールなどの高級アルコール類；動物油；ラノリン酸；ワセリン；パラフィン；ベントナイト；グリセリン；及びグリコール油が挙げられる。

【0116】

分散剤としては、例えば、セルロース誘導体（例えば、アラビアゴム、トラガント、及びメチルセルロース）、ステアリン酸ポリエステル類、セスキオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸アルミニウム、アルギン酸ナトリウム、ポリソルベート類、及びソルビタン脂肪酸エステル類が挙げられる。

【0117】

液剤における溶媒又は希釈剤としては、例えば、フェノール、クロロクレゾール、精製水、及び蒸留水が挙げられる。

10

【0118】

界面活性剤又は乳化剤としては、例えば、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシル40、及びラウロマクロゴールが挙げられる。

【0119】

製剤中の本開示の化合物、塩又は溶媒和物の好ましい含有割合は剤形に応じて異なるが、通常、製剤の全重量に対して0.01～100重量%である。

【0120】

本開示の化合物、塩又は溶媒和物を用いて治療又は予防される細胞増殖性疾患としては、がん、リウマチ及び炎症が挙げられ、好ましくはがんである。

20

【0121】

がんとしては、例えば、白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病など）、悪性リンパ腫（ホジキン病、非ホジキンリンパ腫など）、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群などの血液及びリンパのがん；脳腫瘍、神経膠腫などの中枢神経系のがん；並びに頭頸部癌（咽頭癌、喉頭癌、舌癌など）、食道癌、胃癌、大腸癌（盲腸癌、結腸癌、直腸癌など）、肺癌（小細胞癌、非小細胞癌など）、甲状腺癌、乳癌、胆のう癌、膵癌、肝臓癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮癌（子宮内膜癌、子宮頸癌など）、精巣癌、腎細胞癌、膀胱癌、腎孟・尿管癌、悪性黒色腫、皮膚癌（基底細胞癌、有棘細胞癌、乳房外バジェット病、メルケル細胞癌、汗腺癌（例えばアポクリン腺癌又はエクリン腺癌）、脂腺癌、毛包上皮腫など）などの固形癌が挙げられる。

【0122】

30

がんは、遺伝子変異を有していても、遺伝子変異を有していないても、又はそのいずれであるかが不明であってもよい。変異が生じる遺伝子としては、例えば、EGFR、FGFR、ALK、ROS1、PI3K、BRAF、HRAS、KRAS及びNRASが挙げられる。

【0123】

第1又は第2の態様の化合物、塩又は溶媒和物を用いる場合、がんとしては、例えばRAS変異を有するがんが好ましく、例えばKRAS変異を有する固形癌（特に非小細胞肺癌）が特に好ましい。また、一実施形態では、RAF変異を有するがん、特にRAF変異とRAS変異を有するがんにも用いられる。

第3又は第4の態様の化合物、塩又は溶媒和物を用いる場合、がんとしては、例えばRAF変異を有するがんが好ましく、例えばBRAF変異を有する固形癌（特に悪性黒色腫）が特に好ましい。

40

【実施例】

【0124】

以下、本開示を実施例（製造例及び試験例）に基づいてさらに詳しく説明するが、本開示は以下の実施例に限定されるものではない。

【0125】

[製造例]

NMR解析は、BRUKER社製AVANCE III HD400(400MHz)を用いて行った。NMRデータは、ppm(parts per million)(

50

)で示し、サンプル溶媒からのデューテリウムロック信号を参照した。

【0126】

質量スペクトルデータは、島津製作所社製超高速液体クロマトグラフィー（Nexera UC）付きシングル四重極質量分析計（LCMS-2020）又は Waters 社製 Acuity 超高速液体クロマトグラフィー（UPLC 又は UPLC I-Class）付きシングル四重極質量分析計（SQD 又は SQD2）を用いて得た。

【0127】

高速液体クロマトグラフィーは、下記表 2 に記載の分析条件 A～G のいずれかを用いて行った。下記表 2 において、“TFA”はトリフルオロ酢酸、“FA”はギ酸、“AA”は酢酸アンモニウムを意味する。

【表 2 - 1】

表2

分析条件	装置	カラム	カラム温度	検出波長(PDA)
A	Nexera UC LCMS-2020	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 µm	35°C	210-400 nm
B	Nexera UC LCMS-2020	XSelect CSH C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.5 µm	35°C	210-400 nm
C	Acuity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 µm	35°C	210-400 nm
D	Acuity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 µm	35°C	210-400 nm
E	Acuity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 5 µm	35°C	210-400 nm
F	Acuity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 µm	35°C	210-400 nm
G	Acuity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 µm	35°C	210-400 nm

10

20

30

【表2-2】

表2(続き)

分析条件	移動相	グラジエント		流速 (mL/分)
		注入後の 時間(分)	A/B	
A	A) 0.05% TFA/ CH ₃ CN	0-1.5	5/95 → 100/0	1
	B) 0.05% TFA/ H ₂ O	1.5-2.0	100/0	
B	A) 0.1% FA/ CH ₃ CN	0-1.75	5/95 → 100/0	1
	B) 0.1% FA/ H ₂ O	1.75-2.00	100/0	
C	A) 0.1% FA/ CH ₃ CN	0-1.0	5/95 → 100/0	1
	B) 0.1% FA/ H ₂ O	1.0-1.4	100/0	
D	A) 0.1% FA/ CH ₃ CN	0-1.0	40/60 → 100/0	1
	B) 0.1% FA/ H ₂ O	1.0-1.4	100/0	
E	A) MeOH	0-1.0	5/95 → 100/0	0.9
	B) 10 mM AA/ H ₂ O	1.0-1.4	100/0	
F	A) 0.05% TFA/ CH ₃ CN	0-1.0	5/95 → 100/0	1
	B) 0.05% TFA/ H ₂ O	1.0-1.4	100/0	
G	A) 0.05% FA/ CH ₃ CN	0-1.0	5/95 → 100/0	1
	B) 0.05% FA/ H ₂ O	1.0-1.4	100/0	

【0128】

マイクロウェーブ反応は、Biotope社製Initiatorを用いて実施した。また、マイクロウェーブ反応にはスナップキャップ反応バイアルを用いた。

【0129】

市販の試薬はさらに精製することなく用いた。

すべての非水性反応は無水溶媒中で実施した。

減圧濃縮又は溶媒留去はロータリーエバポレータを用いて行った。

【0130】

本明細書において「室温」とは約20 ~ 約25 の温度を意味する。

【0131】

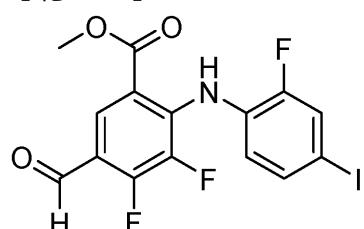
以下の製造例において、「化合物A-1の製造例」とは製造例A-1-1を意味し、「化合物a9の製造例」とは製造例a9-1を意味する。

【0132】

化合物a1:

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-ホルミル安息香酸メチル

【化26】



3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)-5-ホルミル安息香酸(5.50 g、13.1 mmol)のトルエン(44 mL)及びMeOH(11 mL)混合懸濁液を0に冷却し、10%ジアゾメチルトリメチルシランヘキサン溶液(21.8 mL、13.1 mmol)を加え、室温で64時間攪拌した。反応混合物に酢酸(0.748 mL)を加え、減圧濃縮した。得られた残渣をトリチュレーション(40

10

20

30

40

50

ヘキサン / �酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (5.01 g, 88%) を無色固体として得た。

L C M S m/z : 436 [M + H]⁺

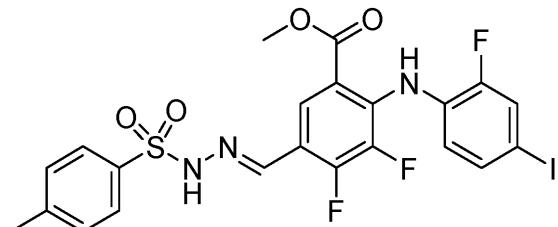
H P L C 保持時間 : 1.00 分 (分析条件 D)

【0133】

化合物 a 2 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[(E)-[4-メチルフェニル]スルホニルヒドラジニリデン]メチル]安息香酸メチル

【化27】



10

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-ホルミル安息香酸メチル (化合物 a 1, 5.00 g, 11.5 mmol) の EtOH (100 mL) 懸濁液に 4-メチルベンゼンスルホニルヒドラジド (2.14 g, 11.5 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、ヘキサン (150 mL) を加えた。0 に冷却し、ろ過後、ヘキサン (30 mL) で洗浄して、表題化合物 (7.05 g, quant.) を固体として得た。

20

L C M S m/z : 604 [M + H]⁺

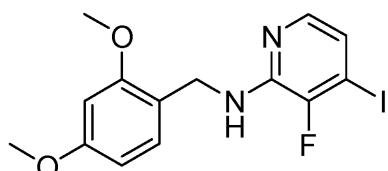
H P L C 保持時間 : 1.06 分 (分析条件 D)

【0134】

化合物 a 3 :

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン

【化28】



30

2,3-ジフルオロ-4-ヨードピリジン (2.09 g, 8.67 mmol) の NMP (32 mL) 溶液にトリエチルアミン (3.63 mL, 26.0 mmol) 及び 1-(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン (3.26 mL, 21.7 mmol) を加え、100 で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 13% 食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (3.20 g, 95%) を油状物質として得た。

40

L C M S m/z : 389 [M + H]⁺

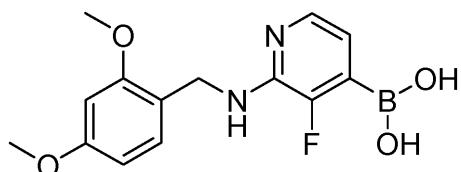
H P L C 保持時間 : 0.94 分 (分析条件 C)

【0135】

化合物 a 4 :

[2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル]ボロン酸

【化 2 9】



N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 3 - フルオロ - 4 - ヨードピリジン - 2 - アミン (化合物 a 3 、 2 . 7 0 g 、 6 . 9 6 m m o l) 、 [1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフイノ) フエロセン] ジクロロパラジウム (I I) ジクロロメタン付加物 (5 6 8 m g 、 0 . 6 9 6 m m o l) 、 酢酸カリウム (2 . 0 5 g 、 2 0 . 9 m m o l) 及びビス (ピナコラト) ジボロン (2 . 6 5 g 、 1 0 . 4 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン溶液 (2 7 mL) を窒素雰囲気下、 9 0 °C で 5 時間、次いで 1 1 0 °C で 1 9 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0 . 1 % ギ酸水溶液 / 0 . 1 % ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (2 . 0 7 g 、 9 7 %) を油状物質として得た。

L C M S m / z : 3 0 7 [M + H] ⁺

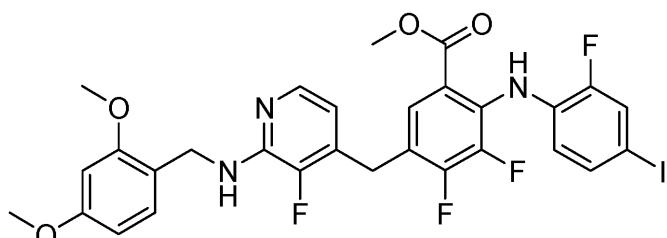
H P L C 保持時間 : 0 . 4 4 分 (分析条件 C)

【 0 1 3 6 】

化合物 a 5 :

5 - [[2 - [(2 , 4 - ジメトキシフェニル) メチルアミノ] - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル

【化 3 0】



3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [(E) - [(4 - メチルフェニル) スルホニルヒドラジニリデン] メチル] 安息香酸メチル (化合物 a 2 、 1 . 3 0 g 、 2 . 1 6 m m o l) 、 [2 - [(2 , 4 - ジメトキシフェニル) メチルアミノ] - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] ボロン酸 (化合物 a 4 、 1 . 9 8 g 、 6 . 4 6 m m o l) 及び炭酸カリウム (3 5 7 m g 、 2 . 5 9 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン懸濁液 (5 9 mL) を窒素雰囲気下、 1 0 0 °C で 2 . 5 時間、次いで 1 1 0 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び 1 3 % 食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (5 2 4 m g 、 3 6 %) を泡状物質として得た。

L C M S m / z : 6 8 2 [M + H] ⁺

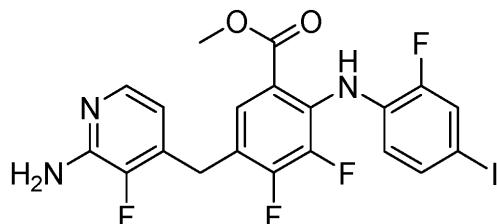
H P L C 保持時間 : 1 . 0 3 分 (分析条件 D)

【 0 1 3 7 】

化合物 a 6 :

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル

【化31】



5 - [[2 - [(2 , 4 - ジメトキシフェニル) メチルアミノ] - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 a 5 、 5 2 3 m g 、 0 . 7 6 8 m m o l) の D C M 溶液 (1 6 m L) を 0 °C に冷却し、トリフルオロ酢酸 (1 5 . 7 m L) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸水溶液 / 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (3 2 1 m g 、 7 9 %) を油状物質として得た。

L C M S m / z : 5 3 2 [M + H] ⁺

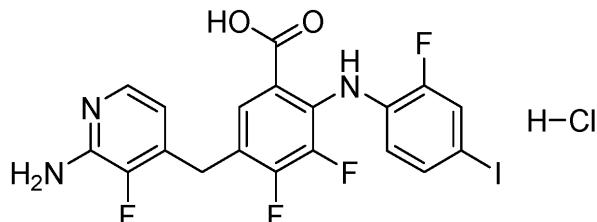
H P L C 保持時間 : 0 . 5 5 分 (分析条件 D)

【0138】

化合物 a 7 :

5 - ((2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) 安息香酸塩酸塩

【化32】



5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 a 6 、 4 . 0 0 g 、 7 . 5 3 m m o l) の T H F (6 4 m L) 及び水 (3 2 m L) 混合溶液を 0 °C に冷却し、水酸化リチウム一水和物 (9 4 8 m g 、 2 2 . 6 m m o l) を加え、室温で 3 . 5 時間攪拌した。 0 °C に冷却後、反応混合物に 5 M 塩酸 (1 5 . 1 m L) を加え、減圧濃縮した。 得られた残渣を水及び T B M E で洗浄して、表題化合物 (4 . 2 0 g 、 quant.) を紫色固体として得た。

L C M S m / z : 5 1 8 [M + H] ⁺

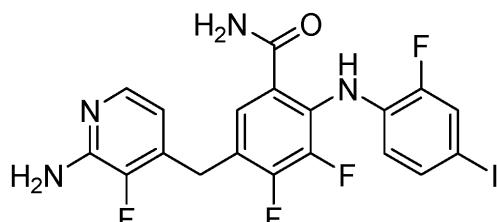
H P L C 保持時間 : 0 . 6 8 分 (分析条件 C)

【0139】

化合物 a 8 :

5 - ((2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) ベンズアミド

【化33】



5 - ((2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) 安息香酸塩酸塩 (化合物 a 7 、 2 0 0 m g 、 0 . 3 6 1 m m o l) の無水 D M F 溶液 (3 . 6 m L) を 0 °C に冷却し、

10

20

30

40

50

HOOBt (67.8 mg、0.415 mmol) 及びEDC・HCl (80.0 mg、0.415 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。さらにHOOBt (8.8 mg、0.054 mmol) 及びEDC・HCl (10.4 mg、0.054 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、0℃で7MアンモニアMeOH溶液 (0.103 mL、0.722 mmol) 及びDIPSEA (0.189 mL、1.08 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を1:1で加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (1 mL) に溶解させ、ヘキサン (10 mL) を加えた。得られた固体をろ取し、ヘキサンで洗浄して、表題化合物 (162 mg、87%) を無色固体として得た。

10

LCMS m/z : 517 [M + H]⁺

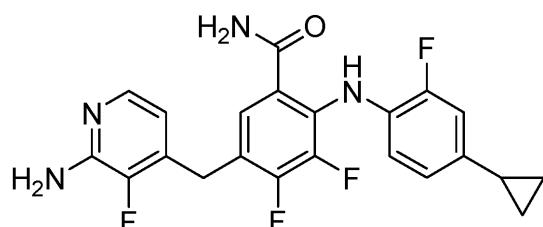
HPLC 保持時間 : 0.64分(分析条件C)

【0140】

化合物a9 :

5 - ((2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル) - 2 - ((4 - シクロプロピル - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド

【化34】



20

製造例a9-1 :

5 - ((2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) ベンズアミド (化合物a8、100 mg、0.194 mmol) の無水THF溶液 (1.9 mL) にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (11.2 mg、9.68 μmol) 及び0.5 Mシクロプロピル亜鉛ブロミド (1.94 mL、0.969 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (5 mL) を加え、セライトろ過後、酢酸エチル (3 mL) で洗浄した。ろ液を水及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン / ヘキサン (1/10、11 mL) を加え、固体をろ取し、ヘキサン (3 mL) で洗浄して、化合物a9 (63.4 mg、76%) を無色固体として得た。

30

LCMS m/z : 431 [M + H]⁺

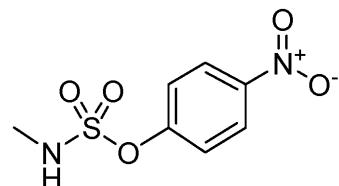
HPLC 保持時間 : 0.61分(分析条件C)

【0141】

化合物r1 :

メチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニル

【化35】



40

4 - ニトロフェノール (5.00 g、35.9 mmol) 及びトリエチルアミン (11.3 mL、81.0 mmol) のジクロロメタン溶液 (60 mL) を -78℃ に冷却し、メチルスルファモイルクロリド (5.82 g、44.9 mmol) のジクロロメタン溶液 (15 mL) を加え、-78℃ で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) 及び逆相カラム

50

クロマトグラフィー(0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(5.51g、66%)を無色固体として得た。

HPLC保持時間：0.63分(分析条件C)

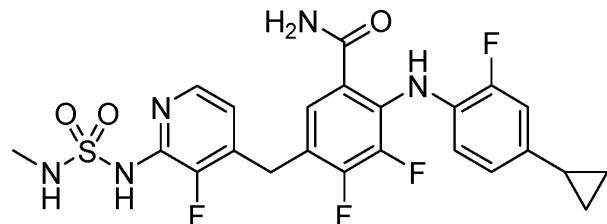
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : 8.31(2H, m), 7.46(2H, m), 4.68(1H, m), 3.00(3H, d, J=5.4Hz).

【0142】

化合物A-1 :

2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチルベンズアミド

【化36】



製造例A-1-1 :

5-((2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-2-((4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)アミノ)-3,4-ジフルオロベンズアミド(化合物a9、2.47g、5.74mmol)を無水DMF(28.7mL)に溶解させ、ピリジン(2.78mL、34.4mmol)及びメチルスルファミン酸4-ニトロフェニル(化合物r1、4.00g、17.2mmol)を加え、40℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水(24.7mL)を加えた。アセトニトリル(3mL)及び水(19.8mL)を加え、10分間攪拌した後、固体をろ取した。得られた固体を水/アセトニトリル(1/1、49.4mL)で洗浄して、化合物A-1(2.56g、85%)を無色固体として得た。

LCMS m/z : 524 [M+H]⁺

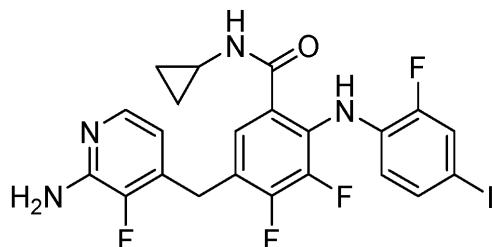
HPLC保持時間：1.13分(分析条件A)

【0143】

化合物a10 :

5-((2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-N-シクロプロピル-3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)ベンズアミド

【化37】



5-((2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)安息香酸塩酸塩(化合物a7、100mg、0.193mmol)を無水DMF(1mL)に溶解させ、室温でHOOBt(63.1mg、0.387mmol)及びEDC·HCl(74.1mg、0.387mmol)を加えた。室温で3時間攪拌した後、アミノシクロプロパン(33.1mg、0.580mmol)及びDIPAEA(0.101mL、0.580mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(103mg、96%)を得た。

10

20

30

40

50

%) を褐色固体として得た。

L C M S m/z : 557 [M + H]⁺

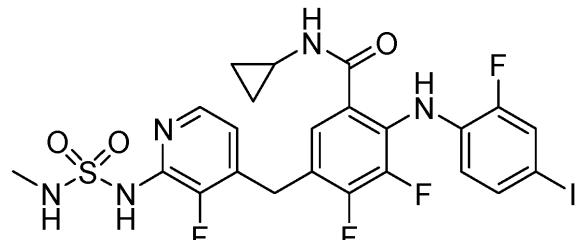
H P L C 保持時間 : 0.73分(分析条件C)

【0144】

化合物A-2 :

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化38】



10

化合物A-1の製造例と同様の条件で、5 - ((2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル) - N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) ベンズアミド(化合物a10)より表題化合物を合成した。

20

L C M S m/z : 650 [M + H]⁺

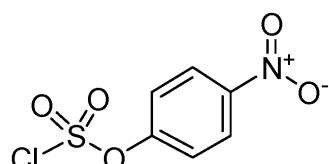
H P L C 保持時間 : 1.65分(分析条件B)

【0145】

化合物r2 :

1 - クロロスルホニルオキシ - 4 - ニトロベンゼン

【化39】



30

4 - ニトロフェノール(12.0g、86mmol)及びピリジン(6.98mL、86mmol)のEt₂O懸濁液(96mL)を-78に冷却し、塩化スルフリル(6.98mL、86mmol)のEt₂O溶液(96mL)を10分かけて加え、室温で6.5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、Et₂O(15mL)で洗浄した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/DCM)で精製して、表題化合物(19.8g、97%)を黄色油状物質として得た。

H P L C 保持時間 : 0.77分(分析条件C)

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : 8.41(2H, m), 7.61(2H, m).

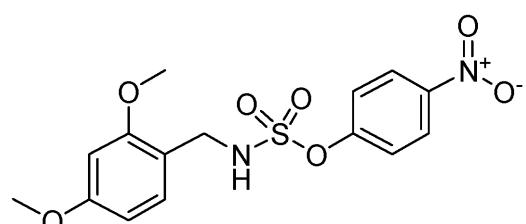
40

【0146】

化合物r3 :

N - [(2 , 4 - ジメトキシフェニル) メチル] スルファミン酸 4 - ニトロフェニル

【化40】



50

1 - クロロスルホニルオキシ - 4 - ニトロベンゼン（化合物 r 2、1.78 g、7.48 mmol）の DCM 溶液（36 mL）を -78 ℃ に冷却し、2,4 -ジメトキシベンジルアミン（1.00 g、5.98 mmol）、4 - ニトロフェノール（1.04 g、7.48 mmol）及びトリエチルアミン（5.00 mL、35.9 mmol）の DCM 溶液（53 mL）を 10 分かけて加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1% ギ酸水溶液 / 0.1% ギ酸アセトニトリル溶液）及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン / 酢酸エチル）で精製して、表題化合物（1.28 g、58%）を無色固体として得た。

LCMS m/z : 367 [M - H]⁻

HPLC 保持時間 : 0.81 分（分析条件 C）

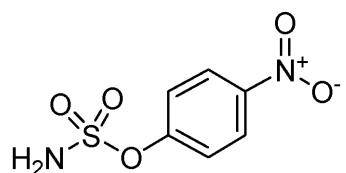
10

【0147】

化合物 r 4 :

スルファミン酸 4 - ニトロフェニル

【化 4 1】



化合物 a 6 の製造例と同様の条件で、N - [(2,4 -ジメトキシフェニル)メチル]スルファミン酸 4 - ニトロフェニル（化合物 r 3）より表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 217 [M - H]⁻

HPLC 保持時間 : 0.53 分（分析条件 C）

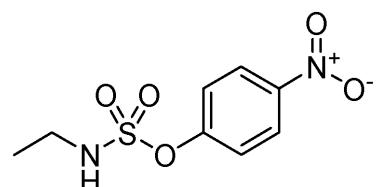
20

【0148】

化合物 r 5 :

N - エチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニル

【化 4 2】



化合物 r 3 の製造例と同様の条件で、1 - クロロスルホニルオキシ - 4 - ニトロベンゼン（化合物 r 2）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 245 [M - H]⁻

HPLC 保持時間 : 0.68 分（分析条件 C）

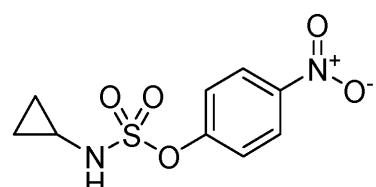
30

【0149】

化合物 r 6 :

N - シクロプロピルスルファミン酸 4 - ニトロフェニル

【化 4 3】



化合物 r 3 の製造例と同様の条件で、1 - クロロスルホニルオキシ - 4 - ニトロベンゼン（化合物 r 2）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 257 [M - H]⁻

HPLC 保持時間 : 0.70 分（分析条件 C）

40

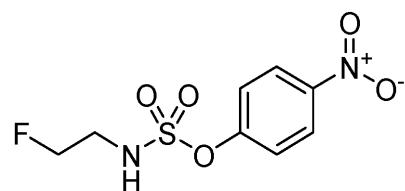
【0150】

50

化合物 r 7 :

N - (2 - フルオロエチル) スルファミン酸 4 - ニトロフェニル

【化 4 4】



化合物 r 3 の製造例と同様の条件で、1 - クロロスルホニルオキシ - 4 - ニトロベンゼン（化合物 r 2）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

10

L C M S m / z : 263 [M - H]⁺

H P L C 保持時間 : 0.65 分（分析条件 C）

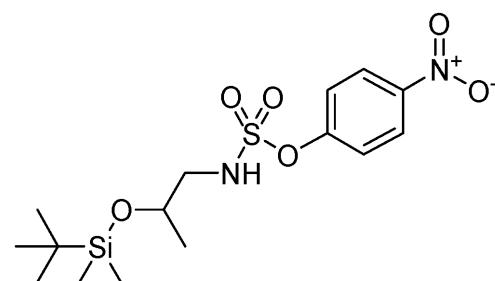
【0151】

化合物 r 11 :

N - [2 - [t e r t - プチル (ジメチル)シリル] オキシプロピル] スルファミン酸

4 - ニトロフェニル

【化 4 5】



20

化合物 r 3 の製造例と同様の条件で、1 - クロロスルホニルオキシ - 4 - ニトロベンゼン（化合物 r 2）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 389 [M - H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.03 分（分析条件 C）

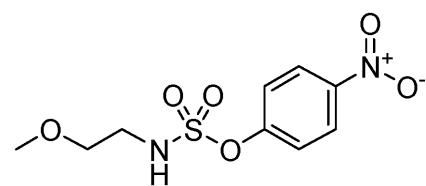
【0152】

30

化合物 r 8 :

N - (2 - メトキシエチル) スルファミン酸 4 - ニトロフェニル

【化 4 6】



化合物 r 3 の製造例と同様の条件で、1 - クロロスルホニルオキシ - 4 - ニトロベンゼン（化合物 r 2）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

40

L C M S m / z : 277 [M + H]⁺

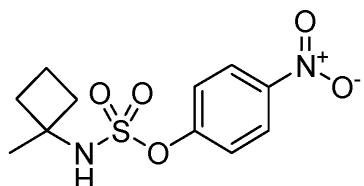
H P L C 保持時間 : 0.64 分（分析条件 C）

【0153】

化合物 r 9 :

N - (1 - メチルシクロブチル) スルファミン酸 4 - ニトロフェニル

【化47】



化合物r3の製造例と同様の条件で、1-クロロスルホニルオキシ-4-ニトロベンゼン（化合物r2）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

L C M S m/z : 287 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 0.78分（分析条件C）

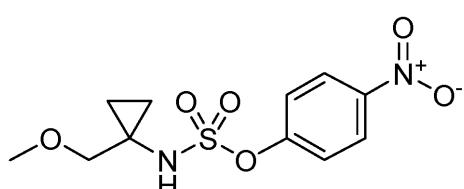
10

【0154】

化合物r10 :

N - [1-(メトキシメチル)シクロプロピル]スルファミン酸 4-ニトロフェニル

【化48】



化合物r3の製造例と同様の条件で、1-クロロスルホニルオキシ-4-ニトロベンゼン（化合物r2）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

L C M S m/z : 303 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 0.67分（分析条件C）

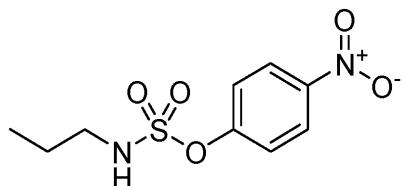
20

【0155】

化合物r12 :

N - プロピルスルファミン酸 4-ニトロフェニル

【化49】



30

化合物r3の製造例と同様の条件で、1-クロロスルホニルオキシ-4-ニトロベンゼン（化合物r2）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

L C M S m/z : 261 [M + H]⁺

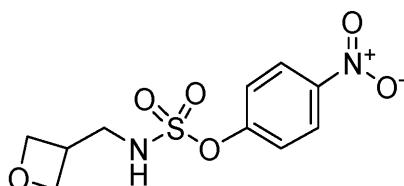
H P L C 保持時間 : 0.72分（分析条件C）

【0156】

化合物r13 :

N - (オキセタン-3-イルメチル)スルファミン酸 4-ニトロフェニル

【化50】



40

化合物r3の製造例と同様の条件で、1-クロロスルホニルオキシ-4-ニトロベンゼン（化合物r2）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

L C M S m/z : 289 [M + H]⁺

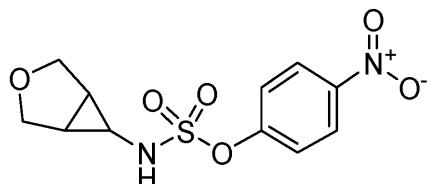
H P L C 保持時間 : 0.59分（分析条件C）

【0157】

50

化合物 r 1 4 :

N - (3 - オキサビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) スルファミン酸 4 - ニトロフェニル
【化 5 1】



化合物 r 3 の製造例と同様の条件で、1 - クロロスルホニルオキシ - 4 - ニトロベンゼン（化合物 r 2）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。 10

L C M S m / z : 301 [M + H]⁺

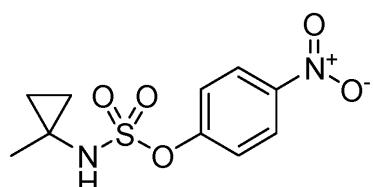
H P L C 保持時間 : 0 . 6 3 分（分析条件 C）

【0158】

化合物 r 1 5 :

N - (1 - メチルシクロプロピル) スルファミン酸 4 - ニトロフェニル

【化 5 2】



20

化合物 r 3 の製造例と同様の条件で、1 - クロロスルホニルオキシ - 4 - ニトロベンゼン（化合物 r 2）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 273 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 0 . 7 3 分（分析条件 C）

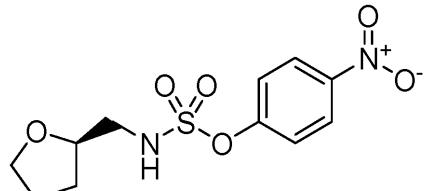
【0159】

化合物 r 1 6 :

N - [[(2 R) - オキソラン - 2 - イル] メチル] スルファミン酸 4 - ニトロフェニル

30

【化 5 3】



化合物 r 3 の製造例と同様の条件で、1 - クロロスルホニルオキシ - 4 - ニトロベンゼン（化合物 r 2）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 303 [M + H]⁺

40

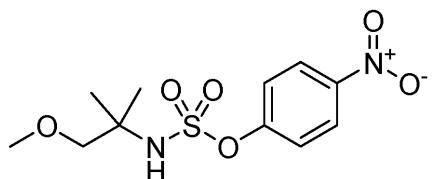
H P L C 保持時間 : 0 . 6 7 分（分析条件 C）

【0160】

化合物 r 1 7 :

N - (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) スルファミン酸 4 - ニトロフェニル

【化54】



化合物r3の製造例と同様の条件で、1-クロロスルホニルオキシ-4-ニトロベンゼン（化合物r2）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

HPLC保持時間：0.76分（分析条件C）

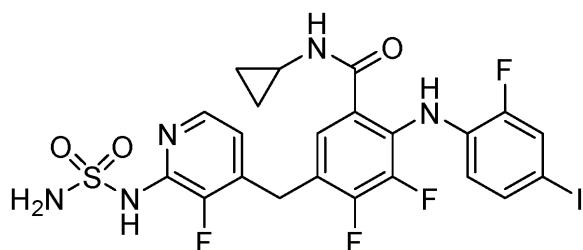
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 8.59 (1H, s), 8.34 (2H, m), 7.58 (2H, m), 3.30 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.28 (6H, s).

【0161】

化合物A-3：

N-シクロプロピル-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(スルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド

【化55】



20

化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-((2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-N-シクロプロピル-3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)ベンズアミド（化合物a10）及び対応するスルファミン酸4-ニトロフェニルより表題化合物を合成した。

LCMS m/z: 636 [M + H]⁺

30

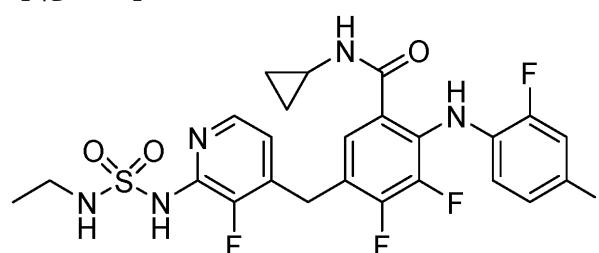
HPLC保持時間：1.58分（分析条件B）

【0162】

化合物A-4：

N-シクロプロピル-5-[2-(エチルスルファモイルアミノ)-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド

【化56】



40

化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-((2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-N-シクロプロピル-3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)ベンズアミド（化合物a10）及び対応するスルファミン酸4-ニトロフェニルより表題化合物を合成した。

LCMS m/z: 664 [M + H]⁺

HPLC保持時間：1.70分（分析条件B）

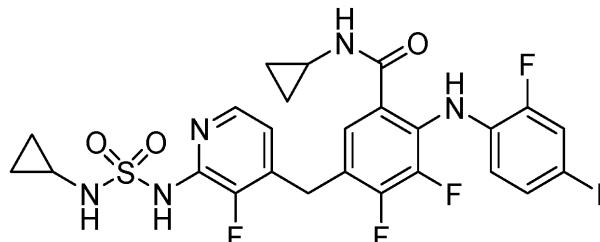
50

【0163】

化合物A-5:

N - シクロプロピル - 5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【化57】



10

化合物A-1の製造例と同様の条件で、5 - ((2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル) - N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) ベンズアミド (化合物 a 10) 及び対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルより表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 676 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.70分(分析条件B)

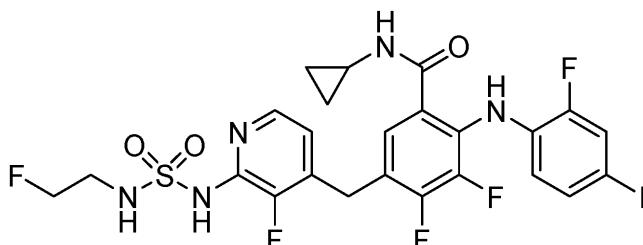
【0164】

20

化合物A-6:

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【化58】



30

化合物A-1の製造例と同様の条件で、5 - ((2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル) - N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) ベンズアミド (化合物 a 10) 及び対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルより表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 682 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.66分(分析条件B)

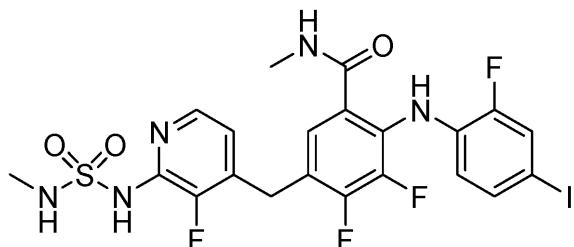
【0165】

化合物A-7:

40

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メチルベンズアミド

【化59】



化合物a10及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[((2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸塩酸塩(化合物a7)より表題化合物を合成した。但し、化合物a10の製造例で用いたアミノシクロプロパンの代わりに2MメチルアミンTHF溶液を用いた。

LCMS m/z : 624 [M + H]⁺

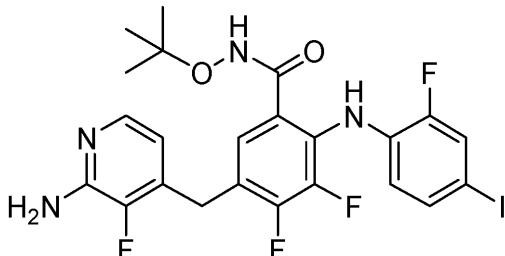
HPLC 保持時間 : 1.62分(分析条件B)

【0166】

化合物a12 :

5 - ((2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル) - N - (tert - プトキシ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ)ベンズアミド

【化60】



5-[((2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸塩酸塩(化合物a7、100mg、0.181mmol)を無水DMF(0.9mL)に溶解させ、HOOBt(58.9mg、0.361mmol)及びEDC·HCl(69.2mg、0.361mmol)を加え、室温で3.5時間攪拌した。その後、tert-ブトキシアミン塩酸塩(68.1mg、0.542mmol)及びDIPPEA(0.95mL、0.542mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(89mg、84%)を無色固体として得た。

LCMS m/z : 589 [M + H]⁺

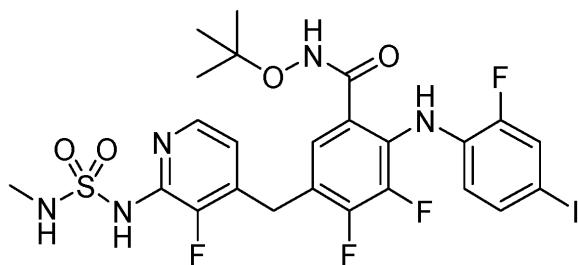
HPLC 保持時間 : 0.77分(分析条件C)

【0167】

化合物A-8 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] ベンズアミド

【化 6 1】



化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - N - (t e r t - ブトキシ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) ベンズアミド (化合物 a 1 2) より表題化合物を合成した。 10

L C M S m / z : 682 [M + H] ⁺

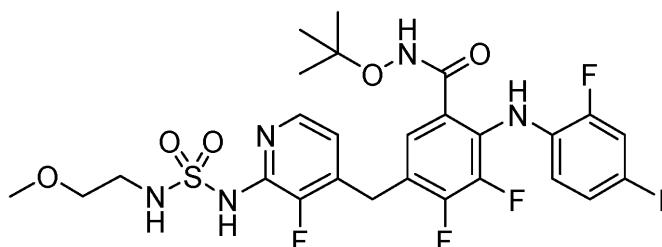
H P L C 保持時間 : 1 . 69 分 (分析条件 B)

【0168】

化合物 A - 9 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] ベンズアミド

【化 6 2】



化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - N - (t e r t - ブトキシ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) ベンズアミド (化合物 a 1 2) 及び対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルより表題化合物を合成した。 30

L C M S m / z : 726 [M + H] ⁺

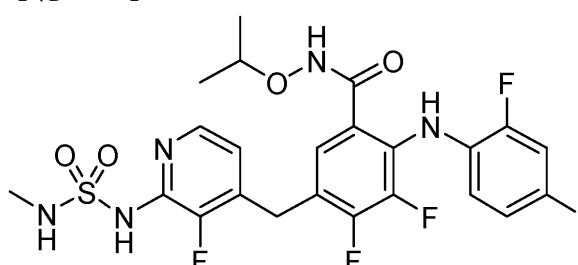
H P L C 保持時間 : 1 . 71 分 (分析条件 B)

【0169】

化合物 A - 1 0 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - プロパン - 2 - イルオキシベンズアミド

【化 6 3】



化合物 a 1 2 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸塩酸塩 (化合物 a 7) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。 50

L C M S m / z : 668 [M + H]⁺

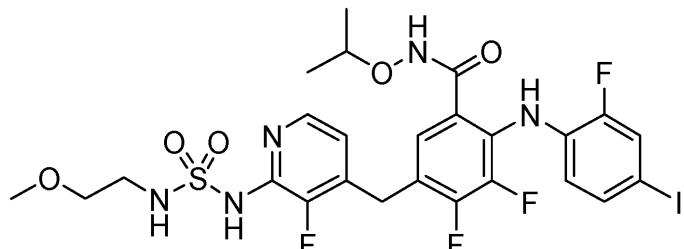
H P L C 保持時間 : 1.24分(分析条件A)

【0170】

化合物A-11 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[(3-フルオロ-2-(2-メトキシエチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-N-プロパン-2-イルオキシベンズアミド

【化64】



10

化合物a12及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸塩酸塩(化合物a7)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物A-1の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

20

L C M S m / z : 712 [M + H]⁺

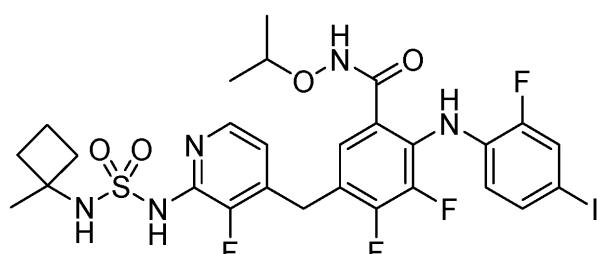
H P L C 保持時間 : 1.26分(分析条件A)

【0171】

化合物A-12 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[(1-メチルシクロブチル)スルファモイルアミノ]ピリジン-4-イル]メチル]-N-プロパン-2-イルオキシベンズアミド

【化65】



30

化合物a12及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸塩酸塩(化合物a7)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物A-1の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

40

L C M S m / z : 722 [M + H]⁺

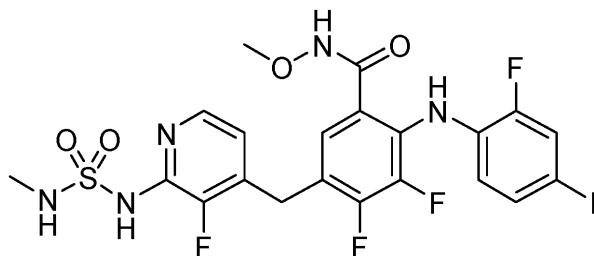
H P L C 保持時間 : 1.81分(分析条件B)

【0172】

化合物A-13 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[(3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル)メチル]-N-メトキシベンズアミド

【化66】



化合物a12及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸塩酸塩(化合物a7)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

L C M S m/z : 640 [M + H]⁺

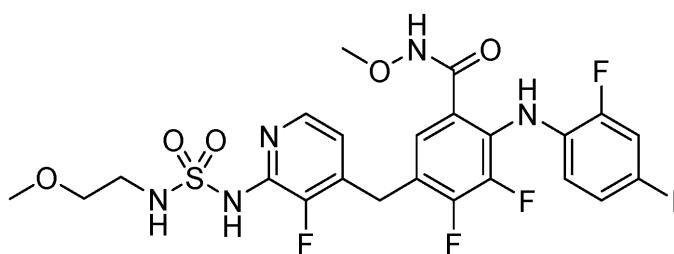
H P L C 保持時間 : 1.16分(分析条件A)

【0173】

化合物A-14 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシベンズアミド

【化67】



化合物a12及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸塩酸塩(化合物a7)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物A-1の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m/z : 684 [M + H]⁺

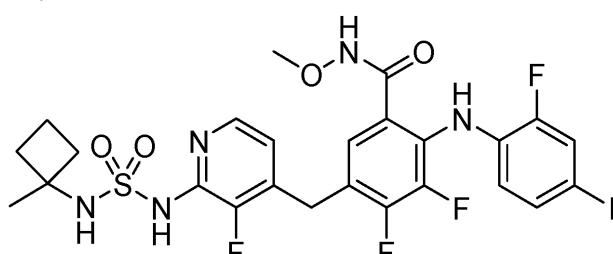
H P L C 保持時間 : 1.18分(分析条件A)

【0174】

化合物A-15 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロプロビル)スルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシベンズアミド

【化68】



化合物a12及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸塩酸塩(化合物a7)及び対応するアミンより表題化合物を合

10

20

30

40

50

成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m / z : 694 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.72分(分析条件B)

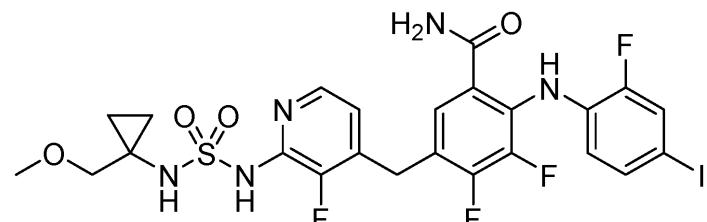
【0175】

化合物 A - 16 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[(3-フルオロ-2-[(1-(メトキシメチル)シクロプロピル]スルファモイルアミノ]ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド

【化69】

10



化合物 a 12 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル)メチル] - 3 , 4 - デジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸塩酸塩(化合物 a 7) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

20

L C M S m / z : 680 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.20分(分析条件A)

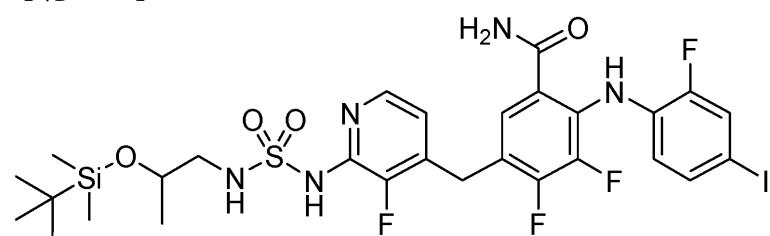
【0176】

化合物 a 15 :

5 - [[2 - [2 - [tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシプロピルスルファモイルアミノ] - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル]メチル] - 3 , 4 - デジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ)ベンズアミド

【化70】

30



化合物 a 12 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル)メチル] - 3 , 4 - デジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸塩酸塩(化合物 a 7) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

40

L C M S m / z : 768 [M + H]⁺

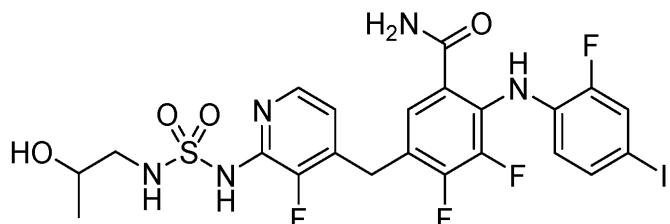
H P L C 保持時間 : 1.12分(分析条件C)

【0177】

化合物 A - 17 :

(+/-)-3,4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-(2-ヒドロキシプロピルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(ラセミ)

【化71】



5 - [2 - [2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシプロピルスルファモイルアミノ] - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 15 、 60.0 mg 、 0.78 mmol) を MeOH (0.4 mL) に溶解させ、 (-) - 10 - カンファースルホン酸 (27.2 mg 、 0.117 mmol) を加え、 室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、 得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1% ギ酸水溶液 / 0.1% ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、 表題化合物 (38 mg 、 74%) を無色固体として得た。

LCMS m/z : 654 [M + H]⁺

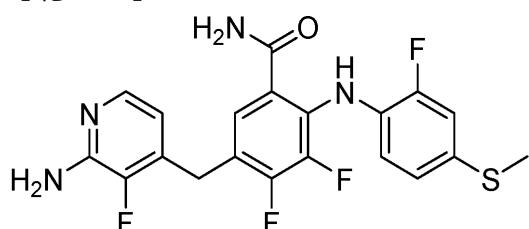
HPLC 保持時間 : 1.10 分 (分析条件 A)

【0178】

化合物 a 16 :

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メチルスルファニルアニリノ) ベンズアミド

【化72】



5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 8 、 30.0 mg 、 0.058 mmol) を無水 1,4 - ジオキサン (0.3 mL) に溶解させ、 メチルメルカプタンナトリウム (12.2 mg 、 0.174 mmol) 、 DIPEA (30.4 μL 、 0.174 mmol) 及び [(4 , 5 - ビス (デフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン) - 2 - (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ピフェニル)] パラジウム (I) メタンスルホン酸塩 (11.2 mg 、 0.012 mmol) を加え、 窒素雰囲気下、 室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1% ギ酸水溶液 / 0.1% ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、 表題化合物 (15 mg 、 59%) を無色固体として得た。

LCMS m/z : 437 [M + H]⁺

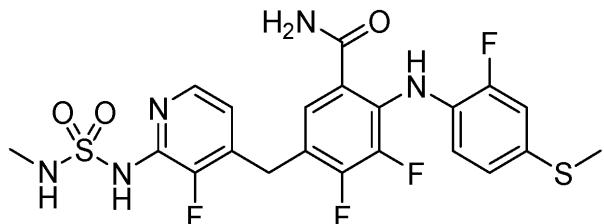
HPLC 保持時間 : 0.60 分 (分析条件 C)

【0179】

化合物 A - 18 :

3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メチルスルファニルアニリノ) ベンズアミド

【化73】



化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メチルスルファニルアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 1 6) より表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 530 [M + H]⁺

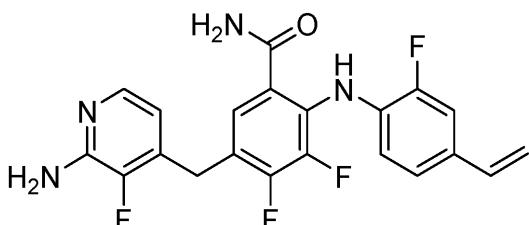
HPLC 保持時間 : 1.09分 (分析条件 A)

【0180】

化合物 a 1 7 :

5 - ((2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ビニルフェニル) アミノ) ベンズアミド

【化74】



LCMS m/z : 417 [M + H]⁺

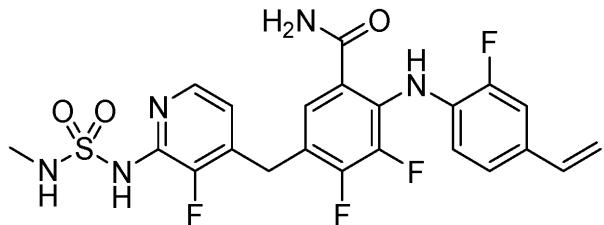
HPLC 保持時間 : 0.60分 (分析条件 C)

【0181】

化合物 A - 1 9 :

2 - (4 - エテニル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化75】



化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ビニルフェニル) アミノ) ベンズアミド (化合物 a 1 7) より表題化合物を合成した。

10

20

30

40

50

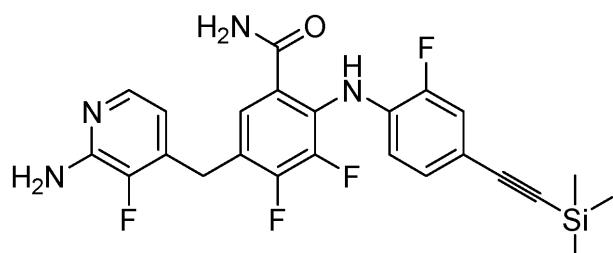
L C M S m / z : 510 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.11分(分析条件A)

【0182】

化合物a18 :

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - トリメチルシリルエチニル) アニリノ] ベンズアミド
【化76】



10

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド(化合物a8、2.67g、5.17mmol)の無水THF溶液(26mL)にトリエチルアミン(31.7mL、22.8mmol)、トリメチルシリルアセチレン(1.43mL、10.3mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(363mg、0.517mmol)及びヨウ化銅(I)(296mg、1.55mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(2.57g、83%)を得た。

L C M S m / z : 487 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 0.84分(分析条件G)

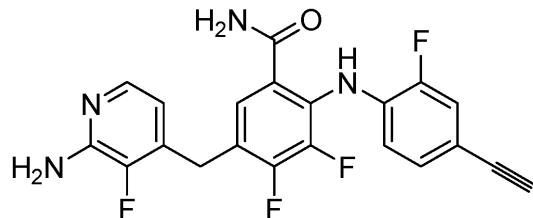
【0183】

化合物a19 :

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (4 - エチニル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド

【化77】

30



5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - トリメチルシリルエチニル) アニリノ] ベンズアミド(化合物a18、20.0mg、0.041mmol)のMeOH溶液(0.411mL)に炭酸カリウム(17.0mg、0.123mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(14mg、82%)を得た。

40

L C M S m / z : 415 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 0.60分(分析条件G)

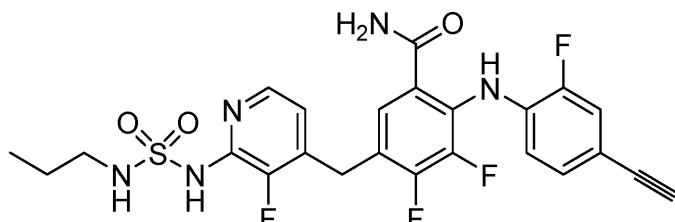
【0184】

化合物A-20 :

2 - (4 - エチニル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

50

【化78】



化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル] - 2 - (4-エチニル-2-フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド(化合物a19)及び対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルより表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 536 [M + H]⁺

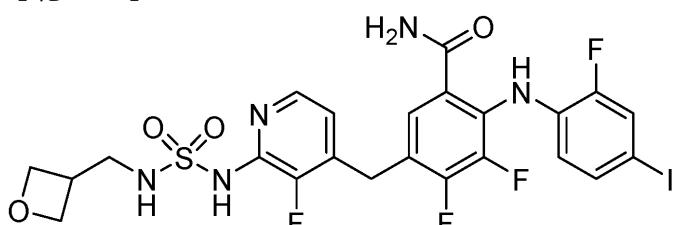
HPLC 保持時間 : 1.18分(分析条件A)

【0185】

化合物A-21 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (オキセタン - 3 - イルメチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化79】



化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド(化合物a8)及び対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルより表題化合物を合成した。但し、ピリジンの代わりにイミダゾールを用いた。

LCMS m/z : 666 [M + H]⁺

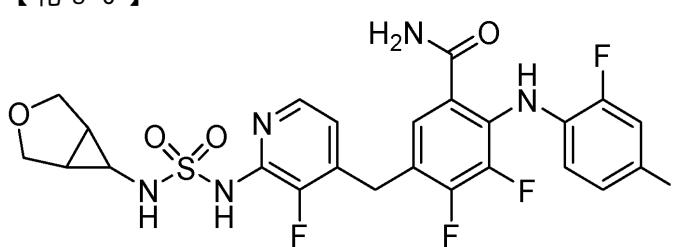
HPLC 保持時間 : 1.11分(分析条件A)

【0186】

化合物A-22 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (3 - オキサビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化80】



化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド(化合物a8)及び対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルより表題化合物を合成した。但し、ピリジンの代わりにイミダゾールを用いた。

LCMS m/z : 678 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.16分(分析条件A)

10

20

30

40

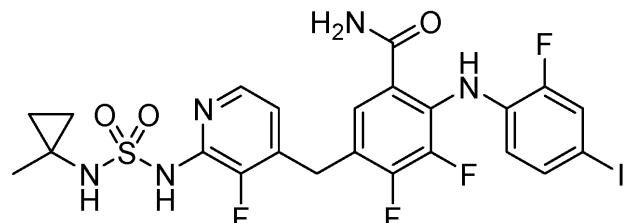
50

【0187】

化合物A-23：

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[(3-フルオロ-2-[(1-メチルシクロプロピル)スルファモイルアミノ]ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド

【化81】



10

化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド（化合物a8）及び対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルより表題化合物を合成した。但し、ピリジンの代わりにイミダゾールを、無水DMFの代わりに無水THFを用いた。

LCMS m/z : 650 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.25分（分析条件A）

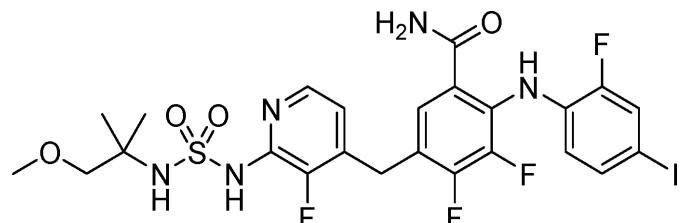
【0188】

20

化合物A-24：

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[(3-フルオロ-2-[(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)スルファモイルアミノ]ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド

【化82】



30

化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド（化合物a8）及び対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルより表題化合物を合成した。但し、ピリジンの代わりにイミダゾールを、無水DMFの代わりに無水THFを用いた。

LCMS m/z : 682 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.27分（分析条件A）

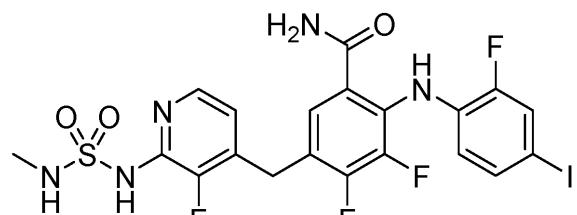
【0189】

40

化合物A-25：

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[(3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル)メチル]ベンズアミド

【化83】



5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオ

50

□ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 8 、 10 . 0 mg 、 0 . 019 mmol) を無水 D M A (0 . 1 mL) に溶解させ、 0 °C でピリジン (2 . 3 μL 、 0 . 029 mmol) 及びメチルスルファモイルクロリド (2 . 5 μL 、 0 . 029 mmol) を加え、 室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (0 . 1 % ギ酸水溶液 / 0 . 1 % ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、 表題化合物 (10 . 2 mg 、 86 %) を無色固体として得た。

L C M S m/z : 610 [M + H] +

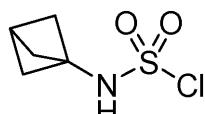
H P L C 保持時間 : 1 . 15 分 (分析条件 A)

【 0190 】

化合物 s 2 :

N - (1 - ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニル) スルファモイル クロリド

【 化 84 】



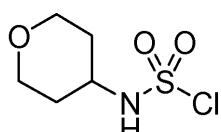
スルフリルクロリド (0 . 102 mL 、 1 . 25 mmol) を無水アセトニトリル (1 . 5 mL) に溶解させ、 0 °C でビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (50 . 0 mg 、 0 . 418 mmol) を加え、 窒素雰囲気下、 80 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得た。

【 0191 】

化合物 s 3 :

N - (オキサン - 4 - イル) スルファモイル クロリド

【 化 85 】



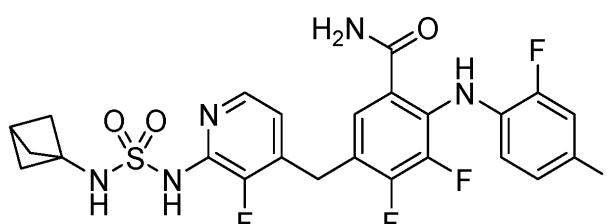
化合物 s 2 の製造例と同様の条件で、 対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、 トリエチルアミンも添加した。

【 0192 】

化合物 A - 28 :

5 - [[2 - (1 - ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - デフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【 化 86 】



化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、 5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - デフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 8) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

L C M S m/z : 662 [M + H] +

H P L C 保持時間 : 1 . 27 分 (分析条件 A)

【 0193 】

化合物 A - 29 :

10

20

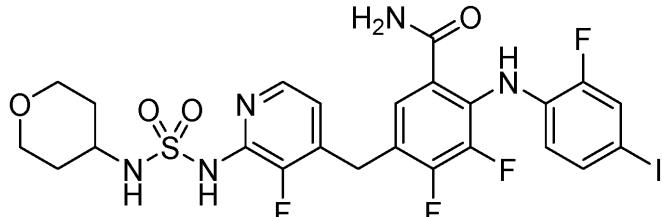
30

40

50

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (オキサン - 4 - イルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化 8 7】



化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物 a 8)及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 6 8 0 [M + H]⁺

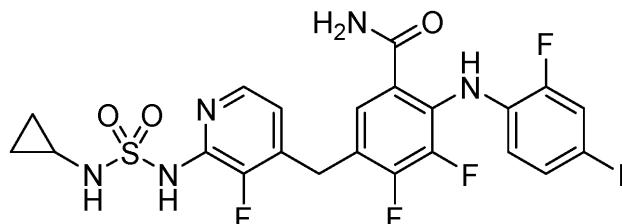
HPLC 保持時間： 1.16 分（分析条件 A）

【 0 1 9 4 】

化合物 A - 30 :

5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【化 8 8】



化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニノ)ベンズアミド(化合物 a 8)及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 6 3 6 [M + H]⁺

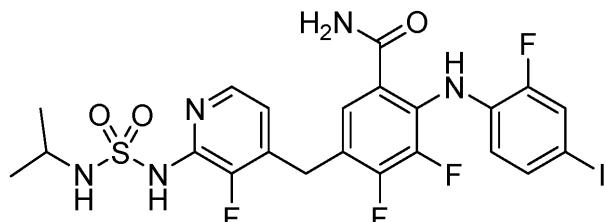
HPLC 保持時間： 1.21 分（分析条件 A）

【 0 1 9 5 】

化合物 A - 3 1 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロパン - 2 - イルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化 8 9】



化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物 a 8)及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

10

20

30

40

50

L C M S m / z : 638 [M + H]⁺

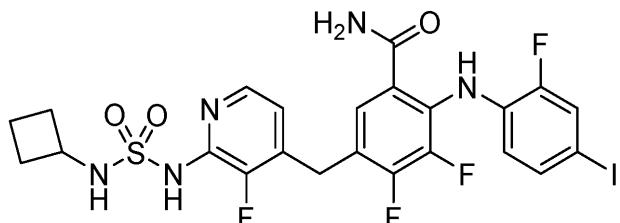
H P L C 保持時間 : 1.24分(分析条件A)

【0196】

化合物A - 32 :

5 - [[2 - (シクロプロチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【化90】



10

化合物A - 25 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 8) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 650 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.26分(分析条件A)

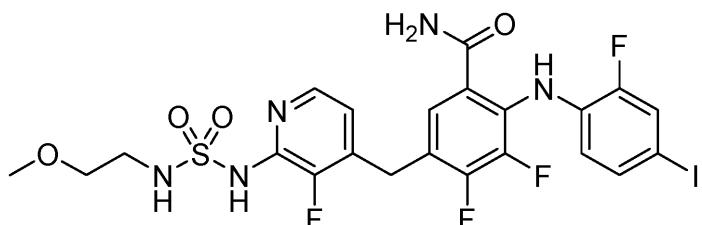
20

【0197】

化合物A - 33 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化91】



30

化合物A - 25 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 8) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 654 [M + H]⁺

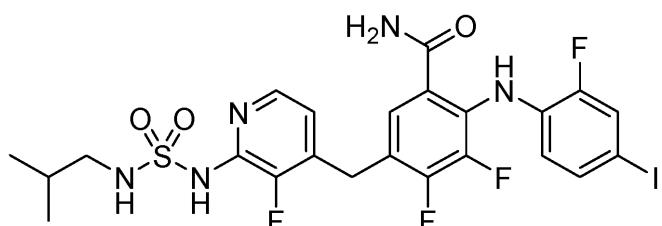
H P L C 保持時間 : 1.17分(分析条件A)

【0198】

化合物A - 34 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メチルプロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化92】



50

化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 8) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 652 [M + H] ⁺

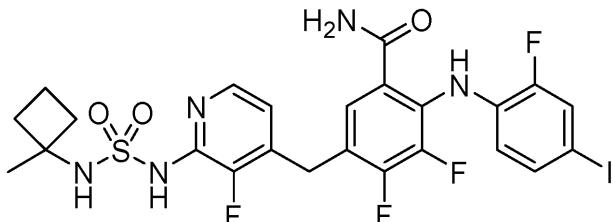
H P L C 保持時間 : 1 . 31 分 (分析条件 A)

【 0199 】

化合物 A - 35 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロプロチル) スルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【 化 93 】



化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 8) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。但し、反応は 0 ²⁰ で行った。

L C M S m / z : 664 [M + H] ⁺

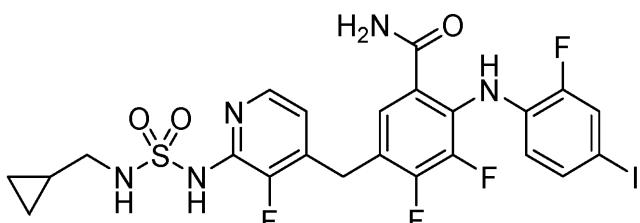
H P L C 保持時間 : 1 . 30 分 (分析条件 A)

【 0200 】

化合物 A - 36 :

5 - [[2 - (シクロプロピルメチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【 化 94 】



化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 8) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。但し、反応は 0 ⁴⁰ で行った。

L C M S m / z : 650 [M + H] ⁺

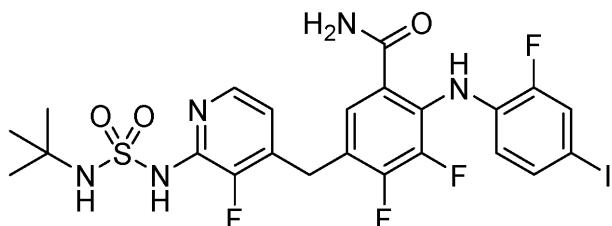
H P L C 保持時間 : 1 . 26 分 (分析条件 A)

【 0201 】

化合物 A - 37 :

5 - [[2 - (t e r t - ブチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【化95】



化合物A-25の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物a8)及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。但し、反応は0¹⁰で行った。

LCMS m/z : 652 [M + H]⁺

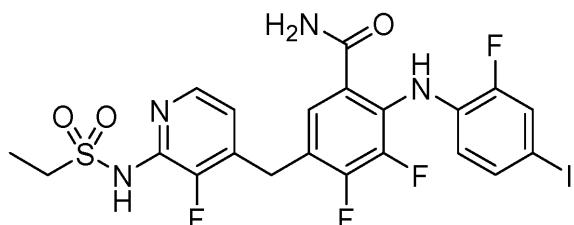
HPLC 保持時間 : 1.28分(分析条件A)

【0202】

化合物A-38 :

5-[[2-(エチルスルホニルアミノ)-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド

【化96】



化合物A-25の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物a8)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、溶媒としてピリジンを用いた。

LCMS m/z : 609 [M + H]⁺

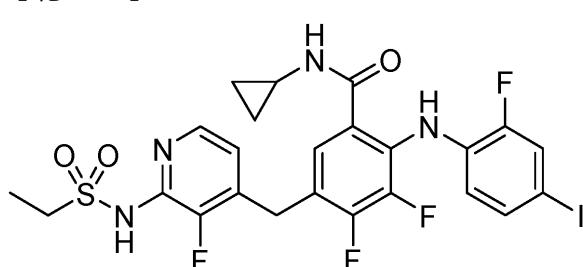
HPLC 保持時間 : 1.20分(分析条件A)

【0203】

化合物A-39 :

N-シクロプロピル-5-[[2-(エチルスルホニルアミノ)-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド

【化97】



化合物A-25の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-N-シクロプロピル-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物a10)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、溶媒としてピリジンを用いた。

LCMS m/z : 649 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.68分(分析条件B)

【0204】

10

20

30

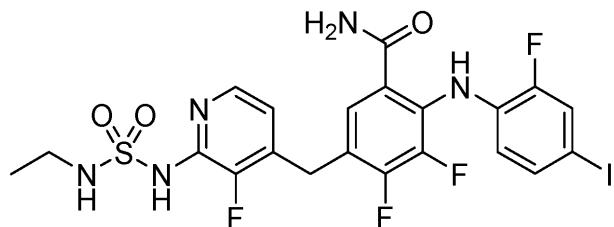
40

50

化合物 A - 4 0 :

5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【化 9 8】



10

化合物 A - 2 5 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 8) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 624 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 1.20 分 (分析条件 A)

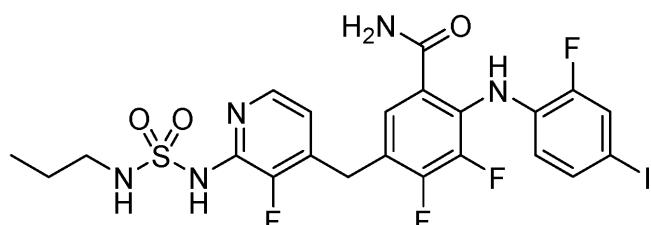
【 0 2 0 5 】

化合物 A - 4 1 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

20

【化 9 9】



化合物 A - 2 5 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 8) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

30

L C M S m / z : 638 [M + H] ⁺

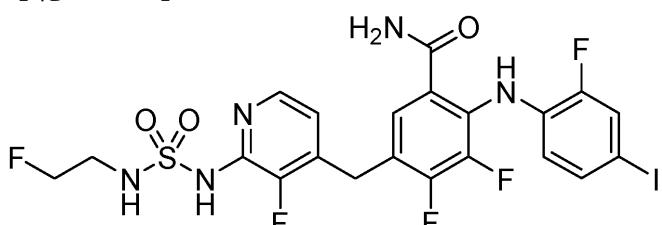
H P L C 保持時間 : 1.25 分 (分析条件 A)

【 0 2 0 6 】

化合物 A - 4 2 :

3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【化 1 0 0】



40

化合物 A - 2 5 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 8) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 642 [M + H] ⁺

50

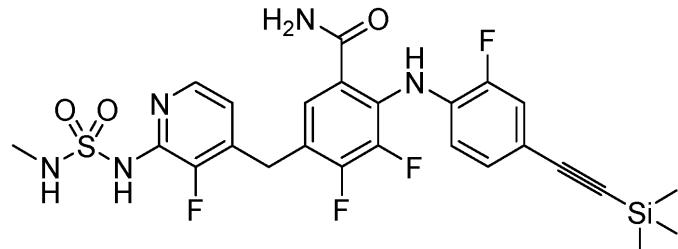
HPLC 保持時間： 1.17分（分析条件A）

【0207】

化合物a20：

3,4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-2-[2-フルオロ-4-(2-トリメチルシリルエチニル)アニリノ]ベンズアミド

【化101】



10

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド（化合物A-25、10.0mg、0.016mmol）を無水THF（0.1mL）に溶解させ、トリエチルアミン（0.100mL、0.717mmol）、トリメチルシリルアセチレン（4.1μL、0.033mmol）、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物（1.2mg、1.6μmol）及びヨウ化銅(I)（0.9mg、5μmol）を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液）で精製して、表題化合物（12.4mg）を油状物質として得た。

20

LCMS m/z : 580 [M + H]⁺

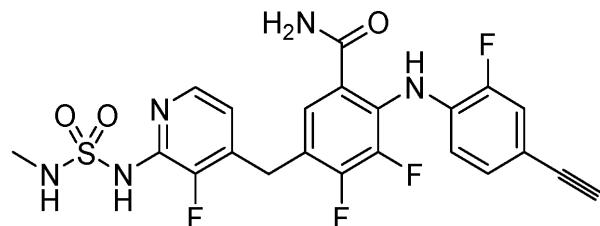
HPLC 保持時間： 0.95分（分析条件C）

【0208】

化合物A-26：

2-(4-エチニル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド

【化102】



30

3,4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-2-[2-フルオロ-4-(2-トリメチルシリルエチニル)アニリノ]ベンズアミド（化合物a20、11.0mg、0.019mmol）をMeOH（0.2mL）に溶解させ、炭酸カリウム（7.9mg、0.057mmol）を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液）で精製して、表題化合物（5.0mg、52%）を固体として得た。

40

LCMS m/z : 508 [M + H]⁺

HPLC 保持時間： 1.05分（分析条件A）

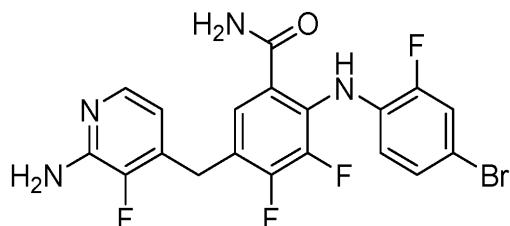
【0209】

化合物a21：

5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(4-ブロモ-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロベンズアミド

50

【化103】



5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 8 、 60.0 mg 、 0.116 mmol) を無水 DMF (1.2 mL) に溶解させ、臭化銅 (I) (83.0 mg 、 0.581 mmol) を加え、 100 °C で 24 時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC (TSK - gel ODS 80TS 5 μm 、 20 × 250 mm column (TOSOH) 、 0.1% ギ酸水溶液 / 0.1% ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (35.6 mg) を固体として得た。

LCMS m/z : 469 [M + H]⁺

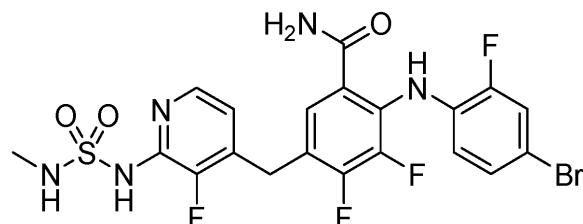
HPLC 保持時間 : 0.61 分 (分析条件 C)

【0210】

化合物 A - 27 :

2 - (4 - プロモ - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化104】



化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、 5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (4 - プロモ - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド (化合物 a 21) より表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 562 [M + H]⁺

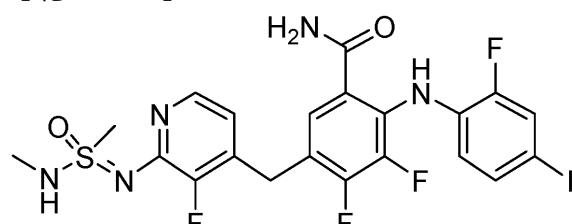
HPLC 保持時間 : 1.13 分 (分析条件 A)

【0211】

化合物 A - 43 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [[メチル - (メチルアミノ) - オキソ - 6 - スルファニリデン] アミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化105】



5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 8 、 102 mg 、 0.198 mmol) を無水 THF (2 mL) に溶解させ、窒素雰囲気下、 0 °C でピリジン (0.160 mL 、 1.98 mmol) 及びメタンスルフィン酸クロリド (0.100 mL 、 0.717 mmol) を加えた。この溶液に 0 °C で次亜塩素酸 tert - プチル (44.6 μL 、 0.395 mmol) を加え、 1 分間攪拌した後、さらに次亜塩素酸 t

10

20

30

40

50

tert-ブチル (44.6 μL、0.395 mmol) を加えた。2MメチルアミンTHF溶液 (1.98 mL、3.95 mmol) を加え、攪拌した後、反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸水溶液 / 0.1%ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (45.9 mg、38%) を無色固体として得た。

LCMS m/z : 608 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.00分 (分析条件A)

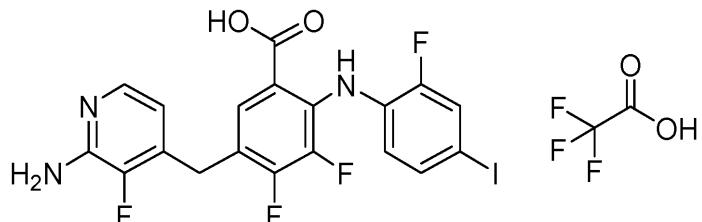
【0212】

化合物a22 :

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸トリフルオロ酢酸塩

10

【化106】



5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物a6、1.05 g、1.97 mmol) をTHF (16.8 mL) 及び水 (8.4 mL) に溶解させ、0 20
で水酸化リチウム-水和物 (415 mg、9.88 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物にトリフルオロ酢酸 (305 mL) を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を水で洗浄して、表題化合物 (1.06 g、85%) を無色固体として得た。

LCMS m/z : 518 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.68分 (分析条件C)

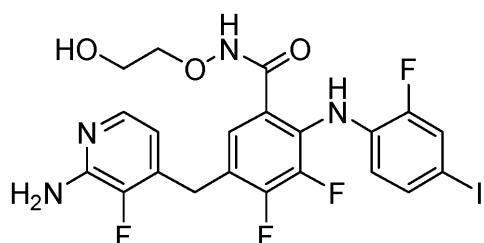
【0213】

化合物a23 :

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアミド

30

【化107】



化合物a12の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸トリフルオロ酢酸塩 (化合物a22) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 577 [M + H]⁺

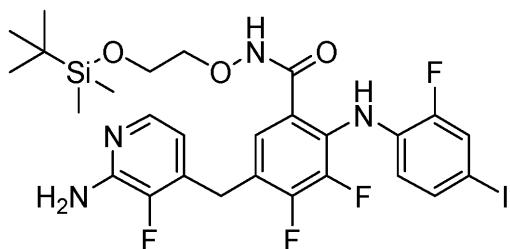
HPLC 保持時間 : 0.58分 (分析条件C)

【0214】

化合物a24 :

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - N - [2 - [tert - ブチル (ジメチル)シリル]オキシエトキシ] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【化108】



5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアミド (化合物 a 23 、 320 mg 、 0 . 555 mmol) を無水 DMF (3 mL) に溶解させ、 0 °C でトリエチルアミン (0 . 116 mL 、 0 . 833 mmol) 及び tert - プチルジメチルクロロシラン (0 . 100 mL 、 0 . 717 mmol) を加え、 室温で 16 時間攪拌した。その後、 さらにトリエチルアミン (0 . 116 mL 、 0 . 833 mmol) 及び tert - プチルジメチルクロロシラン (0 . 100 mL 、 0 . 717 mmol) を加え、 7 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (10 mM 醋酸アンモニウム水溶液 / メタノール) で精製して、 表題化合物 (302 mg 、 79 %) を黄色固体として得た。

LCMS m/z : 691 [M + H]⁺

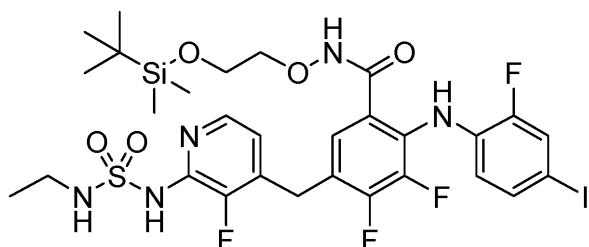
HPLC 保持時間 : 0 . 98 分 (分析条件 C)

【0215】

化合物 a 25 :

N - [2 - [tert - プチル (ジメチル) シリル] オキシエトキシ] - 5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【化109】



化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、 5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - N - [2 - [tert - プチル (ジメチル) シリル] オキシエトキシ] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 24) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 798 [M + H]⁺

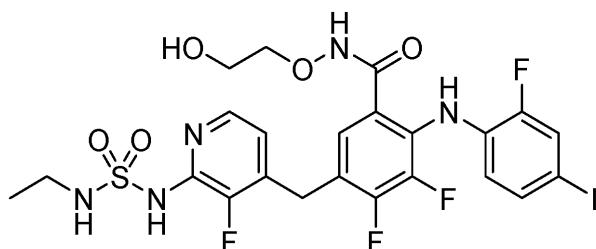
HPLC 保持時間 : 1 . 11 分 (分析条件 C)

【0216】

化合物 A - 44 :

5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアミド

【化110】



N - [2 - [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシエトキシ] - 5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 25 、 18 mg 、 0 . 023 mmol) を無水 THF (0 . 2 mL) に溶解させ、 0 で 1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド THF 溶液 (27 μL 、 0 . 27 mmol) を加え、 2 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (0 . 1 % ギ酸水溶液 / 0 . 1 % ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (14 mg 、 91 %) を黄色固体として得た。

L C M S m/z : 684 [M + H]⁺

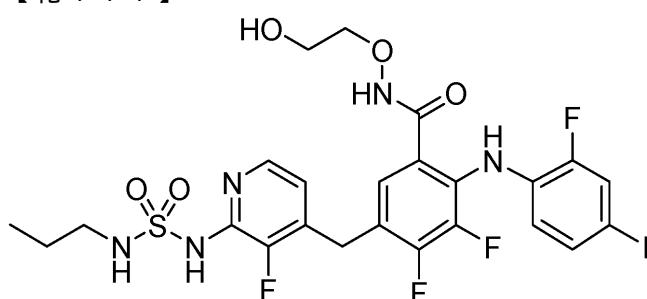
H P L C 保持時間 : 0 . 79 分 (分析条件 C)

【0217】

化合物 A - 45 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアミド

【化111】



化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、 5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - N - [2 - [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシエトキシ] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 24) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

L C M S m/z : 698 [M + H]⁺

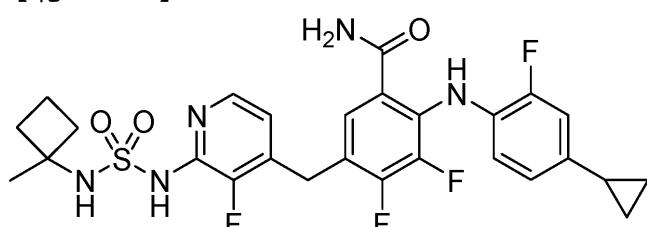
H P L C 保持時間 : 0 . 83 分 (分析条件 C)

【0218】

化合物 A - 46 :

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロブチル) スルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化112】



10

20

30

40

50

化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド (化合物 a 9) 及び対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルより表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 578 [M + H] ⁺

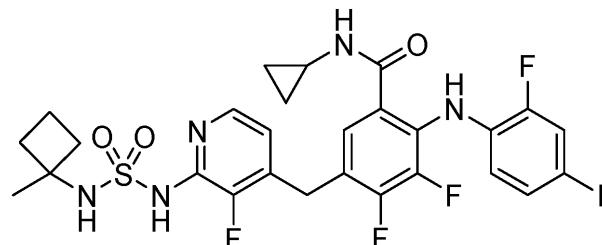
H P L C 保持時間 : 0 . 89 分 (分析条件 C)

【 0219 】

化合物 A - 47 :

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロプロチル) スルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【 化 113 】



化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 10) 及び対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルより表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 704 [M + H] ⁺

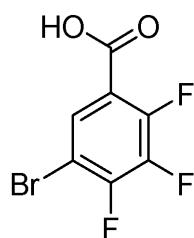
H P L C 保持時間 : 0 . 97 分 (分析条件 C)

【 0220 】

化合物 a 26 :

5 - プロモ - 2 , 3 , 4 - トリフルオロ安息香酸

【 化 114 】



水 (81 mL) を入れた反応容器を外温 0 に冷却し、濃硫酸 (162 mL) を加えた。続いて 2 , 3 , 4 - トリフルオロ安息香酸 (27 . 0 g, 153 mmol) 及び硫酸力リウム (401 mg, 2 . 30 mmol) を加え、外温 55 に加温した。臭素酸ナトリウム (25 . 4 g, 169 mmol) 及び水 (108 mL) から調製した水溶液を 2 . 5 時間かけて滴下し、2 . 5 時間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却した後、亜硫酸ナトリウム (24 . 3 g, 161 mmol) 及び水 (324 mL) から調製した水溶液を加えた。結晶をろ取り、水 (162 mL) で洗浄し、通風乾燥して、表題化合物 (27 . 9 g, 71 %) を無色固体として得た。

L C M S m / z : 253 [M - H] ⁻

H P L C 保持時間 : 0 . 66 分 (分析条件 C)

【 0221 】

化合物 a 27 :

5 - プロモ - 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ安息香酸

10

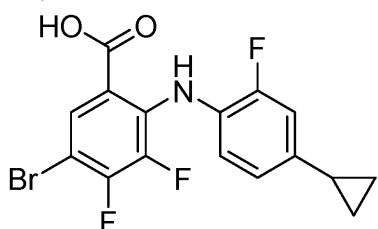
20

30

40

50

【化115】



1 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド THF 溶液 (206 mL、206 mmol) を入れた反応容器を外温 -15 に冷却し、4-シクロプロピル-2-フルオロアニリン (11.6 g、76.5 mmol) の THF (30 mL) 溶液を滴下した。さらに、5-ブロモ-2,3,4-トリフルオロ安息香酸 (化合物 a 26、15.0 g、58.8 mmol) の THF (120 mL) 溶液を 30 分かけて滴下し、30 分間攪拌した。反応混合物に 5 M 塩酸 (118 mL) を加え、室温に昇温し、酢酸イソプロピル (75 mL) で抽出した。有機層を水 (75 mL) で 2 回、15% 塩化ナトリウム水溶液 (75 mL) で 1 回順次洗浄し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にアセトン (120 mL) を加え、加熱溶解した後、水 (45 mL) 及び種晶 (150 mg) を加えて結晶を析出させた。得られたスラリーに水 (45 mL) を加え、結晶をろ取した。アセトン / 水 (1/2) の混合液で洗浄し、減圧下外温 40 で乾燥させて表題化合物 (19.4 g、85%) を得た。

LCMS m/z : 386 [M + H]⁺

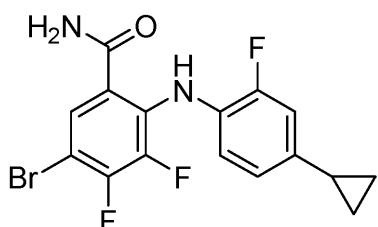
HPLC 保持時間 : 0.62 分 (分析条件 C)

【0222】

化合物 a 28 :

5-ブロモ-2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロベンズアミド

【化116】



5-ブロモ-2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ安息香酸 (化合物 a 27、13.0 g、33.7 mmol) を入れた反応容器にアセトニトリル (104 mL)、THF (26 mL) 及び 1,1'-カルボニルジイミダゾール (8.2 g、50.5 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 28% アンモニア水 (13 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、水 (117 mL) を 1 時間かけて加えた。結晶をろ取し、水で洗浄し、減圧下外温 40 で乾燥させて表題化合物 (12.0 g、93%) を得た。

LCMS m/z : 385 [M + H]⁺

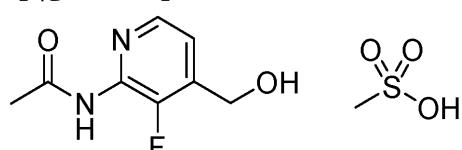
HPLC 保持時間 : 0.52 分 (分析条件 C)

【0223】

化合物 a 30 :

N-[3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミドメタンスルホン酸塩

【化117】



10

20

30

40

50

(1) N - [4 - [[t e r t - プチル(ジメチル)シリル] オキシメチル] - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] アセトアミドの合成

反応容器に t e r t - プチル - [(2 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メトキシ] - ジメチルシラン (180 g、 653 mmol) 、 X a n t p h o s (22.7 g、 39.2 mmol) 、 炭酸カリウム (135 g、 979 mmol) 、 アセトアミド (77.1 g、 1.31 mol) 及び 2 - メチル - 2 - プタノール (540 mL) を加え、 減圧脱気し、 窒素で置換した。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (14.9 g、 16.3 mmol) 及びトルエン (540 mL) を加え、 さらに減圧脱気し、 窒素で置換した。窒素雰囲気下、 混合物を外温 120 に加温し、 7 時間攪拌した。外温を室温に冷却し、 反応混合物をろ過し、 トルエン (450 mL) で洗浄した。ろ液に活性炭 (9.00 g、 749 mmol) を加え、 室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、 トルエン (1 回目は 270 mL 、 2 回目は 180 mL) で 2 回洗浄して、 N - [4 - [[t e r t - プチル(ジメチル)シリル] オキシメチル] - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] アセトアミドの粗生成物をトルエン溶液として得た。

L C M S m / z : 299 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 0.81 分 (分析条件 C)

【 0224 】

(2) 化合物 a 30 の合成

反応容器に、 得られた N - [4 - [[t e r t - プチル(ジメチル)シリル] オキシメチル] - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] アセトアミドのトルエン溶液、 トルエン (175 mL) 及びメタノール (195 mL) を加え、 減圧脱気し、 窒素で置換した。メタンスルホン酸 (188 g、 1.96 mol) を外温 10 で滴下し、 室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を外温 0 に冷却し、 3 時間攪拌した。析出物をろ取し、 冷却したトルエン (312 mL) 及びメタノール (78 mL) の混合液で洗浄した。反応容器に、 ろ取した固体並びにトルエン (1.1 L) 及びエタノール (492 mL) の混合液を加え、 外温 0 で 1 時間攪拌した。固体をろ取し、 トルエン (281 mL) 及びエタノール (117 mL) の混合液で洗浄し、 減圧下外温 40 で乾燥させて化合物 a 30 (149 g、 81 %) を得た。

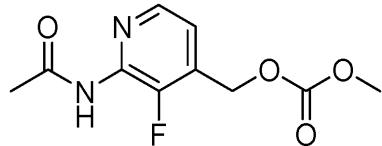
L C M S m / z : 185 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 0.30 分 (分析条件 E)

【 0225 】

化合物 a 31 :

(2 - アセトアミド - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル メチル カルボネート
【化 118】



N - [3 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル] アセトアミドメタンスルホン酸塩 (化合物 a 30 、 50.0 g、 178 mmol) 及び 2 - メチルテトラヒドロフラン (750 mL) を入れた反応容器に 4 - ジメチルアミノピリジン (52.3 g、 428 mmol) を室温で加えた。外温を 0 に冷却し、 クロロギ酸メチル (21.9 g、 232 mmol) を加え、 室温に昇温し、 攪拌した。析出した固体をろ別し、 ろ液を外温 40 で減圧濃縮した。濃縮残渣に酢酸エチル (300 mL) を加え、 室温で溶解させた後、 D I P E A (31.2 mL、 178 mmol) 、 ヘプタン (150 mL) 及び種晶を加えた。結晶の析出を確認した後、 ヘプタン (1 L) を加えた。スラリーを外温 0 に冷却した後、 結晶をろ取し、 酢酸エチル / ヘプタン (2 / 7) の混合液で洗浄した。減圧下外温 40 で乾燥させて、 表題化合物 (31.3 g、 72 %) を無色固体として得た。

L C M S m / z : 243 [M + H] ⁺

10

20

30

40

50

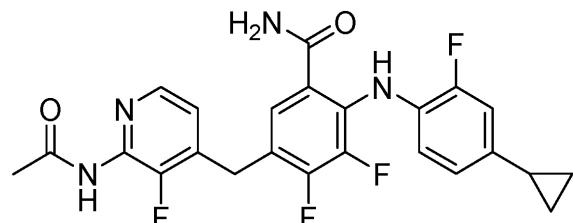
HPLC 保持時間： 0 . 37 分 (分析条件 C)

【0226】

化合物 a 32 :

5 - [(2 - アセトアミド - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド

【化119】



10

反応容器に 5 - ブロモ - 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド (化合物 a 28、10.0 g、26.0 mmol) 、ビス (ピナコラト) ジボロン (7.3 g、28.6 mmol) 、酢酸カリウム (7.6 g、77.9 mmol) 及び 2 - メチルテトラヒドロフラン (150 mL) を加え、減圧脱気し、窒素で置換した。 (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 4' , 6' - トリイソプロピル - 1 , 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1 , 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホン酸塩 (440 mg、0.52 mmol) を加え、さらに減圧脱気し、窒素で置換した。窒素雰囲気下、混合物を外温 80 に加温し、6 時間攪拌した。外温を室温に冷却し、炭酸カリウム (10.8 g、77.9 mmol) を加え、減圧脱気し、窒素置換した。 (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 4' , 6' - トリイソプロピル - 1 , 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1 , 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホン酸塩 (1.1 g、1.3 mmol) を加え、さらに減圧脱気し、窒素置換した後、 (2 - アセトアミド - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチルメチルカルボネート (化合物 a 31、12.6 g、51.9 mmol) の 2 - メチルテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液を加えた。窒素雰囲気下、混合物を外温 70 に加温し、水 (935 μL、51.9 mmol) を 20 分毎に 3 回加えた後、20 分間攪拌した。さらに、水 (7.0 mL) を滴下し、2 時間攪拌し、N - アセチルシステイン (847 mg、5.2 mmol) 及び水 (150 mL) から調製した溶液を加え、1 時間攪拌した。外温 40 に冷却した後、水層を排出した。有機層を 15 % 塩化ナトリウム水溶液 (150 mL) で洗浄し、不溶物をろ過し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にアセトニトリル (500 mL) を加え、外温 100 に加熱し、溶解させた後、室温に冷却した。結晶をろ取り、アセトニトリル (200 mL) で洗浄し、減圧下外温 40 で乾燥させて表題化合物 (8.34 g、68%) を得た。

LCMS m/z : 471 [M - H]⁻

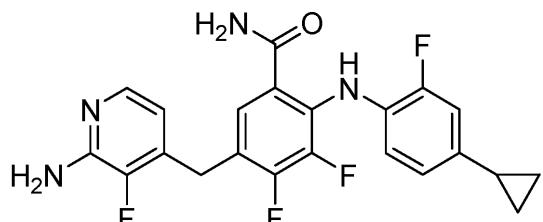
HPLC 保持時間： 0 . 74 分 (分析条件 C)

【0227】

化合物 a 9 :

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド

【化120】



30

製造例 a 9 - 2 :

5 - [(2 - アセトアミド - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (4 -

50

シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド(化合物 a 32、100mg、0.21mmol)を入れた反応容器にメタノール(3mL)及び5M塩酸(0.42mL、2.1mmol)を加え、外温50で6時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、2M水酸化ナトリウム水溶液(1.1mL、2.1mmol)を加えた。得られたスラリーに水(0.5mL)を加え、結晶をろ取した。メタノール/水(3/2)の混合液で洗浄し、減圧下外温40で乾燥させて、化合物 a 9(77.7mg、85%)を無色固体として得た。

L C M S m/z : 431 [M + H]⁺

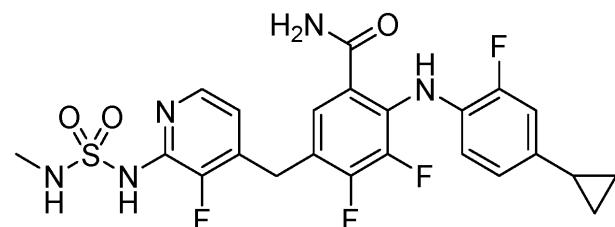
H P L C 保持時間 : 0.61分(分析条件C)

【0228】

化合物 A - 1 :

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ)ピリジン - 4 - イル]メチル]ベンズアミド

【化121】



製造例 A - 1 - 2 :

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル)メチル] - 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド(化合物 a 9、100mg、0.232mmol)を無水DMA(1mL)に溶解させ、ピリジン(56.4μL、0.697mmol)を加えた。0に冷却した後、メチルスルファモイルクロリド(30.2μL、0.349mmol)を加え、1時間攪拌した。反応混合物にアセトニトリル(0.6mL)、水(0.3mL)及び種晶(1mg)を加え、室温に昇温し、水(0.7mL)及びアセトニトリル(0.4mL)を加え、20時間攪拌した。析出物をろ取し、アセトニトリル/水(1/1)の混合液で洗浄して、化合物 A - 1(93.1mg、77%)を無色固体として得た。

L C M S m/z : 524 [M + H]⁺

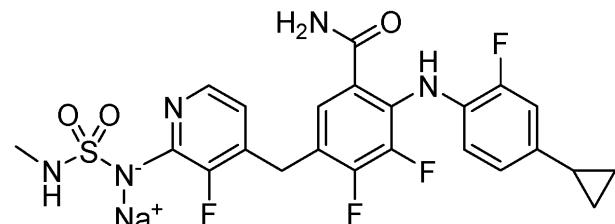
H P L C 保持時間 : 1.13分(分析条件A)

【0229】

化合物 A - 1 のナトリウム塩 :

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ)ピリジン - 4 - イル]メチル]ベンズアミドナトリウム塩

【化122】



(1)サンプル A - 1 a (Form I) の調製

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ)ピリジン - 4 - イル]メチル]ベンズアミド(化合物 A - 1、3.03g)にアセトン(10.6mL)及びDMSO(1.51mL)を加え、室温で溶解させた。この溶液に20%ナトリウムエトキシドエタノー

10

20

30

40

50

ル溶液（3.03mL）及び化合物A-1のナトリウム塩の種晶（後述のサンプルA-1b）を加え、室温で1時間攪拌し、次いでエタノール（15.1mL）を加え、室温で4時間攪拌した。その後、さらにエタノール（15.1mL）を加え、室温で4時間攪拌して、化合物A-1のナトリウム塩（2.74g）を粉末状結晶として得た（サンプルA-1a（Form I））。

【0230】

(2) サンプルA-1bの調製

化合物A-1（53.6mg）に20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液（0.054mL）及びメチルイソブチルケトン（0.161mL）を加え、室温で30分間攪拌し、次いでメチルイソブチルケトン（0.161mL）を加え、60で4日間攪拌した。その後、DMSO（0.054mL）を加え、60で5時間攪拌して、化合物A-1のナトリウム塩（25.6mg）を粉末状結晶として得た（サンプルA-1b）。

【0231】

(3) サンプルA-1cの調製

化合物A-1（1.02g）にDMSO（4.26mL）及び2M水酸化ナトリウム水溶液（1.07mL）を加えた。この溶液を-20で4日間凍結乾燥し、次いで室温で3日間減圧乾燥した。得られた固体に1-ペンタノール（10.0mL）を加え、80で10分間攪拌した。その後、室温で6時間攪拌して、化合物A-1のナトリウム塩（0.966g）を粉末状結晶として得た（サンプルA-1c）。

【0232】

(4) 粉末X線回折測定

サンプルA-1a（Form I）、サンプルA-1b及びサンプルA-1cを下記条件で粉末X線回折測定に供した。

測定装置：SmartLab、D/Tex Ultra detector（リガク社製）

対陰極：Cu

管電圧：45kV

管電流：200mA

サンプリング幅：0.02°

【0233】

粉末X線回折測定の結果を図1～図3に示す。図1は、サンプルA-1a（Form I）の粉末X線回折パターンを示す。図2は、サンプルA-1bの粉末X線回折パターンを示す。図3は、サンプルA-1cの粉末X線回折パターンを示す。図1～図3において、横軸（X軸）は回折角 2θ （°）を表し、縦軸（Y軸）は回折強度を表す。

【0234】

(5) イオンクロマトグラフィー

サンプルA-1a（Form I）について結晶中のナトリウムイオンの割合をイオンクロマトグラフィーにより測定したところ、化合物A-1に対するナトリウムイオンのモル比は0.99であった。このことから、サンプルA-1aは1ナトリウム塩であることが確認された。イオンクロマトグラフィーは下記条件で行った。

測定装置：Dionex ICS-1600、AS-AP（Thermo Fisher Scientific社製）

カラム：Dionex IonPac CG16（5×50mm）/CS16（5×250mm）（Thermo Fisher Scientific社製）

溶離液：30mmol/L メタンスルホン酸溶液

サプレッサー：Dionex CERS-500 4mm、88mA（Thermo Fisher Scientific社製）

カラム温度：40

溶離液流量：1.00mL/分

サンプル注入量：10μL

10

20

30

40

50

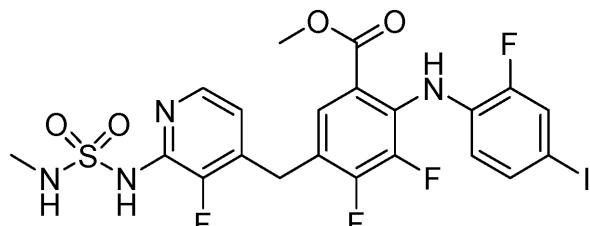
検出器： 電気伝導度検出器

サンプル処理： サンプル A - 1 a を 2.0 mmol / L メタンスルホン酸溶液に 0.5 mg / mL の濃度で懸濁させ、17時間振とう攪拌してナトリウムイオンを抽出し、上澄みを測定した。

【0235】

化合物 b 1 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[(3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]安息香酸メチル
【化123】



10

化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル] - 3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル（化合物 a 6）より表題化合物を合成した。但し、無水 DMA の代わりに無水 NMP を用いた。

20

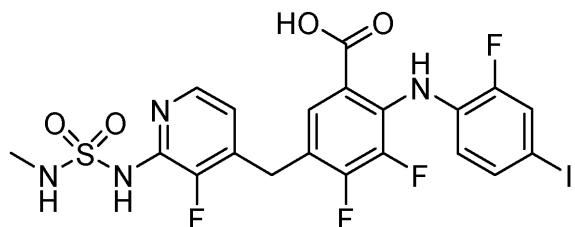
L C M S m/z : 436 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.00 分（分析条件 D）

【0236】

化合物 b 2 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[(3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]安息香酸
【化124】



30

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[(3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]安息香酸メチル（化合物 b 1、158 mg、0.253 mmol）の THF (4.8 mL) 及び水 (2.4 mL) 混合溶液を 0 に冷却し、水酸化リチウム水和物 (60.6 mg、2.53 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 2 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮して、表題化合物 (161 mg) を泡状物質として得た。

40

L C M S m/z : 611 [M + H]⁺

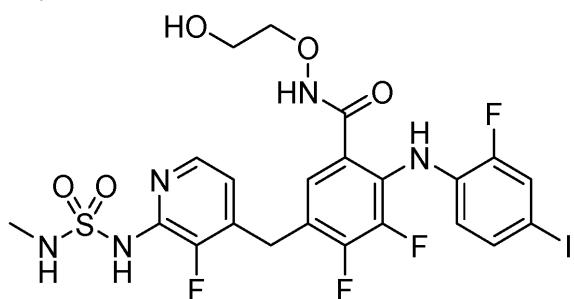
H P L C 保持時間 : 0.67 分（分析条件 D）

【0237】

化合物 B - 1 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[(3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド

【化125】



化合物 a 8 の製造例と同様の条件で、3，4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] 安息香酸 (化合物 b 2) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。 10

L C M S m / z : 670 [M + H] ⁺

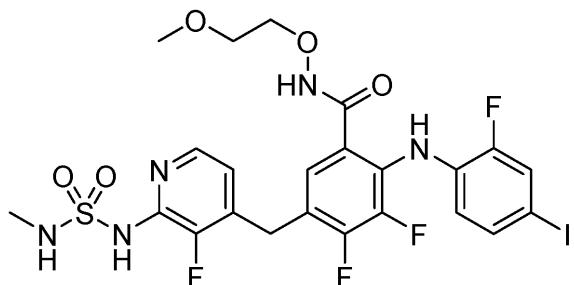
H P L C 保持時間 : 1.07 分 (分析条件 A)

【0238】

化合物 B - 2 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - (2 - メトキシエトキシ) ベンズアミド 20

【化126】



化合物 a 8 の製造例と同様の条件で、3，4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] 安息香酸 (化合物 b 2) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。 30

L C M S m / z : 684 [M + H] ⁺

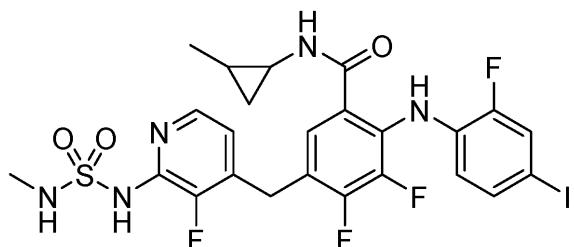
H P L C 保持時間 : 1.56 分 (分析条件 B)

【0239】

化合物 B - 3 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - (2 - メチルシクロプロピル) ベンズアミド (4 異性体混合物) 40

【化127】



化合物 a 8 の製造例と同様の条件で、3，4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] 安息香酸 (化合物 b 2) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。 50

ン - 4 - イル] メチル] 安息香酸 (化合物 b 2) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 664 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 1.70 分及び 1.72 分 (分析条件 B)

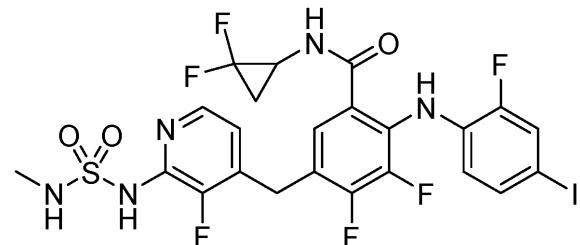
【 0240 】

化合物 B - 6 :

(+ / -) - N - (2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド (ラセミ体)

【 化 128 】

10



化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] 安息香酸 (化合物 b 2) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

20

L C M S m / z : 686 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 1.69 分 (分析条件 B)

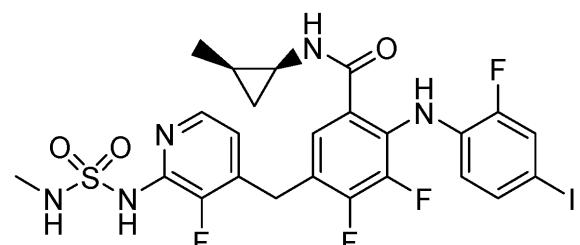
【 0241 】

化合物 B - 4 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - [(1 S , 2 R) - (+ / -) - 2 - メチルシクロプロピル] ベンズアミド (ラセミ体)

【 化 129 】

30

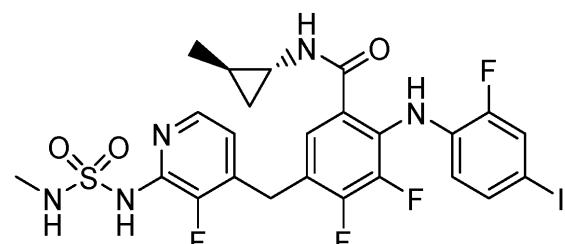


化合物 B - 5 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - [(1 R , 2 R) - (+ / -) - 2 - メチルシクロプロピル] ベンズアミド (ラセミ体)

40

【 化 130 】



3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - (2 -

50

メチルシクロプロピル)ベンズアミド(4異性体混合物、化合物B-3、57mg)を分取HPLC(YMC Triart C18 plus 5μm、4.6×150mm column、0.1%TFA水溶液/0.1%TFAアセトニトリル溶液)で精製して、化合物B-4(14.7mg)及び化合物B-5(41mg)を各々固体として得た。

化合物B-4

LCMS m/z : 664 [M + H]⁺

HPLC保持時間 : 1.70分(分析条件B)

化合物B-5

LCMS m/z : 664 [M + H]⁺

HPLC保持時間 : 1.72分(分析条件B)

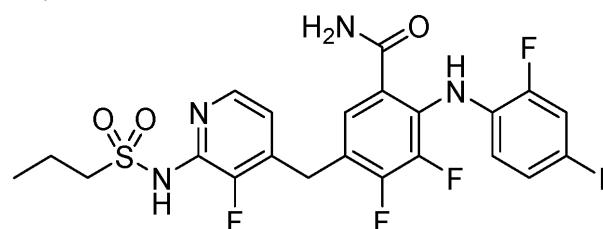
10

【0242】

化合物B-8 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオロ-2-(プロピルスルホニルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド

【化131】



20

化合物A-25、化合物b2及び化合物a8の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物a6)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物A-25の製造例で用いたピリジン及び無水DMAの代わりにそれぞれトリエチルアミン及び無水DCMを用いた。

LCMS m/z : 623 [M + H]⁺

HPLC保持時間 : 1.63分(分析条件B)

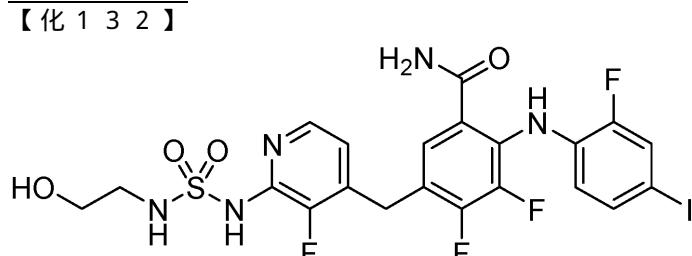
【0243】

化合物B-9 :

30

3,4-ジフルオロ-5-[3-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド

【化132】



40

化合物A-25、化合物b2及び化合物a8の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物a6)及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物A-25の製造例で用いたピリジン及び無水DMAの代わりにそれぞれトリエチルアミン及び無水DCMを用いた。

LCMS m/z : 640 [M + H]⁺

HPLC保持時間 : 1.06分(分析条件A)

【0244】

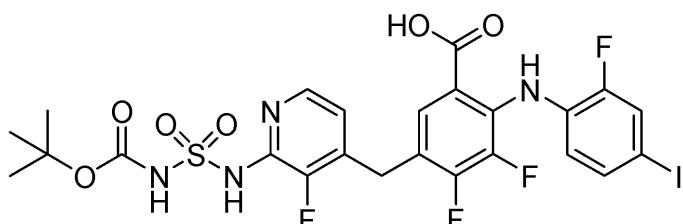
化合物b8 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-フルオ

50

□ - 2 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニルスルファモイルアミノ]
ピリジン - 4 - イル] メチル] 安息香酸

【化 133】



化合物 A - 25 及び化合物 b 2 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 a 6) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 25 の製造例で用いた無水 DMA の代わりに無水 NMP を用いた。 10

LCMS m/z : 697 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 0 . 71 分 (分析条件 D)

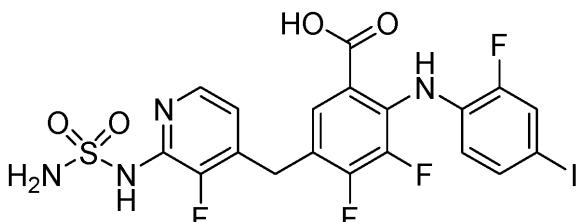
【0245】

化合物 b 9 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオ
□ - 2 - (スルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] 安息香酸

20

【化 134】



3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニルスルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] 安息香酸 (化合物 b 8 、 131 mg 、 0 . 188 mmol) の 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール溶液 (2 . 6 mL) にクロロトリメチルシリラン (71 . 5 μL 、 0 . 564 mmol) を加え、室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (0 . 1 % ギ酸水溶液 / 0 . 1 % ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (75 . 0 mg 、 67 %) を泡状物質として得た。 30

LCMS m/z : 597 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 0 . 60 分 (分析条件 D)

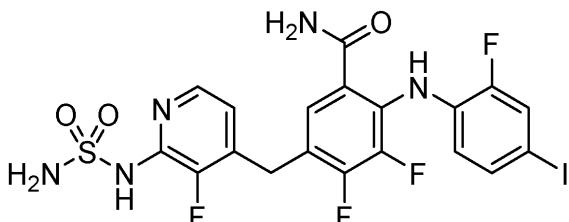
【0246】

化合物 B - 10 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオ
□ - 2 - (スルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

40

【化 135】



化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (スルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] 安息香酸 (化合物 b 9) 及び対応するアミンより表題化合物を合成し 50

た。

L C M S m / z : 5 9 6 [M + H] ⁺

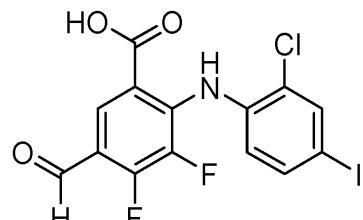
H P L C 保持時間 : 1 . 1 1 分 (分析条件 A)

【 0 2 4 7 】

化合物 b 1 0 :

2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - ホルミル安息香酸

【 化 1 3 6 】



10

2 M L D A T H F 溶液 (6 . 5 3 m L 、 1 3 . 1 m m o l) を - 7 8 に冷却し、室素雰囲気下、2 , 3 , 4 - トリフルオロ安息香酸 (1 . 0 0 g 、 5 . 6 8 m m o l) の T H F 溶液 (6 m L) をゆっくり加えた。 - 7 8 で 5 0 分間攪拌した後、D M F (0 . 4 8 4 m L 、 6 . 2 5 m m o l) をゆっくり加え、 - 1 0 で 2 時間攪拌した。別のフラスコ中で、2 - クロロ - 4 - ヨードアニリン (1 . 4 4 g 、 5 . 6 8 m m o l) の T H F 溶液 (1 5 m L) を - 7 8 に冷却し、1 M リチウムビス (トリメチルシリル) アミド T H F 溶液 (1 3 . 6 m L 、 1 3 . 6 m m o l) を滴下し、3 0 分間攪拌した。攪拌後、先の反応混合物を加え、室温で 2 0 時間攪拌した。反応混合物に水及び 2 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮して表題化合物の粗生成物 (1 . 2 g) を得た。

L C M S m / z : 4 3 8 [M + H] ⁺

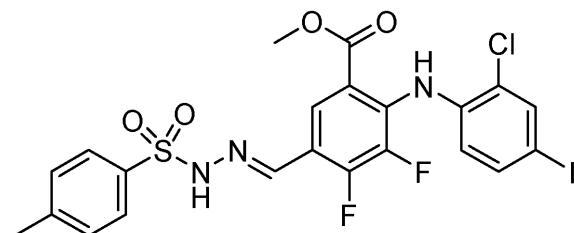
H P L C 保持時間 : 0 . 9 1 分 (分析条件 G)

【 0 2 4 8 】

化合物 b 1 2 :

2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [(E) - [(4 - メチルフェニル) スルホニルヒドラジニリデン] メチル] 安息香酸メチル

【 化 1 3 7 】



30

化合物 a 1 及び化合物 a 2 の製造例と同様の条件で、2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - ホルミル安息香酸 (化合物 b 1 0) より表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 6 2 0 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 1 . 0 9 分 (分析条件 G)

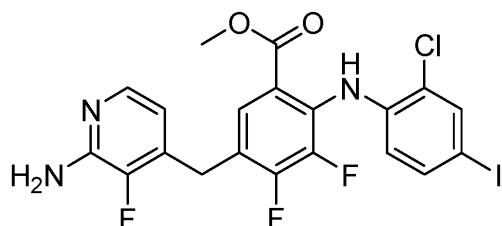
【 0 2 4 9 】

化合物 b 1 4 :

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ安息香酸メチル

40

【化138】



化合物 a 5 及び化合物 a 6 の製造例と同様の条件で、2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [(E) - [(4 - メチルフェニル) スルホニルヒドラジニリデン] メチル] 安息香酸メチル (化合物 b 12) より表題化合物を合成した。
但し、化合物 a 5 の製造例で用いた炭酸カリウムの代わりに D I P E A を用いた。

L C M S m / z : 548 [M + H] ⁺

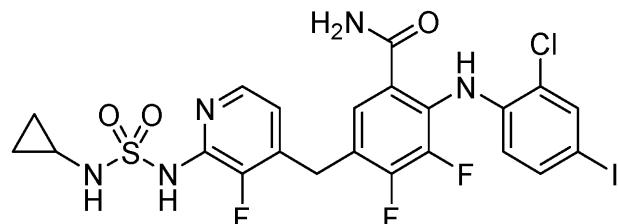
H P L C 保持時間 : 0 . 89 分 (分析条件 C)

【0250】

化合物 B - 11 :

2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド

【化139】



化合物 A - 1 、化合物 b 2 及び化合物 a 8 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ安息香酸メチル (化合物 b 14) 及び対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルより表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 652 [M + H] ⁺

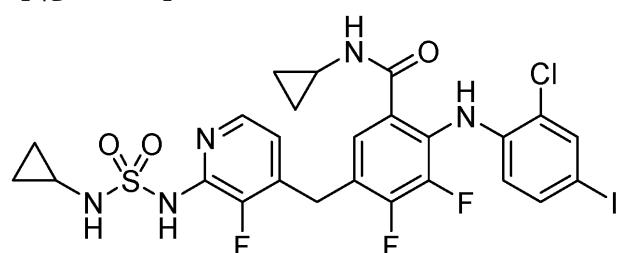
H P L C 保持時間 : 1 . 67 分 (分析条件 B)

【0251】

化合物 B - 12 :

2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - シクロプロピル - 5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド

【化140】



化合物 A - 1 、化合物 b 2 及び化合物 a 8 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ安息香酸メチル (化合物 b 14) 及び対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルより表題化合物を合成した。但し、化合物 a 8 の製造例で用いた 7 M アンモニア Me OH 溶液の代わりに対応するアミンを用いた。

L C M S m / z : 692 [M + H] ⁺

10

20

30

40

50

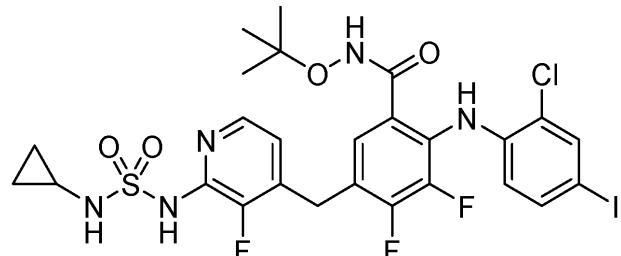
H P L C 保持時間： 1 . 7 8 分 (分析条件 B)

【 0 2 5 2 】

化合物 B - 1 3 :

2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] ベンズアミド

【 化 1 4 1 】



10

化合物 A - 1 、化合物 b 2 及び化合物 a 8 の製造例と同様の条件で、 5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ安息香酸メチル (化合物 b 1 4) 及び対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルより表題化合物を合成した。但し、化合物 a 8 の製造例で用いた 7 M アンモニア Me OH 溶液の代わりに対応するアミンを用いた。

L C M S m / z : 7 2 4 [M + H] ⁺

20

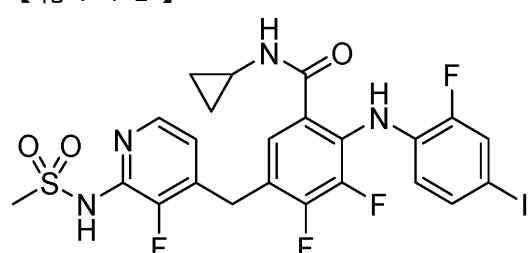
H P L C 保持時間： 1 . 8 1 分 (分析条件 B)

【 0 2 5 3 】

化合物 B - 1 4 :

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メタンスルホンアミド) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【 化 1 4 2 】



30

化合物 A - 2 5 、化合物 b 2 及び化合物 a 1 2 の製造例と同様の条件で、 5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 a 6) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 2 5 の製造例で用いたピリジン及び無水 D M A の代わりにそれぞれトリエチルアミン及び無水 D C M を、化合物 b 2 の製造例で用いた水酸化リチウム - 水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 a 1 2 の製造例で用いた t e r t - プトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

L C M S m / z : 6 3 5 [M + H] ⁺

40

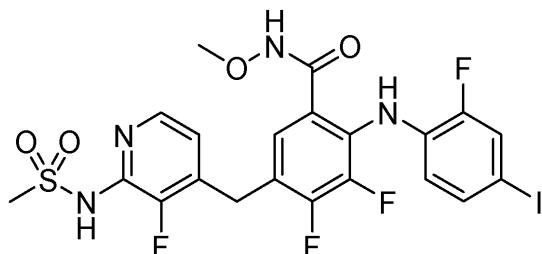
H P L C 保持時間： 0 . 8 7 分 (分析条件 C)

【 0 2 5 4 】

化合物 B - 1 5 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メタンスルホンアミド) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシベンズアミド

【化 1 4 3】



化合物 A - 25、化合物 b 2 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物 a 6)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 25 の製造例で用いたピリジン及び無水 DMA の代わりにそれぞれトリエチルアミン及び無水 DCM を、化合物 b 2 の製造例で用いた水酸化リチウム一水和物の代わりに 1M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 a 12 の製造例で用いた tert - ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

L C M S m / z : 6 2 5 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.80 分 (分析条件 C)

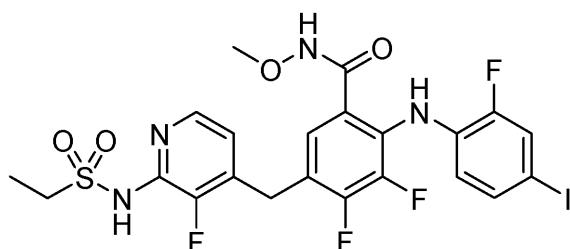
[0 2 5 5]

化合物 B - 1 6 :

20

5 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル]
- 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - メトキシベン
ズアミド

【化 1 4 4】



30

化合物 A - 25、化合物 b 2 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物 a 6)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 25 の製造例で用いたピリジン及び無水 DMA の代わりにそれぞれトリエチルアミン及び無水 DCM を、化合物 b 2 の製造例で用いた水酸化リチウム一水和物の代わりに 1M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 a 12 の製造例で用いた tert - プトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

L C M S m / z : 6 3 9 [M + H]⁺

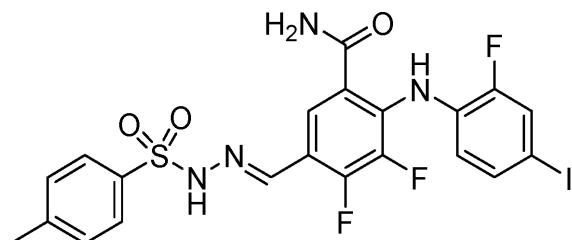
HPLC 保持時間： 0.83 分（分析条件 C）

[0 2 5 6]

化合物 c 1 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [(E) - [(4 - メチルフェニル) スルホニルヒドラジニリデン] メチル] ベンズアミド

【化145】



3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)-5-ホルミル安息香酸(5.00g、11.9mmol)の無水DMF溶液(59mL)に4-メチルベンゼンスルホニルヒドラジド(2.21g、11.9mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。次いで、HOOBt(1.94g、11.9mmol)及びEDC·HCl(2.28g、11.9mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に7MアンモニアMeOH溶液(3.39mL、23.8mmol)を加え、室温で30分間攪拌した後、固体をろ去し、DMF(30mL)で洗浄した。ろ液にアセトニトリル(90mL)及び0.1M塩酸(90mL)を加え、得られた固体をアセトニトリル/水の混合液で洗浄して、表題化合物(6.27g、90%)を無色固体として得た。

LCMS m/z: 589 [M + H]⁺

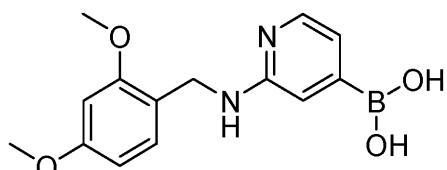
HPLC保持時間: 0.90分(分析条件C)

【0257】

化合物c 2:

[2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]ピリジン-4-イル]ボロン酸

【化146】



化合物a 3及び化合物a 4の製造例と同様の条件で、4-ブロモ-2-フルオロピリジンより表題化合物を合成した。

LCMS m/z: 289 [M + H]⁺

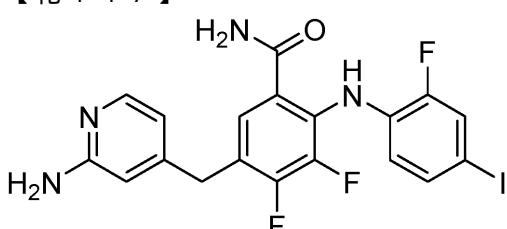
HPLC保持時間: 0.38分(分析条件C)

【0258】

化合物c 4:

5-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド

【化147】



化合物a 5及び化合物a 6の製造例と同様の条件で、3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[(E)-[(4-メチルフェニル)スルホニルヒドラジニリデン]メチル]ベンズアミド(化合物c 1)より表題化合物を合成した。但し、化合物a 5の製造例で用いた[2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル]ボロン酸(化合物a 4)の代わりに[2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]ピリジン-4-イル]ボロン酸(化合物c 2)を用いた。

10

20

30

40

50

L C M S m/z : 649 [M + H]⁺

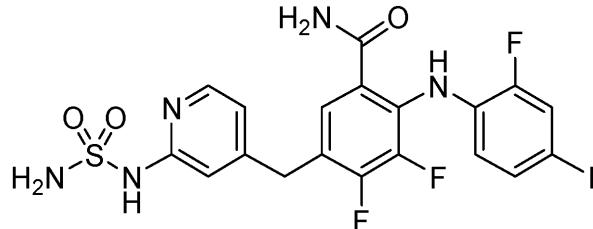
H P L C 保持時間 : 0.71分(分析条件C)

【0259】

化合物C-1 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[2-(スルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド

【化148】



10

化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[2-(アミノピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物c4)及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

L C M S m/z : 578 [M + H]⁺

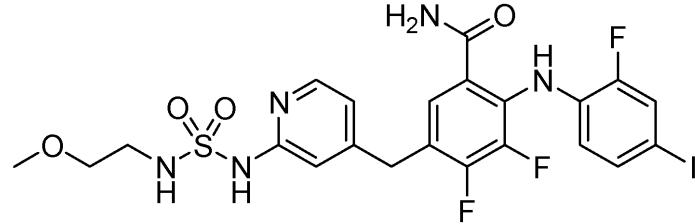
H P L C 保持時間 : 1.42分(分析条件B)

【0260】

化合物C-2 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[2-(2-メトキシエチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド

【化149】



20

化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[2-(アミノピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物c4)及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。但し、ピリジンの代わりにイミダゾールを用いた。

L C M S m/z : 636 [M + H]⁺

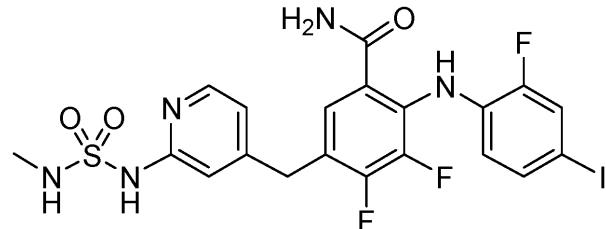
H P L C 保持時間 : 1.10分(分析条件A)

【0261】

化合物C-3 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド

【化150】



30

化合物A-25の製造例と同様の条件で、5-[2-(アミノピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド

40

50

(化合物c4)及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

L C M S m/z : 592 [M + H]⁺

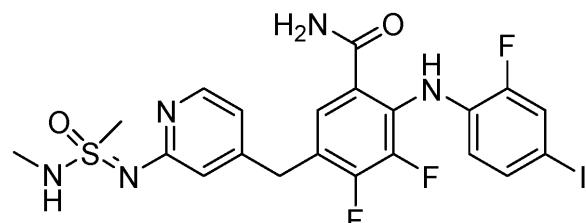
H P L C 保持時間 : 1.08分(分析条件A)

【0262】

化合物C-4 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[2-[2-[メチル-(メチルアミノ)-オキソ-6-スルファニリデン]アミノ]ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド

【化151】



10

化合物A-43の製造例と同様の条件で、5-[2-(アミノピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物c4)及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

L C M S m/z : 590 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 0.92分(分析条件A)

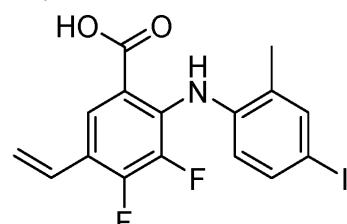
20

【0263】

化合物c5 :

5-エテニル-3,4-ジフルオロ-2-(4-ヨード-2-メチルアニリノ)安息香酸

【化152】



30

4-ヨード-2-メチルアニリン(636mg、2.73mmol)の無水THF溶液(1.8mL)を-78に冷却し、1.3Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドTHF溶液(5.08mL、6.60mmol)を1時間かけて加え、1時間攪拌した。次いで、2,3,4-トリフルオロ-5-ビニル安息香酸(460mg、2.28mmol)の無水THF溶液(3.9mL)を加え、0で2時間攪拌した。反応混合物に水及び2M塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣をDCMで懸濁洗浄して、表題化合物(631mg、67%)を褐色固体として得た。

L C M S m/z : 416 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 0.99分(分析条件E)

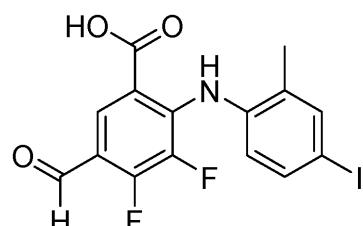
40

【0264】

化合物c6 :

3,4-ジフルオロ-5-ホルミル-2-(4-ヨード-2-メチルアニリノ)安息香酸

【化153】



50

5 - エテニル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - ヨード - 2 - メチルアニリノ) 安息香酸 (化合物 c 5 、 626 mg 、 1.51 mmol) の無水 THF 溶液 (6.3 mL) に 1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液 (3.02 mL 、 3.02 mmol) 、過ヨウ素酸ナトリウム (1.29 g 、 6.03 mmol) 及び酸化オスミウム (V I I I) 、マイクロカプセル化 (38.3 mg 、 0.015 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、 1 M 塩酸及び 0.2 M チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル / ヘキサン (1/25 、 42 mL) で懸濁洗浄し、固体をろ取した。得られた固体をヘキサンで洗浄して、表題化合物 (558 mg 、 89%) を無色固体として得た。

LCMS m/z : 418 [M + H]⁺

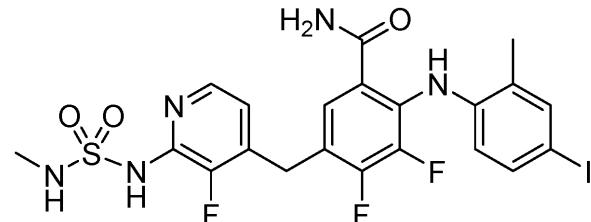
HPLC 保持時間 : 0.86 分 (分析条件 C)

【 0265 】

化合物 C - 5 :

3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (4 - ヨード - 2 - メチルアニリノ) ベンズアミド

【 化 154 】



化合物 c 1 、化合物 a 5 、化合物 a 6 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - ホルミル - 2 - (4 - ヨード - 2 - メチルアニリノ) 安息香酸 (化合物 c 6) より表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 606 [M + H]⁺

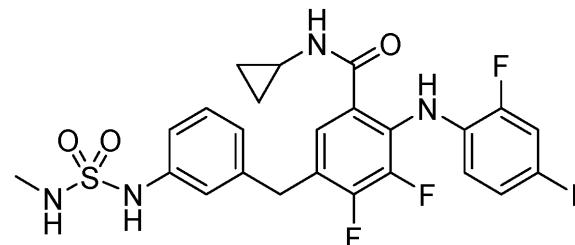
HPLC 保持時間 : 1.20 分 (分析条件 A)

【 0266 】

化合物 C - 6 :

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - (メチルスルファモイルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド

【 化 155 】



化合物 a 2 、化合物 a 10 、化合物 a 5 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) - 5 - ホルミル安息香酸より表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 631 [M + H]⁺

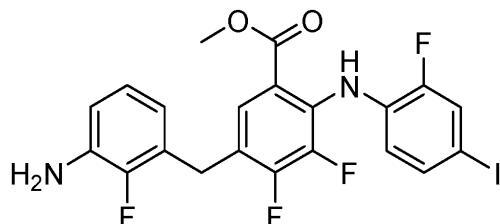
HPLC 保持時間 : 1.70 分 (分析条件 B)

【 0267 】

化合物 d 1 :

5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル

【化156】



化合物a5の製造例と同様の条件で、3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[(E)-[(4-メチルフェニル)スルホニルヒドラジニリデン]メチル]安息香酸メチル(化合物a2)より表題化合物を合成した。但し、[2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル]ボロン酸(化合物a4)の代わりに(3-アミノ-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩を用いた。

L C M S m/z : 531 [M + H]⁺

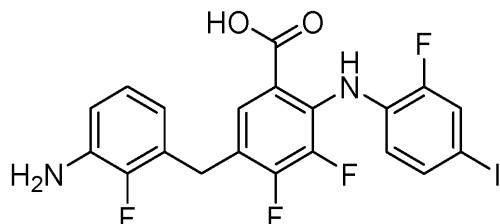
H P L C 保持時間 : 0.96分(分析条件D)

【0268】

化合物d2:

5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸

【化157】



化合物a7の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物d1)より表題化合物を合成した。

L C M S m/z : 517 [M + H]⁺

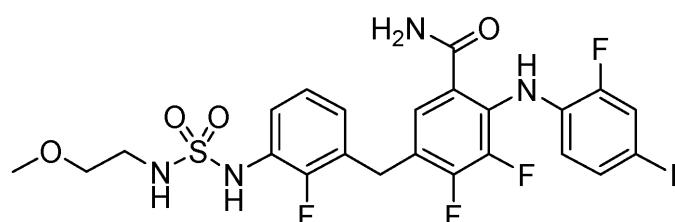
H P L C 保持時間 : 0.95分(分析条件C)

【0269】

化合物D-1:

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[2-フルオロ-3-(2-メトキシエチルスルファモイルアミノ)フェニル]メチル]ベンズアミド

【化158】



化合物a8及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸(化合物d2)より表題化合物を合成した。但し、化合物A-1の製造例で用いたメチルスルファミン酸4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸4-ニトロフェニルを用いた。

L C M S m/z : 653 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.24分(分析条件A)

【0270】

10

20

30

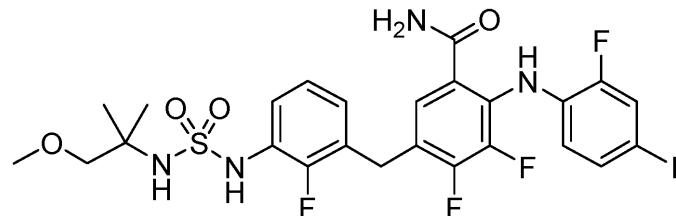
40

50

化合物 D - 2 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - [(1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) スルファモイルアミノ] フエニル] メチル] ベンズアミド

【化 159】



10

化合物 a 8 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸 (化合物 d 2) より表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m / z : 681 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 1 . 35 分 (分析条件 A)

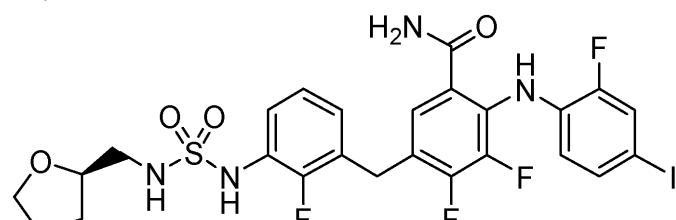
【0271】

化合物 D - 3 :

20

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - [[(2 R) - オキソラン - 2 - イル] メチルスルファモイルアミノ] フェニル] メチル] ベンズアミド

【化 160】



30

化合物 a 8 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸 (化合物 d 2) より表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m / z : 679 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 1 . 27 分 (分析条件 A)

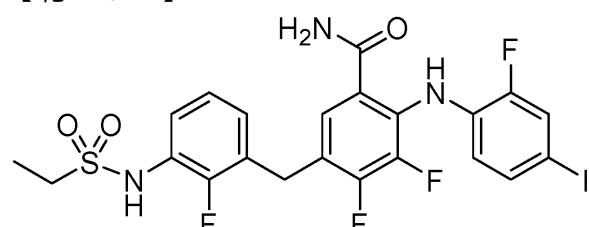
【0272】

化合物 D - 4 :

40

5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【化 161】



化合物 a 8 及び化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニ

50

リノ) 安息香酸(化合物d2)より表題化合物を合成した。但し、化合物A-25の製造例で用いたメチルスルファモイルクロリドの代わりに対応するスルホニルクロリドを用いた。また、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

LCMS m/z : 608 [M + H]⁺

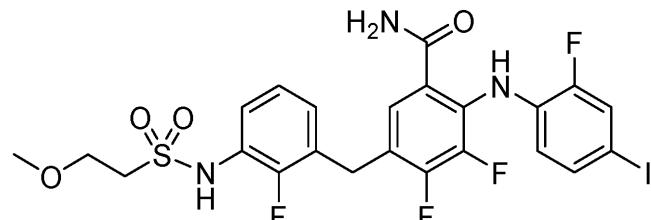
HPLC 保持時間 : 1.26分(分析条件A)

【0273】

化合物D-5 :

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (2 - メトキシエチルスルホニルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド

【化162】



化合物a8及び化合物A-25の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸(化合物d2)より表題化合物を合成した。但し、化合物A-25の製造例で用いたメチルスルファモイルクロリドの代わりに対応するスルホニルクロリドを用いた。また、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

LCMS m/z : 638 [M + H]⁺

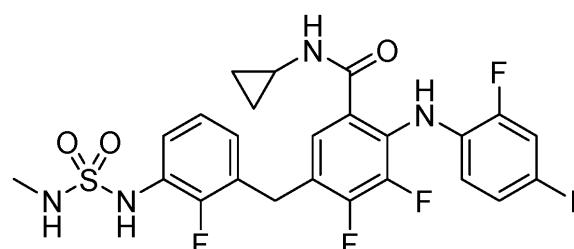
HPLC 保持時間 : 1.67分(分析条件B)

【0274】

化合物D-6 :

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メチルスルファモイルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド

【化163】



化合物a8及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸(化合物d2)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 649 [M + H]⁺

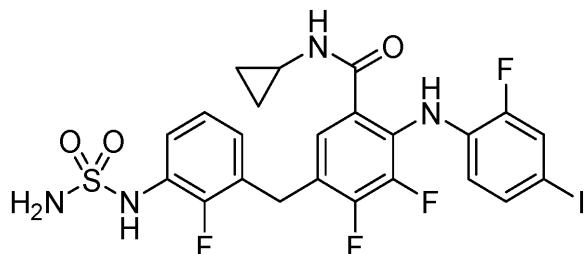
HPLC 保持時間 : 1.71分(分析条件B)

【0275】

化合物D-7 :

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (スルファモイルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド

【化164】



化合物 a 8 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸 (化合物 d 2) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m / z : 635 [M + H] ⁺

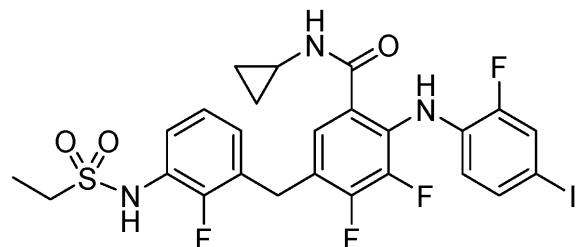
H P L C 保持時間 : 1 . 65 分 (分析条件 B)

【0276】

化合物 D - 8 :

N - シクロプロピル - 5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【化165】



化合物 a 8 及び化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸 (化合物 d 2) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 25 の製造例で用いたメチルスルファモイルクロリドの代わりに対応するスルホニルクロリドを用いた。また、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

L C M S m / z : 648 [M + H] ⁺

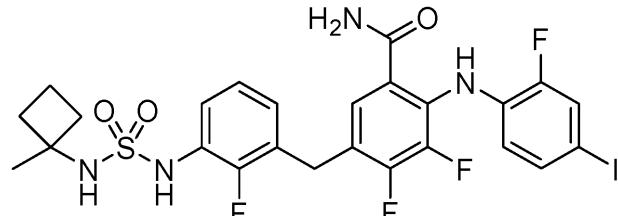
H P L C 保持時間 : 1 . 77 分 (分析条件 B)

【0277】

化合物 D - 9 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - [(1 - メチルシクロプロチル) スルファモイルアミノ] フェニル] メチル] ベンズアミド

【化166】



化合物 a 8 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸 (化合物 d 2) より表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で

10

20

40

50

用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

LCMS m/z : 663 [M + H]⁺
HPLC 保持時間 : 0.95分(分析条件C)

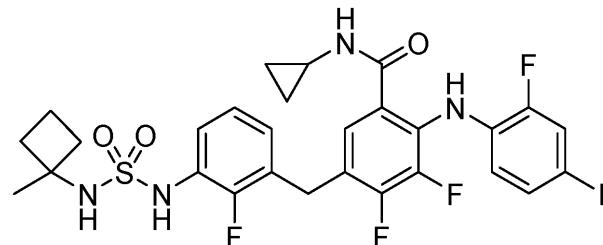
【0278】

化合物D-10 :

N - シクロプロピル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ)
- 5 - [[2 - フルオロ - 3 - [(1 - メチルシクロプロチル) スルファモイルアミノ] フ
エニル] メチル] ベンズアミド

【化167】

10



化合物a8及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸(化合物d2)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物A-1の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

LCMS m/z : 703 [M + H]⁺
HPLC 保持時間 : 1.01分(分析条件C)

【0279】

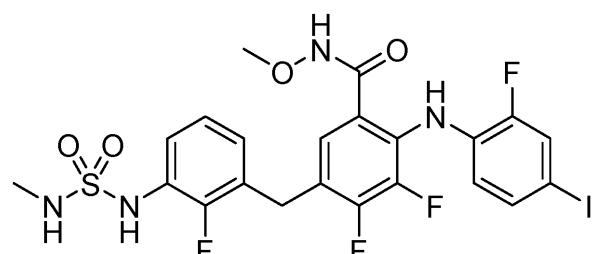
化合物D-11 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオ
ロ - 3 - (メチルスルファモイルアミノ) フェニル] メチル] - N - メトキシベンズアミ
ド

【化168】

20

30



化合物a8及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸(化合物d2)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物a8の製造例で用いたDIEAの代わりにトリエチルアミンを用いた。

LCMS m/z : 639 [M + H]⁺
HPLC 保持時間 : 1.62分(分析条件B)

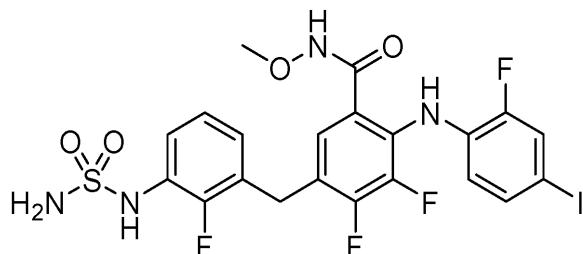
【0280】

化合物D-12 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオ
ロ - 3 - (スルファモイルアミノ) フェニル] メチル] - N - メトキシベンズアミド

40

【化169】



化合物 a 8 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸 (化合物 d 2) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物 a 8 の製造例で用いた D I P E A の代わりにトリエチルアミンを、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m / z : 625 [M + H] ⁺

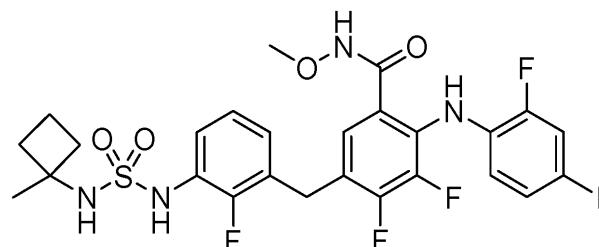
H P L C 保持時間 : 0 . 81 分 (分析条件 C)

【0281】

化合物 D - 13 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - [(1 - メチルシクロプロチル) スルファモイルアミノ] フェニル] メチル] - N - メトキシベンズアミド

【化170】



化合物 a 8 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸 (化合物 d 2) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物 a 8 の製造例で用いた D I P E A の代わりにトリエチルアミンを、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m / z : 693 [M + H] ⁺

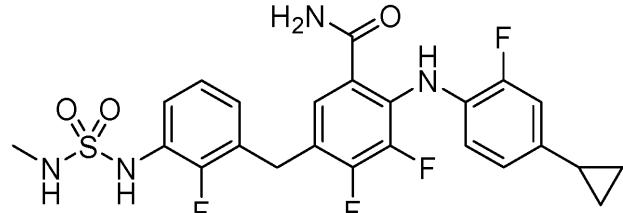
H P L C 保持時間 : 0 . 95 分 (分析条件 C)

【0282】

化合物 D - 14 :

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メチルスルファモイルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド

【化171】



化合物 a 9 、化合物 a 7 、化合物 a 8 及び化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 -

10

20

40

50

フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル(化合物 d 1)より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 7 の製造例で用いた水酸化リチウム一水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を用いた。

L C M S m / z : 523 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.58 分(分析条件 B)

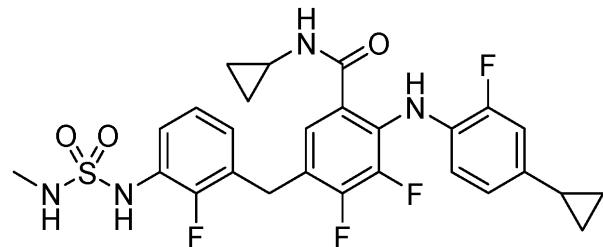
【0283】

化合物 D - 15 :

N - シクロプロピル - 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メチルスルファモイルアミノ)フェニル] メチル] ベンズアミド

10

【化172】



化合物 a 9、化合物 a 7、化合物 a 8 及び化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル(化合物 d 1)より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 7 の製造例で用いた水酸化リチウム一水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 a 8 の製造例で用いた 7 M アンモニア MeOH 溶液の代わりに対応するアミンを用いた。

20

L C M S m / z : 563 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.68 分(分析条件 B)

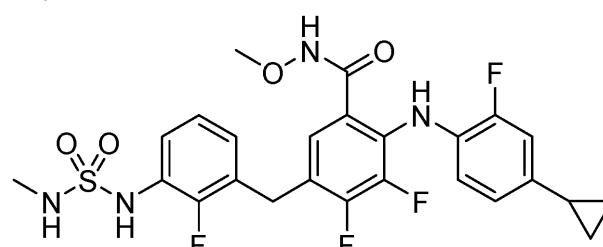
【0284】

化合物 D - 16 :

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メチルスルファモイルアミノ)フェニル] メチル] - N - メトキシベンズアミド

30

【化173】



化合物 a 9、化合物 a 7、化合物 a 8 及び化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル(化合物 d 1)より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 7 の製造例で用いた水酸化リチウム一水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 a 8 の製造例で用いた 7 M アンモニア MeOH 溶液の代わりに対応するアミンを用いた。

40

L C M S m / z : 551 [M - H]⁻

H P L C 保持時間 : 0.85 分(分析条件 C)

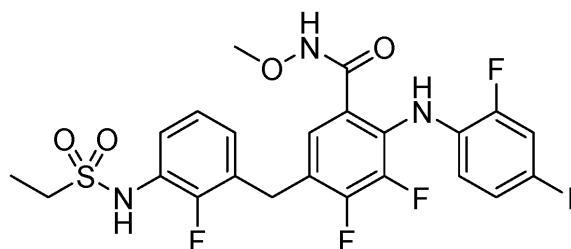
【0285】

化合物 E - 1 :

5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 -

50

ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - メトキシベンズアミド
【化 174】



化合物 A - 25、化合物 b 2 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物 a 12 の製造例で用いた t e r t - プトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

L C M S m / z : 638 [M + H] ⁺

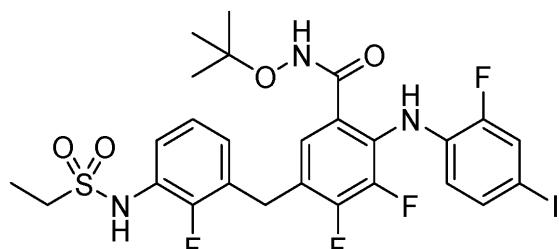
H P L C 保持時間 : 1 . 68 分 (分析条件 B)

【0286】

化合物 E - 2 :

5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 -
ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - [(2 - メチルプロパン
- 2 - イル) オキシ] ベンズアミド

【化 175】



化合物 A - 25、化合物 b 2 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

L C M S m / z : 680 [M + H] ⁺

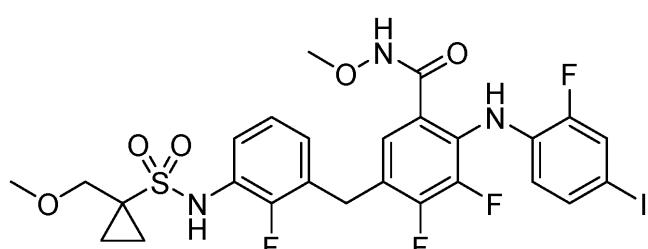
H P L C 保持時間 : 1 . 80 分 (分析条件 B)

【0287】

化合物 E - 3 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオ
ロ - 3 - [[1 - (メトキシメチル) シクロプロピル] スルホニルアミノ] フェニル] メ
チル] - N - メトキシベンズアミド

【化 176】



10

20

30

40

50

化合物 A - 25、化合物 b 2 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル(化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物 a 12 の製造例で用いた t e r t - プトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

LCMS m/z : 694 [M + H]⁺

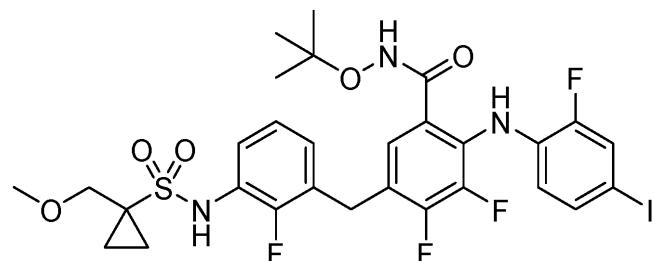
HPLC 保持時間 : 1 . 74 分 (分析条件 B)

【0288】

化合物 E - 4 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - [[1 - (メトキシメチル) シクロプロピル] スルホニルアミノ] フェニル] メチル] - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] ベンズアミド

【化177】



10

20

化合物 A - 25、化合物 b 2 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル(化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

LCMS m/z : 736 [M + H]⁺

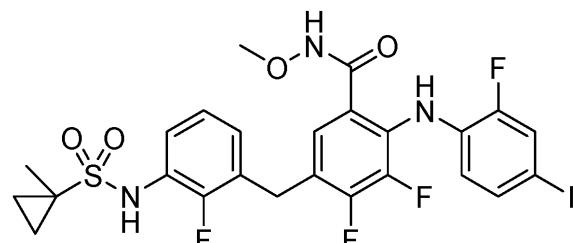
HPLC 保持時間 : 1 . 87 分 (分析条件 B)

【0289】

化合物 E - 5 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - [(1 - メチルシクロプロピル) スルホニルアミノ] フェニル] メチル] - N - メトキシベンズアミド

【化178】



30

40

化合物 A - 25、化合物 b 2 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル(化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物 a 12 の製造例で用いた t e r t - プトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

LCMS m/z : 664 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1 . 73 分 (分析条件 B)

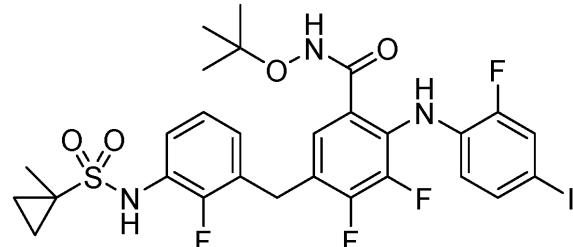
【0290】

50

化合物 E - 6 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - [(1 - メチルシクロプロピル) スルホニルアミノ] フェニル] メチル] - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] ベンズアミド

【化 179】



10

化合物 A - 25、化合物 b 2 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホニアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

L C M S m / z : 706 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 1 . 86 分 (分析条件 B)

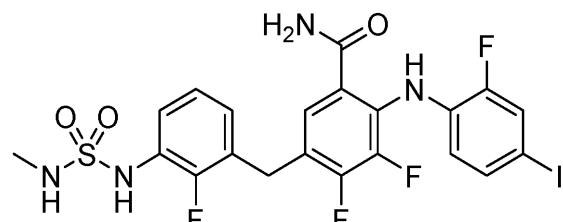
【0291】

20

化合物 E - 7 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メチルスルファモイルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド

【化 180】



30

化合物 A - 25、化合物 b 2 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 d 1) より表題化合物を合成した。但し、スルファミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物 a 12 の製造例で用いた t e r t - ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

L C M S m / z : 609 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 1 . 23 分 (分析条件 A)

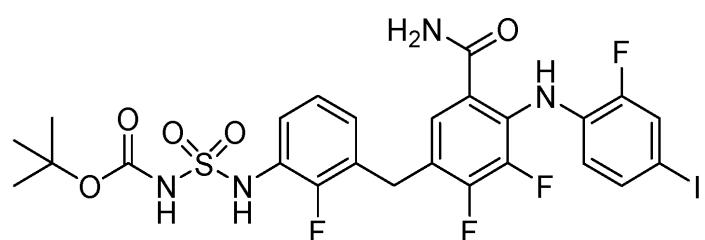
【0292】

40

化合物 e 11 :

t e r t - ブチル N - [[3 - [[5 - カルバモイル - 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) フェニル] メチル] - 2 - フルオロフェニル] スルファンモイル] カルバメート

【化 181】



50

化合物 A - 25、化合物 b 2 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル(化合物 d 1) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルファミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物 a 12 の製造例で用いた *t e r t* - プトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

L C M S m / z : 695 [M + H]⁺

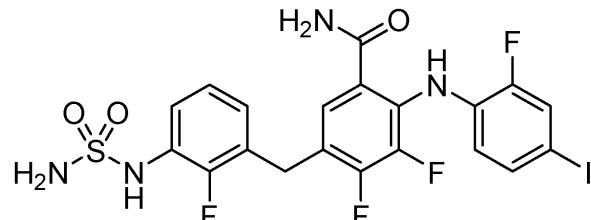
H P L C 保持時間 : 0 . 74 分 (分析条件 D)

【0293】

化合物 E - 8 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (スルファモイルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド

【化182】



化合物 b 9 の製造例と同様の条件で、*t e r t* - ブチル N - [[3 - [[5 - カルバモイル - 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) フェニル] メチル] - 2 - フルオロフェニル] スルファモイル] カルバメート(化合物 e 11)より表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 595 [M + H]⁺

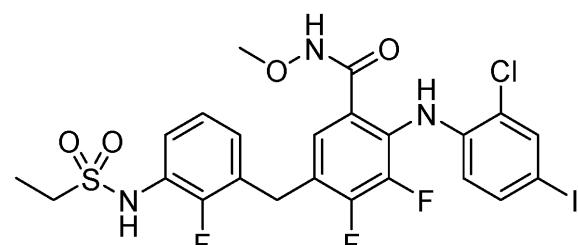
H P L C 保持時間 : 1 . 17 分 (分析条件 A)

【0294】

化合物 E - 9 :

2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - N - メトキシベンズアミド

【化183】



化合物 A - 25、化合物 b 2 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ安息香酸メチル(化合物 b 14) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホニアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物 a 12 の製造例で用いた *t e r t* - プトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

L C M S m / z : 654 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1 . 75 分 (分析条件 B)

【0295】

化合物 E - 10 :

2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] ベンズアミド

10

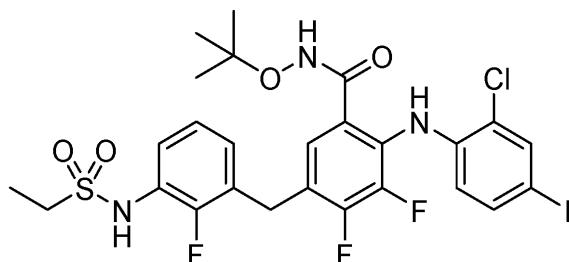
20

30

40

50

【化184】



化合物A-25、化合物b2及び化合物a12の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-[(2-クロロ-4-ヨードアニリノ)-3,4-ジフルオロ安息香酸メチル(化合物b14)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物a12の製造例で用いたtert-ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

LCMS m/z : 696 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.87分(分析条件B)

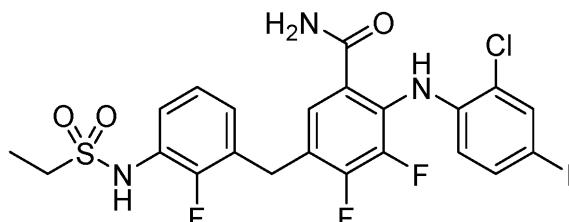
【0296】

化合物E-11 :

2-[(2-クロロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-(エチルスルホニルアミノ)-2-フルオロフェニル]メチル]-3,4-ジフルオロベンズアミド

20

【化185】



化合物A-25、化合物b2及び化合物a12の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-[(2-クロロ-4-ヨードアニリノ)-3,4-ジフルオロ安息香酸メチル(化合物b14)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物a12の製造例で用いたtert-ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

LCMS m/z : 624 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.73分(分析条件B)

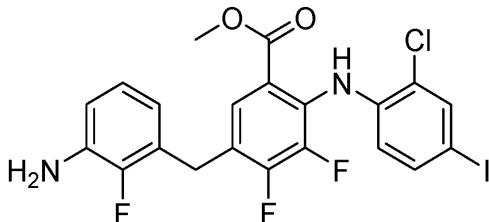
【0297】

化合物e17 :

5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-2-[(2-クロロ-4-ヨードアニリノ)-3,4-ジフルオロ安息香酸メチル

【化186】

30



化合物a5の製造例と同様の条件で、2-[(2-クロロ-4-ヨードアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[(E)-[(4-メチルフェニル)スルホニルヒドラジニリデン]メチル]安息香酸メチル(化合物b12)より表題化合物を合成した。但し、[2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル]ボ

50

ロン酸（化合物 a 4）の代わりに（3-アミノ-2-フルオロフェニル）ボロン酸塩酸塩を、炭酸カリウムの代わりに D I P E A を用いた。

L C M S m/z : 547 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.13 分（分析条件 C）

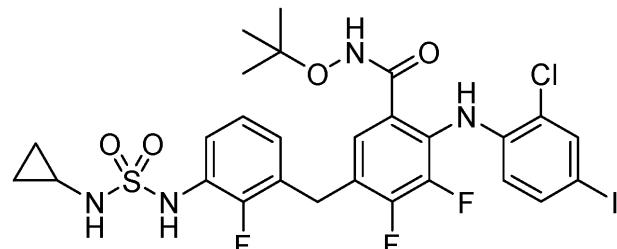
【0298】

化合物 E - 12 :

2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] ベンズアミド

【化187】

10



化合物 A - 1、化合物 b 2 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ安息香酸メチル（化合物 e 17）及び対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルより表題化合物を合成した。

20

L C M S m/z : 723 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.87 分（分析条件 B）

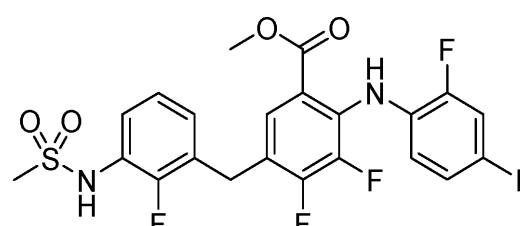
【0299】

化合物 e 20 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メタンスルホンアミド) フェニル] メチル] 安息香酸メチル

【化188】

30



化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル（化合物 d 1）及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、溶媒としてピリジンを用いた。

L C M S m/z : 609 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.01 分（分析条件 C）

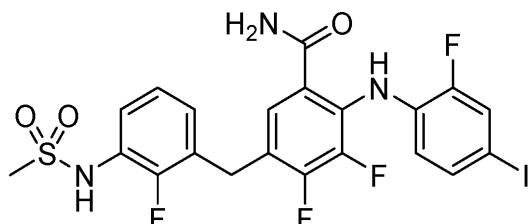
40

【0300】

化合物 E - 13 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メタンスルホンアミド) フェニル] メチル] ベンズアミド

【化189】



3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[(2-フルオロ-3-(メタンスルホンアミド)フェニル)メチル]安息香酸メチル(化合物e20、23.0mg、0.038mmol)のTHF(0.7mL)及び水(0.3mL)混合溶液に水酸化リチウム-水和物(7.9mg、0.19mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、1M塩酸(0.76mL)を加え、さらに減圧濃縮した。得られた混合物の無水DMF溶液(0.3mL)にHOOBt(9.3mg、0.057mmol)及びEDC·HCl(10.9mg、0.057mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。次いで、0で7MアンモニアMeOH溶液(22μL、0.15mmol)を加え、30分間攪拌した。反応混合物に10%トリフルオロ酢酸水溶液(1mL)を加え、逆相カラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(19.7mg、97%)を無色固体として得た。

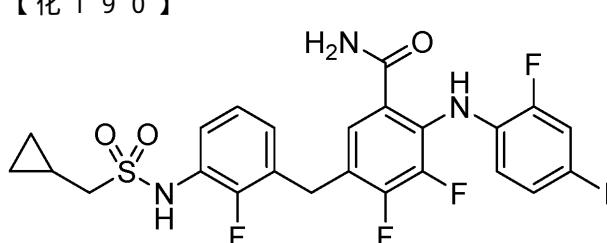
LCMS m/z: 594 [M + H]⁺

HPLC 保持時間: 1.61分(分析条件B)

【0301】

化合物E-14:

5-[[3-(シクロプロピルメチルスルホニルアミノ)-2-フルオロフェニル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド



化合物A-25及び化合物E-13の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物d1)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

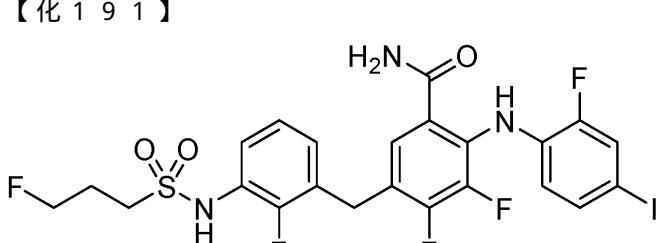
LCMS m/z: 634 [M + H]⁺

HPLC 保持時間: 1.72分(分析条件B)

【0302】

化合物E-15:

3,4-ジフルオロ-5-[[2-フルオロ-3-(3-フルオロプロピルスルホニルアミノ)フェニル]メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド



化合物A-25及び化合物E-13の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-

10

20

30

40

50

- フルオロフェニル)メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル(化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 25 の製造例で用いた無水 DMA の代わりに無水 DCM を用いた。

L C M S m / z : 640 [M + H]⁺

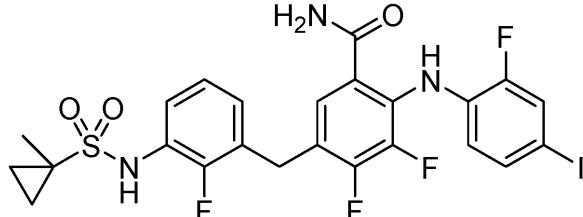
H P L C 保持時間 : 1.67分(分析条件B)

【0303】

化合物 E - 16 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - [(1 - メチルシクロプロピル)スルホニルアミノ] フェニル] メチル] ベンズアミド

【化192】



化合物 A - 25 及び化合物 E - 13 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル)メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル(化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

L C M S m / z : 634 [M + H]⁺

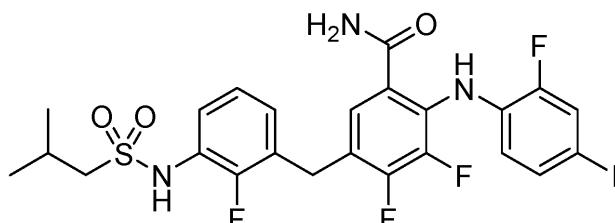
H P L C 保持時間 : 1.72分(分析条件B)

【0304】

化合物 E - 17 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (2 - メチルプロピルスルホニルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド

【化193】



化合物 A - 25 及び化合物 E - 13 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル)メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル(化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

L C M S m / z : 636 [M + H]⁺

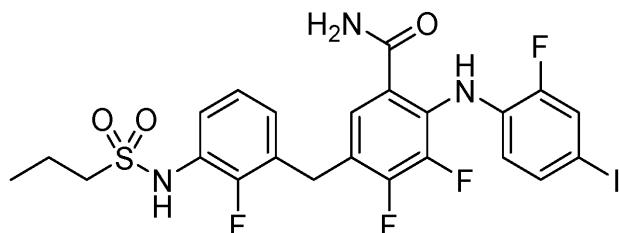
H P L C 保持時間 : 1.77分(分析条件B)

【0305】

化合物 E - 18 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (プロピルスルホニルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド

【化194】



化合物A - 25 及び化合物E - 13 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

LCMS m/z : 622 [M + H]⁺

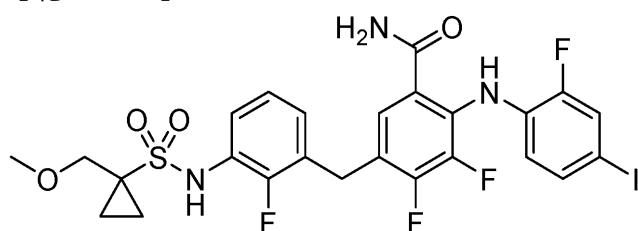
HPLC 保持時間 : 1.72分 (分析条件 B)

【0306】

化合物E - 19 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - [[1 - (メトキシメチル) シクロプロピル] スルホニルアミノ] フェニル] メチル] ベンズアミド

【化195】



化合物A - 25 及び化合物E - 13 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

LCMS m/z : 664 [M + H]⁺

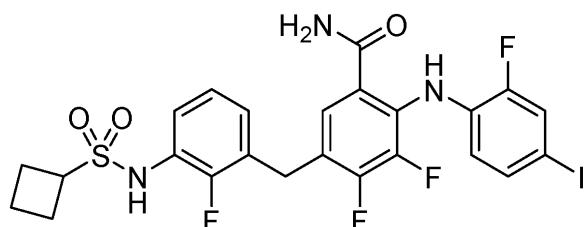
HPLC 保持時間 : 1.73分 (分析条件 B)

【0307】

化合物E - 20 :

5 - [[3 - (シクロブチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【化196】



化合物A - 25 及び化合物E - 13 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

LCMS m/z : 634 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.73分 (分析条件 B)

【0308】

10

20

30

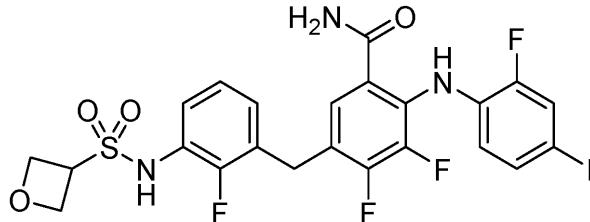
40

50

化合物 E - 2 1 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (オキセタン - 3 - イルスルホニルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド

【化 1 9 7】



10

化合物 A - 2 5 及び化合物 E - 1 3 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

L C M S m / z : 636 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 1 . 6 1 分 (分析条件 B)

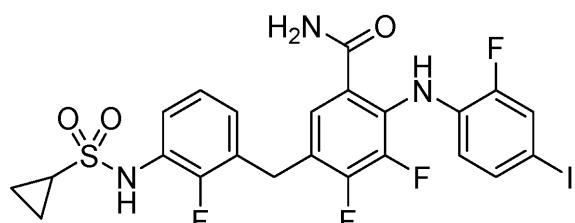
【 0 3 0 9 】

化合物 E - 2 2 :

5 - [[3 - (シクロプロピルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

20

【化 1 9 8】



化合物 A - 2 5 及び化合物 E - 1 3 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

30

L C M S m / z : 620 [M + H] ⁺

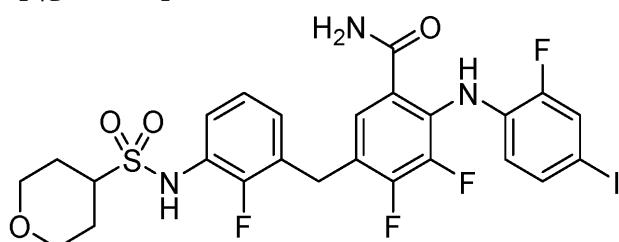
H P L C 保持時間 : 1 . 6 8 分 (分析条件 B)

【 0 3 1 0 】

化合物 E - 2 3 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (オキサン - 4 - イルスルホニルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド

【化 1 9 9】



40

化合物 A - 2 5 及び化合物 E - 1 3 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 2 5 の製造例で用いたピリジン及び無水 D M A の代わりにそれぞれトリエチルアミン及び無水 D C M を用いた。

50

L C M S m / z : 664 [M + H]⁺

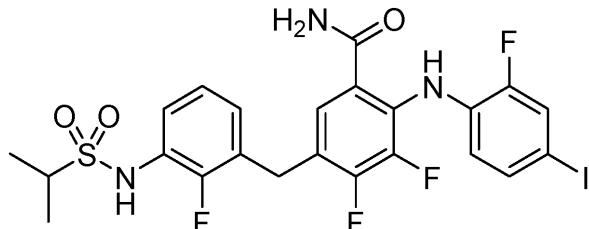
H P L C 保持時間 : 1.65分(分析条件B)

【0311】

化合物E - 24 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[(2-フルオロ-3-(プロパン-2-イルスルホニルアミノ)フェニル]メチル]ベンズアミド

【化200】



10

化合物A - 25 及び化合物E - 13 の製造例と同様の条件で、5-[[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物d1)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

L C M S m / z : 622 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.71分(分析条件B)

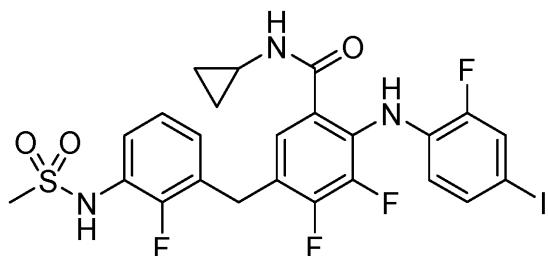
20

【0312】

化合物E - 25 :

N-シクロプロピル-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[2-フルオロ-3-(メタンスルホンアミド)フェニル]メチル]ベンズアミド

【化201】



30

化合物b2 及び化合物a12 の製造例と同様の条件で、3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[2-フルオロ-3-(メタンスルホンアミド)フェニル]メチル]安息香酸メチル(化合物e20)より表題化合物を合成した。但し、化合物a12 の製造例で用いたtert-ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

L C M S m / z : 634 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 0.92分(分析条件C)

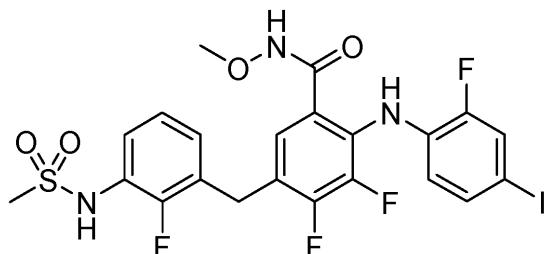
40

【0313】

化合物E - 26 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[2-フルオロ-3-(メタンスルホンアミド)フェニル]メチル]-N-メトキシベンズアミド

【化202】



化合物 b 2 及び化合物 a 1 2 の製造例と同様の条件で、3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メタンスルホンアミド) フェニル] メチル] 安息香酸メチル (化合物 e 2 0) より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 1 2 の製造例で用いた t e r t - プトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

L C M S m / z : 624 [M + H] ⁺

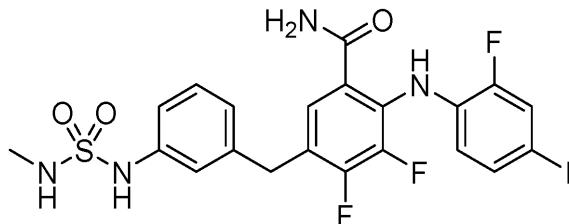
H P L C 保持時間 : 0 . 86 分 (分析条件 C)

【0314】

化合物 F - 1 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - (メチルスルファモイルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド

【化203】



化合物 a 5 及び化合物 A - 2 5 の製造例と同様の条件で、3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [(E) - [(4 - メチルフェニル) スルホニルヒドラジニリデン] メチル] ベンズアミド (化合物 c 1) より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 5 の製造例で用いた [2 - [(2 , 4 - ジメトキシフェニル) メチルアミノ] - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] ボロン酸 (化合物 a 4) の代わりに 3 - アミノフェニルボロン酸を用いた。

L C M S m / z : 591 [M + H] ⁺

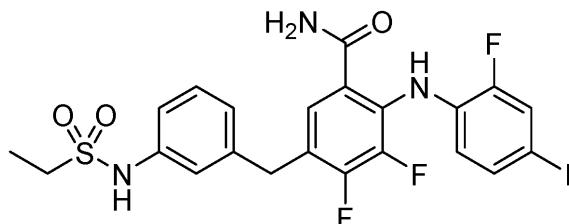
H P L C 保持時間 : 0 . 84 分 (分析条件 C)

【0315】

化合物 F - 2 :

5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) フェニル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【化204】



化合物 a 5 及び化合物 A - 2 5 の製造例と同様の条件で、3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [(E) - [(4 - メチルフェニル) スルホニルヒドラジニリデン] メチル] ベンズアミド (化合物 c 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物 a 5 の製造例で用いた [2 - [(2 , 4 - ジメトキシフェニル) メチルアミノ] - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] ボロン酸 (

10

20

30

40

50

化合物 a 4) の代わりに 3 - アミノフェニルボロン酸を用いた。また、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

L C M S m / z : 590 [M + H]⁺

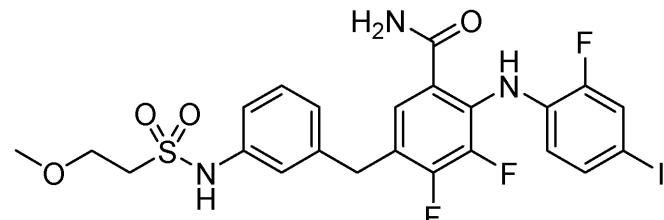
H P L C 保持時間 : 1.26 分 (分析条件 A)

【0316】

化合物 F - 3 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - (2 - メトキシエチルスルホニルアミノ) フェニル] メチル] ベンズアミド

【化205】



10

化合物 a 5 及び化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [(E) - [(4 - メチルフェニル) スルホニルヒドラジニリデン] メチル] ベンズアミド (化合物 c 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物 a 5 の製造例で用いた [2 - [(2 , 4 - ジメトキシフェニル) メチルアミノ] - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] ボロン酸 (化合物 a 4) の代わりに 3 - アミノフェニルボロン酸を用いた。また、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

L C M S m / z : 620 [M + H]⁺

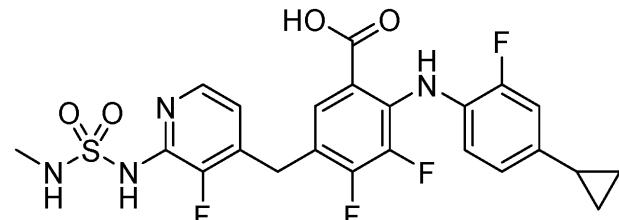
H P L C 保持時間 : 1.65 分 (分析条件 B)

【0317】

化合物 g 2 :

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] 安息香酸

【化206】



30

化合物 a 9 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸塩酸塩 (化合物 a 7) より表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 525 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 0.83 分 (分析条件 C)

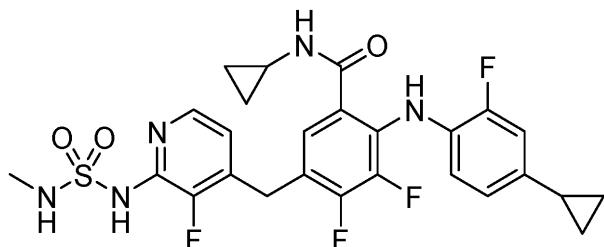
40

【0318】

化合物 G - 1 :

N - シクロプロピル - 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化 207】



化合物 a 10 の製造例と同様の条件で、2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] 安息香酸（化合物 g 2）より表題化合物を合成した。 10

LCMS m/z : 564 [M + H]⁺

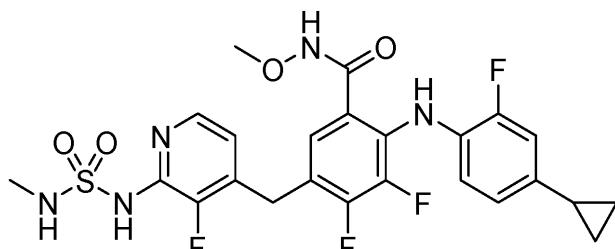
HPLC 保持時間 : 1 . 61 分（分析条件 B）

【0319】

化合物 G - 2 :

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシベンズアミド

【化 208】



2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] 安息香酸（化合物 g 2、20 mg、0 . 038 mmol）の無水 DMF 溶液（0 . 2 mL）に O - メチルヒドロキシアミン塩酸塩（6 . 4 mg、0 . 076 mmol）、プロピルホスホン酸無水物（環状トリマー）（56 μL、0 . 095 mmol）及びトリエチルアミン（27 μL、0 . 19 mmol）を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（0 . 1% ギ酸水溶液 / 0 . 1% ギ酸アセトニトリル溶液）で精製して、表題化合物（14 mg、66%）を無色固体として得た。 20

LCMS m/z : 554 [M + H]⁺

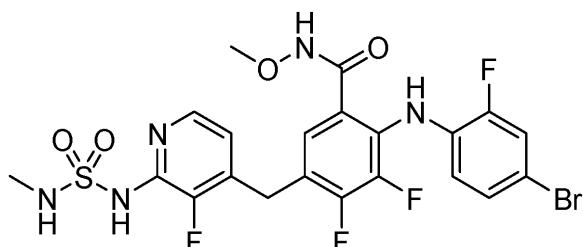
HPLC 保持時間 : 1 . 53 分（分析条件 B）

【0320】

化合物 G - 3 :

2 - (4 - プロモ - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシベンズアミド 40

【化 209】



化合物 a 21、化合物 A - 1 及び化合物 G - 2 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 -

50

アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸塩酸塩 (化合物 a 7) より表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 592 [M + H]⁺

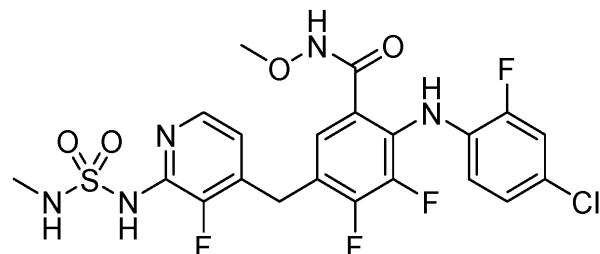
H P L C 保持時間 : 1 . 52 分 (分析条件 B)

【 0321】

化合物 G - 4 :

2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシベンズアミド

【化 210】



化合物 a 21 、化合物 A - 1 及び化合物 G - 2 の製造例と同様の条件で、 5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸塩酸塩 (化合物 a 7) より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 21 の製造例で用いた臭化銅 (I) の代わりに塩化銅 (I) を用いた。

L C M S m / z : 548 [M + H]⁺

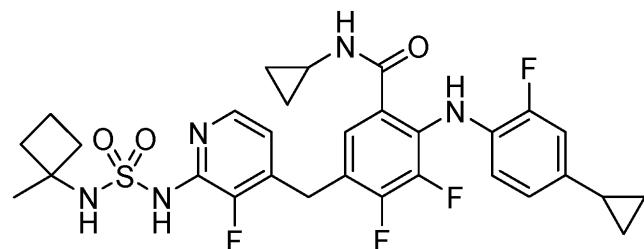
H P L C 保持時間 : 1 . 50 分 (分析条件 B)

【 0322】

化合物 G - 5 :

N - シクロプロピル - 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロプロチル) スルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化 211】



化合物 a 9 、化合物 a 7 、化合物 a 12 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、 5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 a 6) より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 7 の製造例で用いた水酸化リチウム - 水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 a 12 の製造例で用いた D I P E A の代わりにトリエチルアミンを用いた。また、化合物 a 12 の製造例で用いた t e r t - プトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m / z : 618 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 0 . 95 分 (分析条件 C)

【 0323】

10

20

30

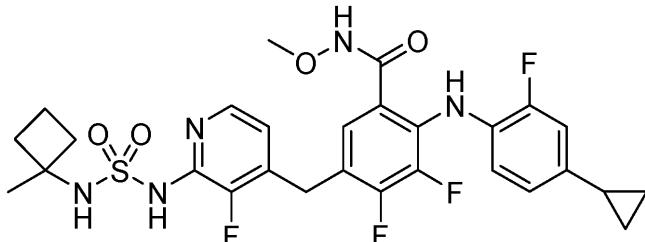
40

50

化合物 G - 6 :

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロブチル) スルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシベンズアミド

【化 212】



10

化合物 a 9、化合物 a 7、化合物 a 12 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 a 6) より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 7 の製造例で用いた水酸化リチウムー水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 a 12 の製造例で用いた D I P E A の代わりにトリエチルアミンを用いた。また、化合物 a 12 の製造例で用いた t e r t - ブтокシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

20

L C M S m / z : 608 [M + H] ⁺

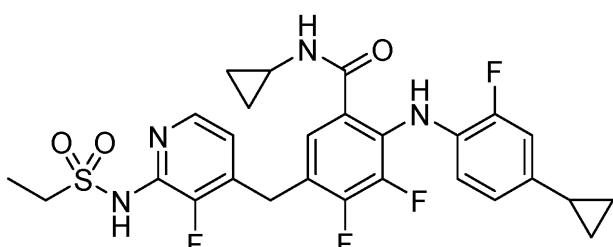
H P L C 保持時間 : 0 . 90 分 (分析条件 C)

【0324】

化合物 G - 7 :

N - シクロプロピル - 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 5 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド

【化 213】



30

化合物 A - 25、化合物 a 9、化合物 a 7 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 a 6) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 25 の製造例で用いたピリジン及び無水 D M A の代わりにそれぞれトリエチルアミン及び無水 D C M を、化合物 a 7 の製造例で用いた水酸化リチウムー水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を用いた。また、化合物 a 12 の製造例で用いた t e r t - ブтокシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

40

L C M S m / z : 563 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 0 . 88 分 (分析条件 C)

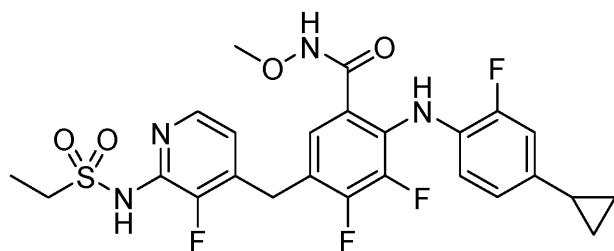
【0325】

化合物 G - 8 :

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 5 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - N - メト

50

キシベンズアミド
【化 214】



化合物 A - 25、化合物 a 9、化合物 a 7 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、
5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ
- 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 a 6) 及び対応す
るスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 25 の製造例で用い
たピリジン及び無水 DMA の代わりにそれぞれトリエチルアミン及び無水 DCM を、化
合物 a 7 の製造例で用いた水酸化リチウム一水和物の代わりに 1M 水酸化ナトリウム水溶液
を用いた。また、化合物 a 12 の製造例で用いた t e r t - プトキシアミン塩酸塩の代
わりに対応するアミンを用いた。

L C M S m / z : 553 [M + H] ⁺

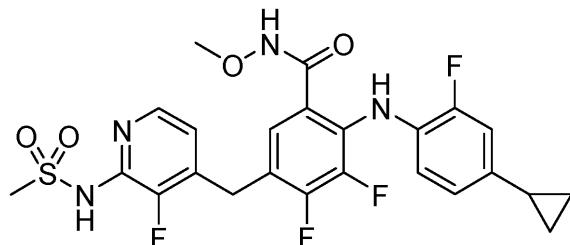
H P L C 保持時間 : 0 . 82 分 (分析条件 C)

【0326】

化合物 G - 9 :

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3
- フルオロ - 2 - (メタンスルホニアミド) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキ
シベンズアミド

【化 215】



化合物 A - 25、化合物 a 9、化合物 a 7 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、
5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ
- 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 a 6) 及び対応す
るスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 25 の製造例で用い
たピリジン及び無水 DMA の代わりにそれぞれトリエチルアミン及び無水 DCM を、化
合物 a 7 の製造例で用いた水酸化リチウム一水和物の代わりに 1M 水酸化ナトリウム水溶液
を用いた。また、化合物 a 12 の製造例で用いた t e r t - プトキシアミン塩酸塩の代
わりに対応するアミンを用いた。

L C M S m / z : 539 [M + H] ⁺

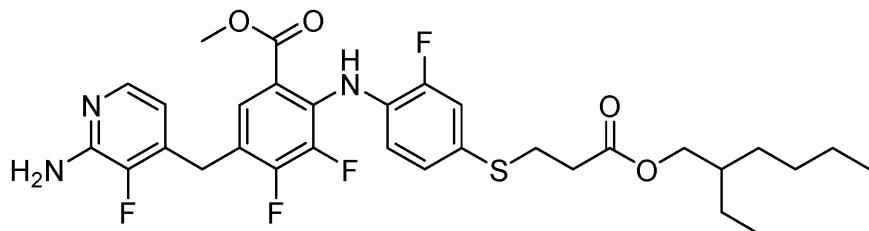
H P L C 保持時間 : 0 . 79 分 (分析条件 C)

【0327】

化合物 h 1 :

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - [4 - [3 - (2 - エチルヘキサオキシ) - 3 - オキソプロピル] スルファニル - 2 - フルオロアニリノ
] - 3 , 4 - ジフルオロ安息香酸メチル

【化216】



5 - ((2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) 安息香酸メチル (化合物 a 6 10
、 500 mg 、 0.941 mmol) 、 3 - メルカプトプロピオン酸 2 - エチルヘキシル (226 mg 、 1.04 mmol) 、 Xantphos (109 mg 、 0.188 mmol) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (86 mg 、 0.094 mmol) 及び DIPEA (0.492 mL 、 2.82 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン懸濁液 (17 mL) を 110 ℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物にアセトニトリルを加え、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1% ギ酸水溶液 / 0.1% ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (584 mg 、 quant.) を黄色粘性油状物質として得た。

LCMS m/z : 622 [M + H]⁺

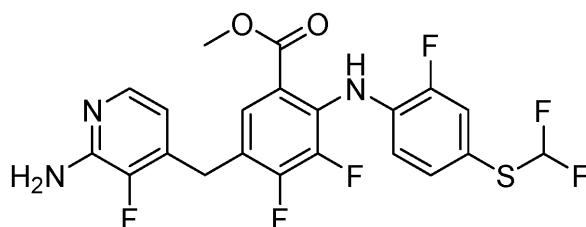
HPLC 保持時間 : 1.14 分 (分析条件 G)

【0328】

化合物 h 2 :

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - [4 - (ジフルオロメチルスルファニル) - 2 - フルオロアニリノ] - 3 , 4 - ジフルオロ口安息香酸メチル

【化217】



5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - [4 - [3 - (2 - エチルヘキサオキシ) - 3 - オキソプロピル] スルファニル - 2 - フルオロアニリノ] - 3 , 4 - ジフルオロ口安息香酸メチル (化合物 h 1 、 584 mg 、 0.939 mmol) のメタノール溶液 (9 mL) を 0 ℃ に冷却し、 25% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (1.29 mL 、 5.64 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。次いで、 0 ℃ で (プロモジフルオロメチル) ホスホン酸ジエチル (1.00 g 、 3.76 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を 0 ℃ に冷却し、 25% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (1.29 mL 、 5.64 mmol) 及び (プロモジフルオロメチル) ホスホン酸ジエチル (1.51 g 、 5.64 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物を 0 ℃ に冷却し、ギ酸 (0.213 mL 、 5.64 mmol) を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1% ギ酸水溶液 / 0.1% ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (195 mg 、 43%) を無色固体として得た。

LCMS m/z : 488 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.81 分 (分析条件 G)

【0329】

化合物 h 3 :

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - [4 - (ジフル

10

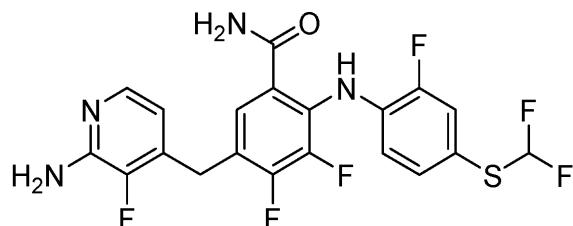
20

30

40

50

オロメチルスルファニル) - 2 - フルオロアニリノ] - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド
【化218】



5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - [4 - (ジフルオロメチルスルファニル) - 2 - フルオロアニリノ] - 3 , 4 - ジフルオロ安息香酸メチル (化合物 h 2 、 60.0 mg 、 0.123 mmol) 及び 7 M アンモニア MeOH 溶液 (1.80 mL 、 12.6 mmol) の混合物を、マイクロウェーブ反応装置を用いて封管中 85 で 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0.05% トリフルオロ酢酸水溶液 / 0.05% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (53.2 g 、 91%) を黄色油状物質として得た。

LCMS m/z : 473 [M + H]⁺

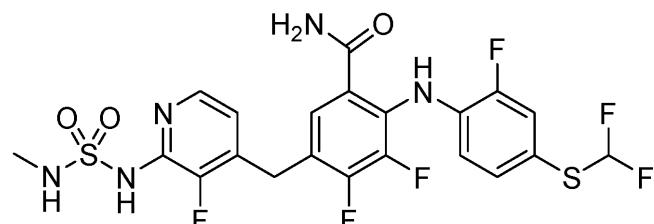
HPLC 保持時間 : 0.63 分 (分析条件 C)

【0330】

化合物 h - 1 :

2 - [4 - (ジフルオロメチルスルファニル) - 2 - フルオロアニリノ] - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化219】



化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - [4 - (ジフルオロメチルスルファニル) - 2 - フルオロアニリノ] - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド (化合物 h 3) より表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 566 [M + H]⁺

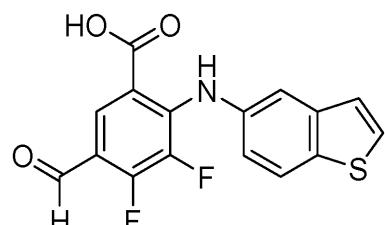
HPLC 保持時間 : 1.49 分 (分析条件 B)

【0331】

化合物 h 4 :

2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イルアミノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - ホルミル安息香酸

【化220】



2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン (2.53 g 、 17.9 mmol) の無水 THF 溶液 (30 mL) を -78 に冷却し、窒素雰囲気下、 1.6 M n - ブチルリチウムヘキサン溶液 (11.2 mL 、 17.9 mmol) を加え、 5 分間攪拌した。反応混合物を 2 , 3 , 4 - トリフルオロ安息香酸 (1.50 g 、 8.52 mmol) の THF 溶液

10

20

30

40

50

(9.0 mL) に -78° で加え、10分間攪拌し、次いで無水DMF (0.759 mL、9.80 mmol) を加え、0° で2時間攪拌した。別のフラスコ中で、ベンゾ[b]チオフェン-5-アミン (1.65 g、11.1 mmol) のTHF溶液 (30 mL) を -78° に冷却し、1.3 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミドTHF溶液 (15.1 mL、19.6 mmol) 及び先の反応混合物を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に2M塩酸を加え、24時間攪拌した後、水及び2M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸水溶液 / 0.1%ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (609 mg、21%) を灰色固体として得た。

10

LCMS m/z : 334 [M + H]⁺

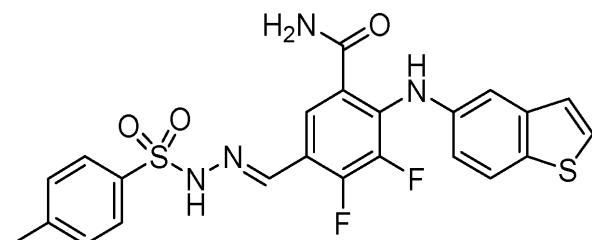
HPLC 保持時間 : 0.80分 (分析条件C)

【0332】

化合物h5 :

2-(1-ベンゾチオフェン-5-イルアミノ)-3,4-ジフルオロ-5-[((E)-[(4-メチルフェニル)スルホニルヒドラジニリデン]メチル]ベンズアミド

【化221】



20

2-(1-ベンゾチオフェン-5-イルアミノ)-3,4-ジフルオロ-5-ホルミル安息香酸 (化合物h4、608 mg、1.82 mmol) の無水DMF懸濁液 (9.1 mL) にHOOBt (595 mg、3.65 mmol) 及びEDC·HCl (699 mg、3.65 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。次いで、0° で7MアンモニアMeOH溶液 (0.912 mL、6.38 mmol) を加え、30分間攪拌し、さらに、0° で4-メチルベンゼンスルホニルヒドラジド (340 mg、1.82 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物をろ過した後、ろ液にアセトニトリル (14 mL) 及び0.1M塩酸 (100 mL) を加えた。固体をろ過後、水で洗浄して、表題化合物 (412 mg、45%) を淡褐色固体として得た。

30

LCMS m/z : 501 [M + H]⁺

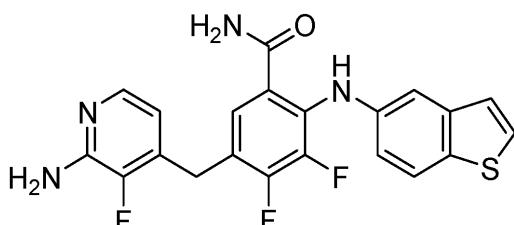
HPLC 保持時間 : 0.83分 (分析条件C)

【0333】

化合物h7 :

5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(1-ベンゾチオフェン-5-イルアミノ)-3,4-ジフルオロベンズアミド

【化222】



40

化合物a5 及び化合物a6 の製造例と同様の条件で、2-(1-ベンゾチオフェン-5-イルアミノ)-3,4-ジフルオロ-5-[((E)-[(4-メチルフェニル)スルホニルヒドラジニリデン]メチル]ベンズアミド (化合物h5) より表題化合物を合成した。

50

L C M S m / z : 429 [M + H]⁺

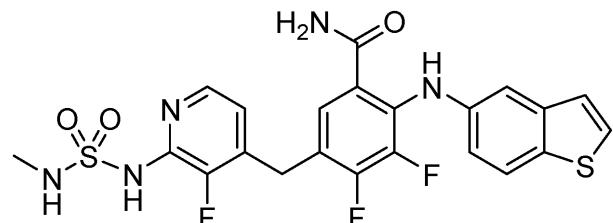
H P L C 保持時間 : 0.57分(分析条件C)

【0334】

化合物H-2 :

2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イルアミノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化223】



10

化合物A-1の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イルアミノ) - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド(化合物h7)より表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 522 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.06分(分析条件A)

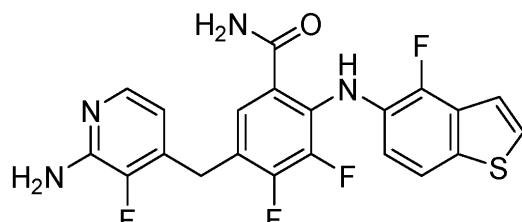
【0335】

20

化合物h8 :

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(4 - フルオロ - 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) アミノ] ベンズアミド

【化224】



30

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イルアミノ) - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド(化合物h7、22mg、0.051mmol)の無水アセトニトリル溶液(0.3mL)を0に冷却し、N-フルオロ-N'-(クロロメチル)トリエチレンジアミンビス(テトラフルオロボラート)(9.5mg、0.027mmol)を加え、2.5時間攪拌した。次いで、さらにN-フルオロ-N'-(クロロメチル)トリエチレンジアミンビス(テトラフルオロボラート)(8.0mg、0.023mmol)を加え、1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(0.05%トリフルオロ酢酸水溶液/0.05%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(8.0mg、35%)を得た。

40

L C M S m / z : 447 [M + H]⁺

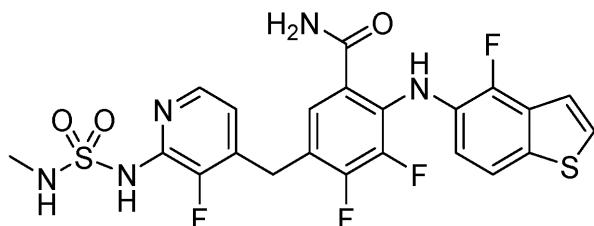
H P L C 保持時間 : 0.61分(分析条件C)

【0336】

化合物H-3 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(4 - フルオロ - 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) アミノ] - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化225】



化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-[[(4-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-5-イル)アミノ]ベンズアミド(化合物h8)より表題化合物を合成した。 10

L C M S m/z : 540 [M + H]⁺

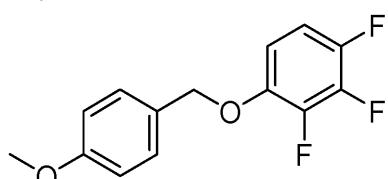
H P L C 保持時間 : 1.10分(分析条件A)

【0337】

化合物h9:

1,2,3-トリフルオロ-4-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]ベンゼン

【化226】



20

2,3,4-トリフルオロフェノール(5.05g、34.1mmol)の無水アセトン溶液(101mL)に炭酸カリウム(9.90g、71.6mmol)及び4-メトキシベンジルクロリド(5.55mL、40.9mmol)を加え、70で8時間攪拌した。反応混合物に水(150mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣にDMSO(15mL)及び水(100mL)を加え、得られた固体を洗浄して、表題化合物(8.72g、95%)を灰色固体として得た。

L C M S m/z : 267 [M - H]⁻

H P L C 保持時間 : 0.92分(分析条件C)

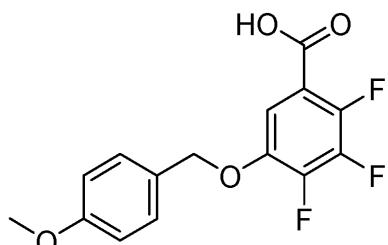
30

【0338】

化合物h10:

2,3,4-トリフルオロ-5-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]安息香酸

【化227】



40

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(4.15mL、24.6mmol)の無水THF溶液(15mL)を-78に冷却し、窒素雰囲気下、1.6Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドヘキサン溶液(15.4mL、24.6mmol)を加え、10分間攪拌した。反応混合物を1,2,3-トリフルオロ-4-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]ベンゼン(化合物h9、3.00g、11.2mmol)の無水THF溶液(15mL)に-78で加え、3時間攪拌し、次いで二酸化炭素ガスを注入しながら30分間攪拌した。反応混合物に1M塩酸(60mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセト

50

ニトリル溶液)で精製して、表題化合物(1.32g、34%)を灰色固体として得た。

L C M S m/z : 311 [M - H]⁺

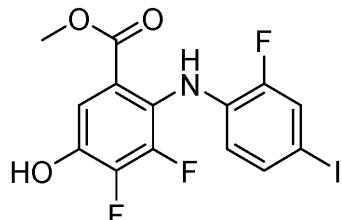
H P L C 保持時間 : 0.80分(分析条件C)

【0339】

化合物h13 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチル

【化228】



10

化合物c5、化合物a1及び化合物a6の製造例と同様の条件で、2,3,4-トリフルオロ-5-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]安息香酸(化合物h10)より表題化合物を合成した。但し、化合物c5の製造例で用いた4-ヨード-2-メチルアニリンの代わりに2-フルオロ-4-ヨードアニリンを、化合物a1の製造例で用いたトルエンの代わりに無水T H Fを用いた。

L C M S m/z : 424 [M + H]⁺

20

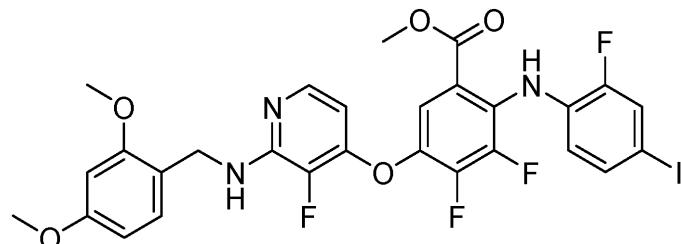
H P L C 保持時間 : 0.91分(分析条件C)

【0340】

化合物h14 :

5-[2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル]オキシ-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル

【化229】



30

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチル(化合物h13、375mg、0.886mmol)のD C M溶液(15mL)に[2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル]ボロン酸(化合物a4、814mg、2.66mmol)、モレキュラーシーブス4A(375mg)、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスファート(495mg、1.33mmol)及びピリジン(0.287mL、3.55mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。次いで、さらに[2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル]ボロン酸(化合物a4、231mg、0.753mmol)を加え、4時間攪拌した。反応混合物にN-アセチルシステイン(434mg、2.66mmol)を加え、3時間攪拌した。固体物をろ過し、D C M(10mL)で洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(168mg、28%)を泡状物質として得た。

40

L C M S m/z : 684 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.07分(分析条件C)

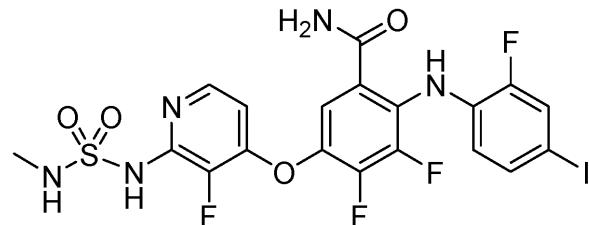
【0341】

50

化合物 H - 4 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] オキシベンズアミド

【化 230】



10

化合物 a 6 、化合物 E - 13 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、 5 - [2 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) メチルアミノ] - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] オキシ - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 h 14) より表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 612 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 1.55 分 (分析条件 B)

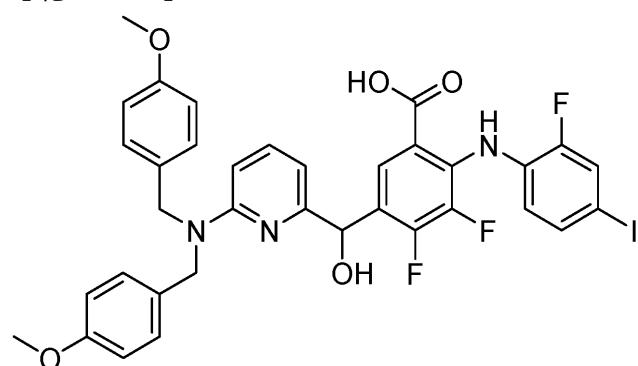
【 0342 】

化合物 h 17 :

5 - [[6 - [ビス [(4 - メトキシフェニル) メチル] アミノ] ピリジン - 2 - イル] - ヒドロキシメチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸

20

【化 231】



30

6 - プロモ - N , N - ビス (4 - メトキシベンジル) ピリジン - 2 - アミン (1 . 22 g 、 2 . 95 mmol) の無水 T H F 溶液 (12 mL) を - 40 °C に冷却し、窒素雰囲気下、 1 . 6 M リチウムビス (トリメチルシリル) アミド T H F 溶液 (1 . 85 mL 、 2 . 95 mmol) を加え、 30 分間攪拌した。反応混合物を 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) - 5 - ホルミル安息香酸 (414 mg 、 0 . 984 mmol) の無水 T H F 溶液 (2 . 4 mL) に - 78 °C で加え、 20 分間攪拌した。反応混合物に 1 M 塩酸 (2 mL) を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 / メタノール) で精製して、表題化合物 (192 mg 、 26 %) を黄色固体として得た。

40

L C M S m / z : 756 [M + H] ⁺

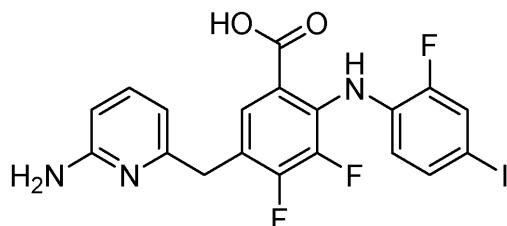
H P L C 保持時間 : 1.06 分 (分析条件 E)

【 0343 】

化合物 h 18 :

5 - [(6 - アミノピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸

【化232】



5 - [[6 - [ビス [(4 - メトキシフェニル) メチル] アミノ] ピリジン - 2 - イル] - ヒドロキシメチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸 (化合物 h 17 、 130 mg 、 0 . 162 mmol) の DCM 溶液 (0 . 8 mL) にトリエチルシラン (0 . 129 mL 、 0 . 810 mmol) 、トリフルオロ酢酸 (0 . 520 mL 、 6 . 75 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 (14 μL 、 0 . 162 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。次いで、さらにトリエチルシラン (0 . 129 mL 、 0 . 810 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 (14 μL 、 0 . 162 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (0 . 1% ギ酸水溶液 / 0 . 1% ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (72 . 7 mg 、 90 %) を桃色固体として得た。

LCMS m/z : 500 [M + H]⁺

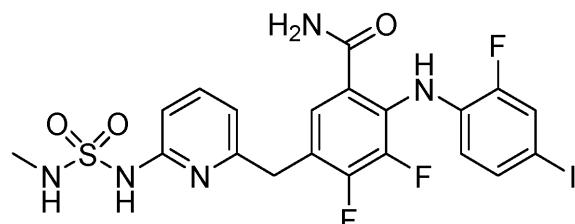
HPLC 保持時間 : 0 . 61 分 (分析条件 C)

【0344】

化合物 H - 5 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[6 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 2 - イル] メチル] ベンズアミド

【化233】



化合物 a 8 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、 5 - [(6 - アミノピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸 (化合物 h 18) より表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 592 [M + H]⁺

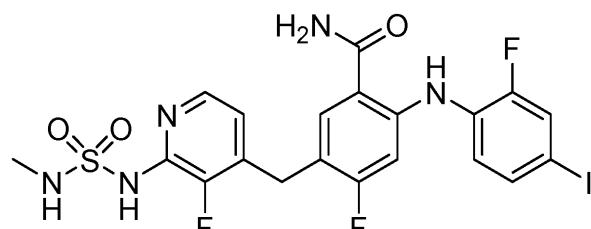
HPLC 保持時間 : 1 . 19 分 (分析条件 A)

【0345】

化合物 I - 1 :

4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化234】



化合物 c 5 、化合物 c 6 、化合物 c 1 、化合物 a 5 、化合物 a 6 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ビニル安息香酸より表題化合物を合成した。但し、化合物 c 5 の製造例で用いた 4 - ヨード - 2 - メチルアニリンの代わりに 2 -

10

20

30

40

50

フルオロ - 4 - ヨードアニリンを用いた。

L C M S m / z : 592 [M + H]⁺

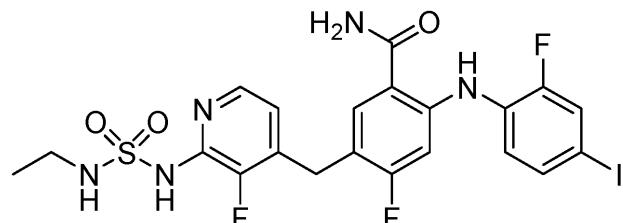
H P L C 保持時間 : 1.17分(分析条件A)

【0346】

化合物I - 2 :

5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【化235】



10

化合物c5、化合物c6、化合物c1、化合物a5、化合物a6及び化合物A - 1の製造例と同様の条件で、2,4 - ジフルオロ - 5 - ビニル安息香酸より表題化合物を合成した。但し、化合物c5の製造例で用いた4 - ヨード - 2 - メチルアニリンの代わりに2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリンを、化合物A - 1の製造例で用いたメチルスルファミン酸4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸4 - ニトロフェニルを用いた。

20

L C M S m / z : 606 [M + H]⁺

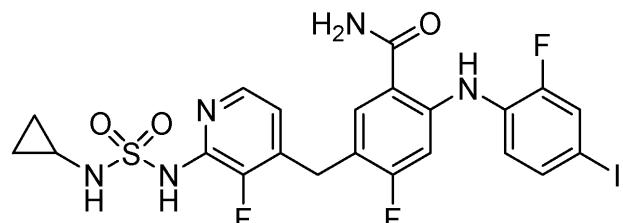
H P L C 保持時間 : 1.62分(分析条件B)

【0347】

化合物I - 3 :

5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド

【化236】



30

化合物c5、化合物c6、化合物c1、化合物a5、化合物a6及び化合物A - 1の製造例と同様の条件で、2,4 - ジフルオロ - 5 - ビニル安息香酸より表題化合物を合成した。但し、化合物c5の製造例で用いた4 - ヨード - 2 - メチルアニリンの代わりに2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリンを、化合物A - 1の製造例で用いたメチルスルファミン酸4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸4 - ニトロフェニルを用いた。

40

L C M S m / z : 618 [M + H]⁺

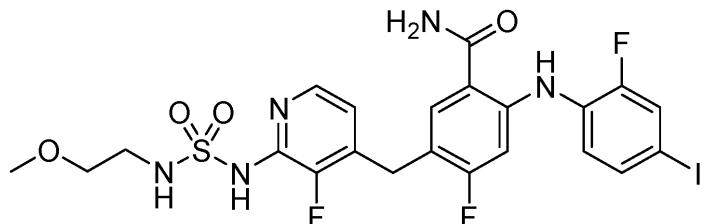
H P L C 保持時間 : 1.64分(分析条件B)

【0348】

化合物I - 4 :

4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド

【化237】



化合物c5、化合物c6、化合物c1、化合物a5、化合物a6及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、2,4-ジフルオロ-5-ビニル安息香酸より表題化合物を合成した。但し、化合物c5の製造例で用いた4-ヨード-2-メチルアニリンの代わりに2-フルオロ-4-ヨードアニリンを、化合物A-1の製造例で用いたメチルスルファミン酸4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸4-ニトロフェニルを用いた。

LCMS m/z : 636 [M + H]⁺

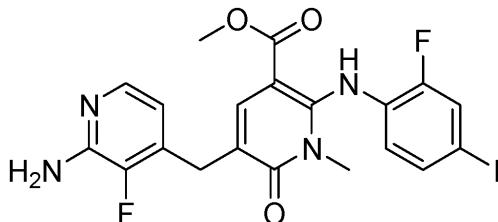
HPLC保持時間 : 1.19分(分析条件A)

【0349】

化合物j1:

メチル 5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラ
-ト

【化238】



(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メタノール(10.3g、72.7mmol)のDCM懸濁液(91mL)に塩化チオニル(10.6mL、145mmol)を10分かけて加え、室温で65分間攪拌した。反応混合物をろ過した後、得られた固体を酢酸エチルに溶解させ、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮して2-アミノ-4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジンの粗生成物(10.3g)を得た。

【0350】

2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸メチル(7.90g、19.7mmol)及びテトラブチルアンモニウムヨージド(0.726g、1.97mmol)の1,3-ジメチル - 2 - イミダゾリジノン溶液(39mL)に2-アミノ-4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジンの粗生成物(3.47g)及びリン酸三カリウム(5.00g、23.6mmol)を加え、50℃で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、得られた固体をろ取し、アセトニトリル / 水の混合液で洗浄して表題化合物(10.3g、60%)を得た。

LCMS m/z : 527 [M + H]⁺

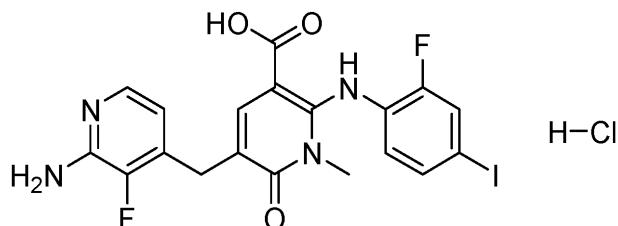
HPLC保持時間 : 0.63分(分析条件C)

【0351】

化合物j2:

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩

【化239】



化合物 a 7 の製造例と同様の条件で、メチル 5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート (化合物 j 1) より表題化合物を合成した。 10

L C M S m / z : 513 [M + H] ⁺

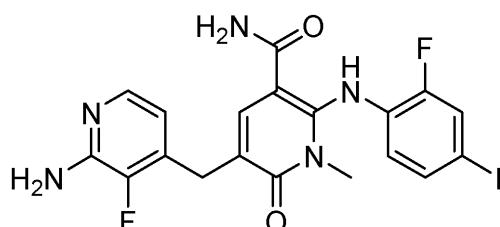
H P L C 保持時間 : 0.76 分 (分析条件 E)

【0352】

化合物 j 3 :

5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化240】



化合物 a 8 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩 (化合物 j 2) より表題化合物を合成した。 20

L C M S m / z : 512 [M + H] ⁺

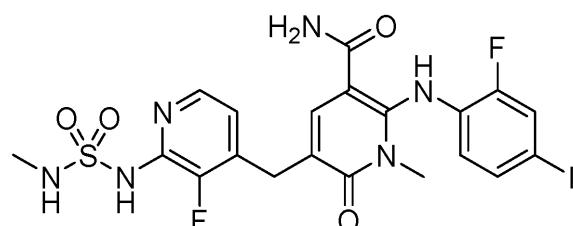
H P L C 保持時間 : 0.84 分 (分析条件 E)

【0353】

化合物 J - 1 :

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化241】



化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 j 3) より表題化合物を合成した。 40

L C M S m / z : 605 [M + H] ⁺

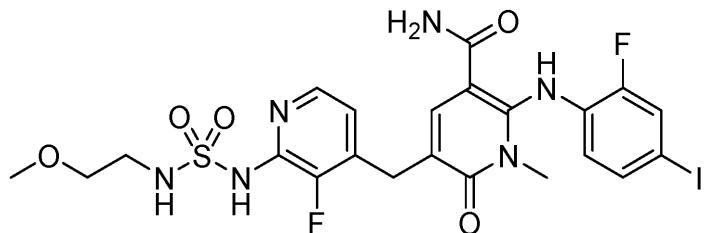
H P L C 保持時間 : 0.95 分 (分析条件 A)

【0354】

化合物 J - 2 :

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化242】



化合物a8及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル] - 2 - (2-フルオロ-4-ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩(化合物j2)より表題化合物を合成した。但し、化合物A-1の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m/z : 649 [M + H]⁺

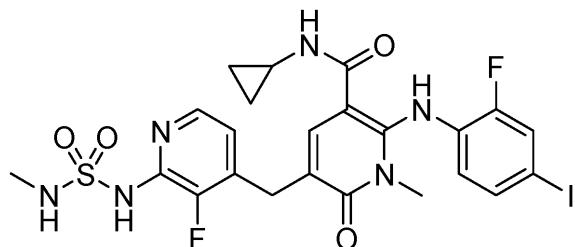
H P L C 保持時間 : 0.97分(分析条件A)

【0355】

化合物J-5 :

N - シクロプロピル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ)ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化243】



化合物a8及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル] - 2 - (2-フルオロ-4-ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩(化合物j2)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

L C M S m/z : 645 [M + H]⁺

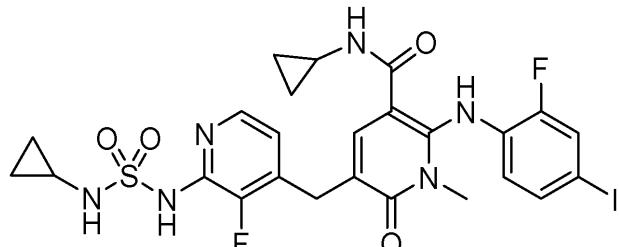
H P L C 保持時間 : 1.40分(分析条件B)

【0356】

化合物J-6 :

N - シクロプロピル - 5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化244】



化合物a8及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル] - 2 - (2-フルオロ-4-ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩(化合物j2)及び対応するアミン

10

20

30

40

50

より表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m / z : 671 [M + H]⁺

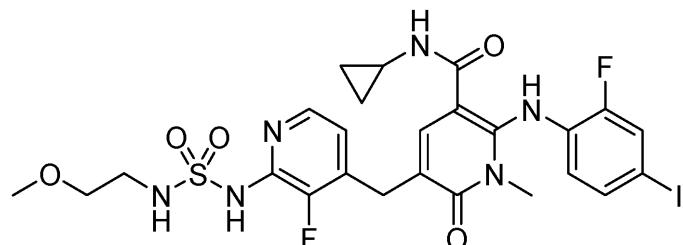
H P L C 保持時間 : 1.47分(分析条件B)

【0357】

化合物 J - 7 :

N - シクロプロピル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化245】



化合物 a 8 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩(化合物 j 2)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m / z : 689 [M + H]⁺

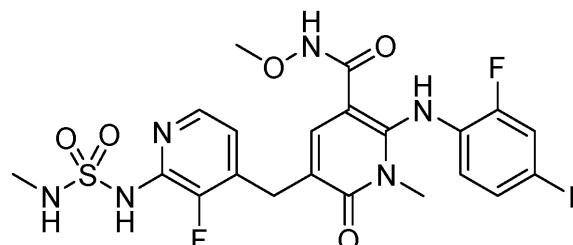
H P L C 保持時間 : 1.43分(分析条件B)

【0358】

化合物 J - 8 :

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシ - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化246】



化合物 a 12 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩(化合物 j 2)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 635 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.29分(分析条件B)

【0359】

化合物 J - 9 :

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシエチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシ - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

10

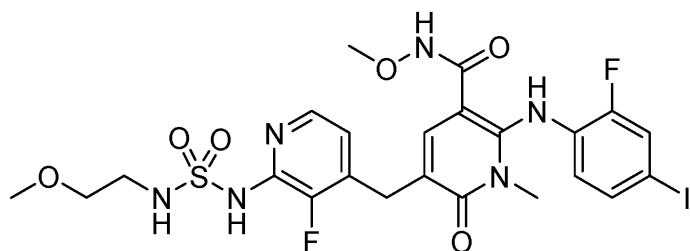
20

30

40

50

【化247】



化合物a12及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル] - 2 - (2-フルオロ-4-ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩（化合物j2）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物A-1の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

LCMS m/z : 679 [M + H]⁺

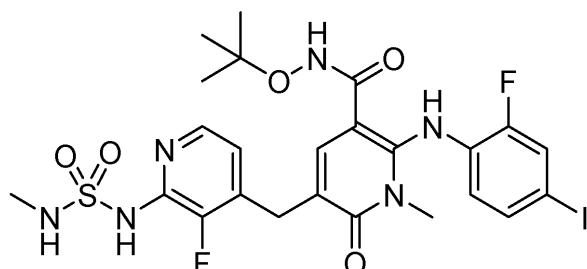
HPLC 保持時間 : 1.31分（分析条件B）

【0360】

化合物J-10 :

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ)ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - N - [(2 - メチルブロパン - 2 - イル) オキシ] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化248】



化合物a12及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル] - 2 - (2-フルオロ-4-ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩（化合物j2）より表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 677 [M + H]⁺

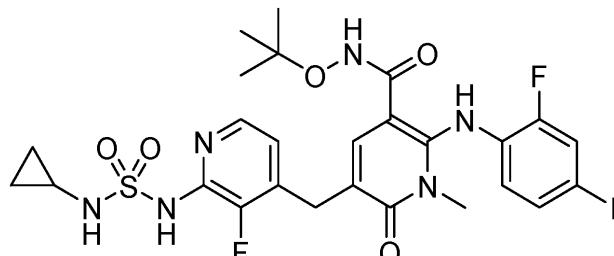
HPLC 保持時間 : 1.46分（分析条件B）

【0361】

化合物J-11 :

5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化249】



化合物a12及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フル

10

20

30

40

50

ルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩(化合物 j 2)より表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m / z : 703 [M + H]⁺

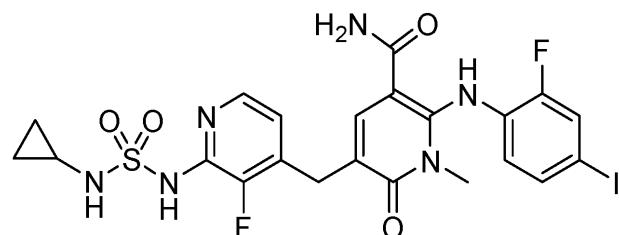
H P L C 保持時間 : 1.52分(分析条件B)

【0362】

化合物 J - 13 :

5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化250】



化合物 a 8 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩(化合物 j 2)より表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m / z : 631 [M + H]⁺

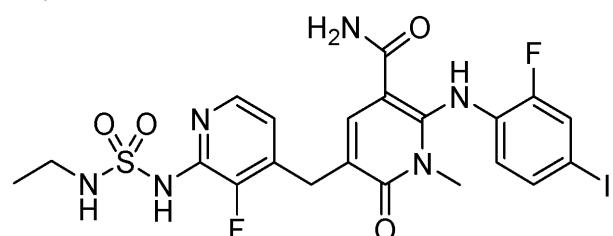
H P L C 保持時間 : 1.37分(分析条件B)

【0363】

化合物 J - 14 :

5 - [[2 - (エチルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化251】



化合物 a 8 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩(化合物 j 2)より表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m / z : 619 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.35分(分析条件B)

【0364】

化合物 J - 15 :

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロブチル) スルファモイルアミノ] ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル -

10

20

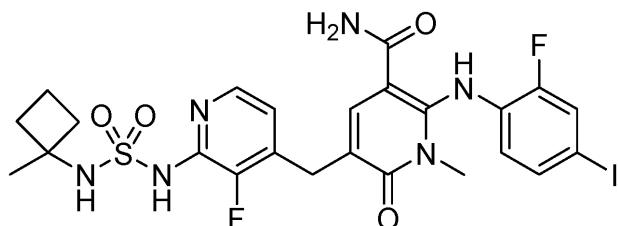
30

40

50

6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 252】



化合物 a 8 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩 (化合物 j 2) より表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m / z : 659 [M + H] ⁺

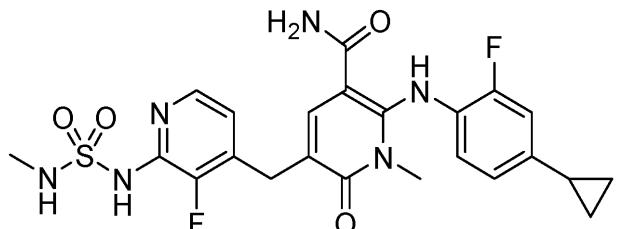
H P L C 保持時間 : 0.77 分 (分析条件 C)

【0365】

化合物 J - 3 :

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 253】



化合物 a 9 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 j 3) より表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 519 [M + H] ⁺

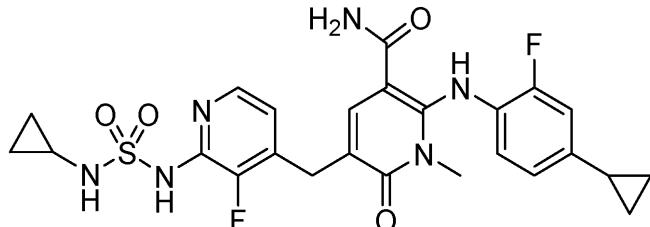
H P L C 保持時間 : 1.31 分 (分析条件 B)

【0366】

化合物 J - 4 :

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 5 - [[2 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 254】



化合物 a 9 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 j 3) より表題化合物を合成

10

20

40

50

した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m / z : 545 [M + H]⁺

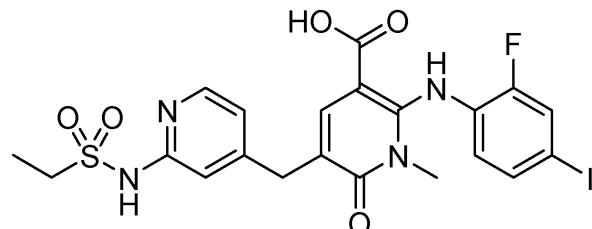
H P L C 保持時間 : 1.37分(分析条件B)

【0367】

化合物 j 12 :

5 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸

【化255】



10

化合物 j 1、化合物 A - 25 及び化合物 a 7 の製造例と同様の条件で、2 - アミノ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピリジンより表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 25 の製造例で用いたメチルスルファモイルクロリドの代わりに対応するスルホニルクロリドを用いた。また、スルホニアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

20

L C M S m / z : 587 [M + H]⁺

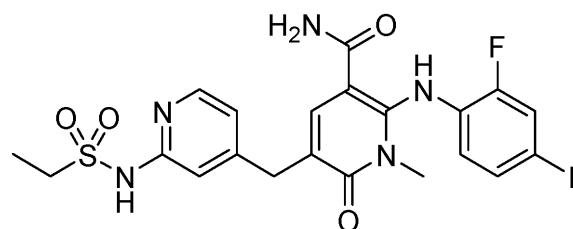
H P L C 保持時間 : 0.64分(分析条件C)

【0368】

化合物 J - 12 :

5 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化256】



30

5 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸(化合物 j 12、10mg、0.017mmol)及び塩化アンモニウム(2.74mg、0.051mmol)のD M F 溶液(85μL)を0℃に冷却し、H A T U (13.0mg、0.034mmol)及びD I P E A (17.9μL、0.102mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(7.2mg、29%)を得た。

40

L C M S m / z : 586 [M + H]⁺

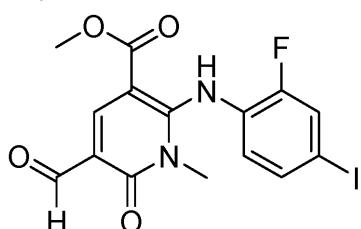
H P L C 保持時間 : 1.24分(分析条件B)

【0369】

化合物 k 1 :

メチル 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - ホルミル - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート

【化 2 5 7】



2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸メチル (132 mg, 0.328 mmol) のアセトニトリル溶液 (2 . 7 mL) に (クロロメチレン) ジメチルイミニウムクロリド (168 mg, 1.31 mmol) 加え、室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、30 分間攪拌した後、固体をろ取して表題化合物 (108 mg, 76 %) を得た。
10

L C M S m/z : 431 [M + H]⁺

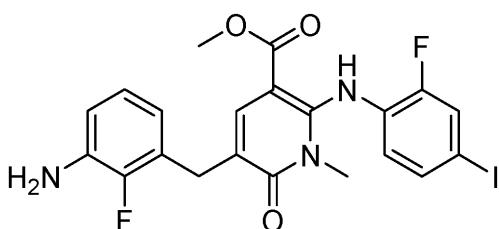
HPLC保持時間： 0.80分（分析条件C）

[0 3 7 0]

化合物 k 4 :

メチル 5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート

【化 2 5 8】



化合物 a 2、化合物 a 5 及び化合物 a 6 の製造例と同様の条件で、メチル 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - ホルミル - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート (化合物 k 1) より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 2 の製造例で用いた 4 - メチルベンゼンスルホニルヒドラジドの代わりに 2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホノヒドラジドを用いた。また、化合物 a 5 の製造例で用いた [2 - [(2 , 4 -ジメトキシフェニル) メチルアミノ] - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] ボロン酸 (化合物 a 4) 及び炭酸カリウムの代わりにそれぞれ [2 - フルオロ - 3 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニルアミノ] フェニル] ボロン酸及び D I P E A を用いた。

L C M S m / z : 5 2 6 [M + H]⁺

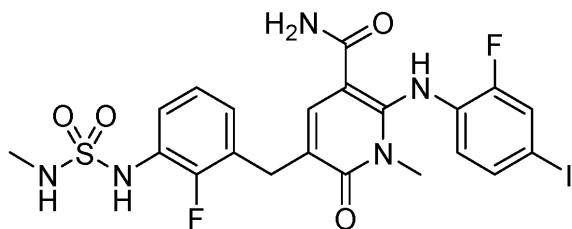
HPLC保持時間： 0.90分（分析条件C）

[0 3 7 1]

化合物 K - 1 :

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メチルスル
ファモイルアミノ) フェニル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボ
キサミド

【化 2 5 9】



化合物 b 2、化合物 a 8 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、メチル 5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリ

ノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート(化合物 k 4)より表題化合物を合成した。

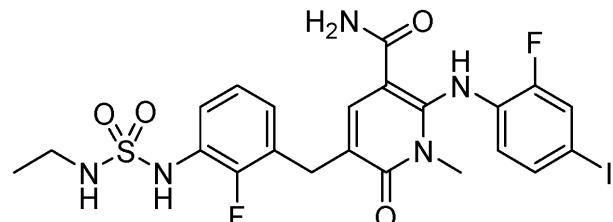
LCMS m/z : 604 [M + H]⁺
HPLC 保持時間 : 1.37分(分析条件B)

【0372】

化合物 K - 2 :

5 - [[3 - (エチルスルファモイルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化260】



化合物 b 2、化合物 a 8 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、メチル 5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート(化合物 k 4)より表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

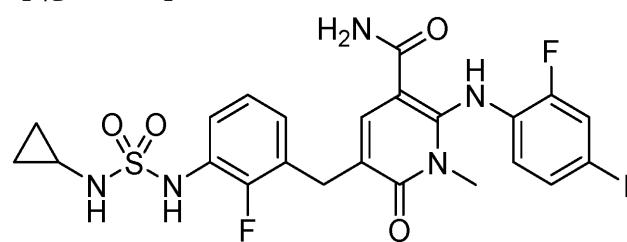
LCMS m/z : 618 [M + H]⁺
HPLC 保持時間 : 1.41分(分析条件B)

【0373】

化合物 K - 3 :

5 - [[3 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化261】



化合物 b 2、化合物 a 8 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、メチル 5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート(化合物 k 4)より表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

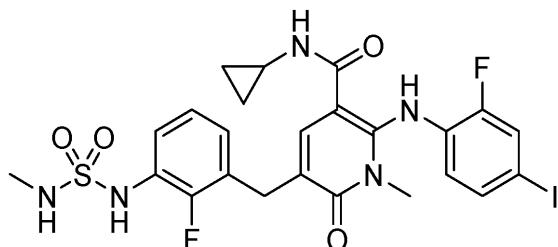
LCMS m/z : 630 [M + H]⁺
HPLC 保持時間 : 1.43分(分析条件B)

【0374】

化合物 K - 4 :

N - シクロプロピル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - (メチルスルファモイルアミノ) フェニル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化262】



化合物 b 2、化合物 a 10 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、メチル 5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート (化合物 k 4) より表題化合物を合成した。 10

LCMS m/z : 644 [M + H]⁺

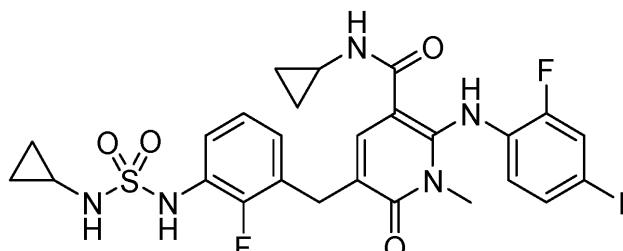
HPLC 保持時間 : 1.48 分 (分析条件 B)

【0375】

化合物 K - 5 :

N - シクロプロピル - 5 - [[3 - (シクロプロピルスルファモイルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化263】



化合物 b 2、化合物 a 10 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、メチル 5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート (化合物 k 4) より表題化合物を合成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。 30

LCMS m/z : 670 [M + H]⁺

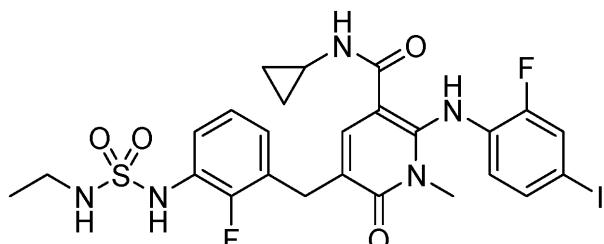
HPLC 保持時間 : 1.53 分 (分析条件 B)

【0376】

化合物 K - 13 :

N - シクロプロピル - 5 - [[3 - (エチルスルファモイルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化264】



化合物 b 2、化合物 a 10 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、メチル 5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート (化合物 k 4) より表 50

題化合物を合成した。但し、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m / z : 658 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.52分(分析条件B)

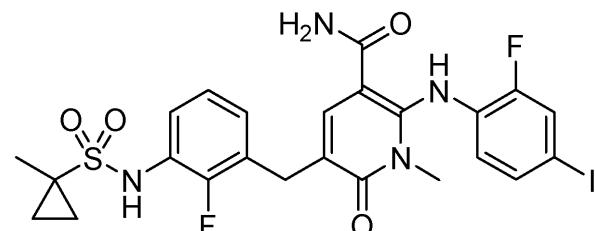
【0377】

化合物 K - 6 :

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - [(1 - メチルシクロプロピル) スルホニルアミノ] フェニル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化265】

10



化合物 A - 25、化合物 b 2 及び化合物 a 8 の製造例と同様の条件で、メチル 5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート(化合物 k 4) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホニアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

20

L C M S m / z : 629 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.48分(分析条件B)

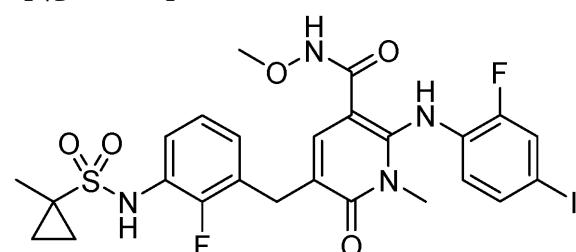
【0378】

化合物 K - 7 :

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - [(1 - メチルシクロプロピル) スルホニルアミノ] フェニル] メチル] - N - メトキシ - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化266】

30



化合物 A - 25、化合物 b 2 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、メチル 5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート(化合物 k 4) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホニアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物 a 12 の製造例で用いた t e r t - プトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

40

L C M S m / z : 659 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.47分(分析条件B)

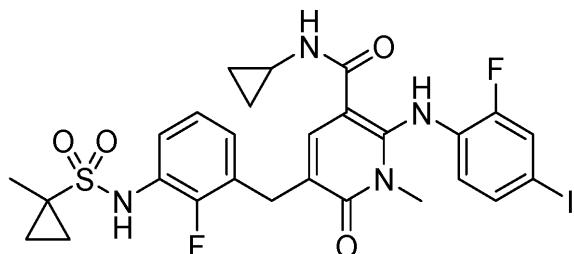
【0379】

化合物 K - 11 :

N - シクロプロピル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[2 - フルオロ - 3 - [(1 - メチルシクロプロピル) スルホニルアミノ] フェニル] メチル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化267】



化合物A-25、化合物b2及び化合物a8の製造例と同様の条件で、メチル[5-[3-アミノ-2-フルオロフェニル]メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート(化合物k4)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物a8の製造例で用いた7MアンモニアMeOH溶液の代わりに対応するアミンを用いた。

LCMS m/z : 669 [M + H]⁺

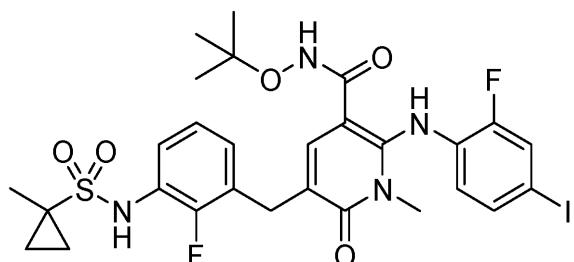
HPLC 保持時間 : 1.59分(分析条件B)

【0380】

化合物K-12 :

2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[2-(フルオロ-3-[[(1-メチルシクロプロピル)スルホニルアミノ]フェニル]メチル]-1-メチル-N-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ]-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

【化268】



化合物A-25、化合物b2及び化合物a12の製造例と同様の条件で、メチル[5-[3-アミノ-2-フルオロフェニル]メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート(化合物k4)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

LCMS m/z : 701 [M + H]⁺

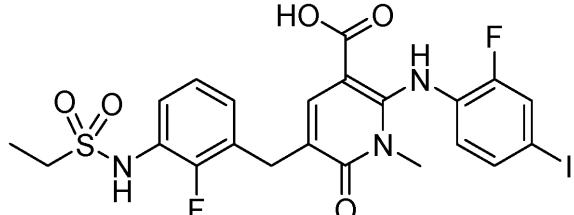
HPLC 保持時間 : 1.62分(分析条件B)

【0381】

化合物k11 :

5-[3-(エチルスルホニルアミノ)-2-フルオロフェニル]メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸

【化269】



化合物A-25及び化合物b2の製造例と同様の条件で、メチル[5-[3-アミノ-2-フルオロフェニル]メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート(化合物k4)及び対応するスルホ

ニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

L C M S m / z : 604 [M + H]⁺
H P L C 保持時間 : 0.77分(分析条件C)

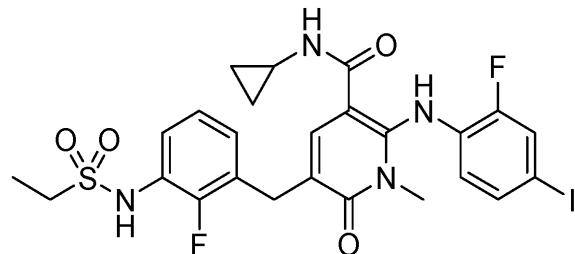
【0382】

化合物K-8 :

N - シクロプロピル - 5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化270】

10



化合物a10の製造例と同様の条件で、5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸(化合物k11)より表題化合物を合成した。

20

L C M S m / z : 643 [M + H]⁺
H P L C 保持時間 : 1.53分(分析条件B)

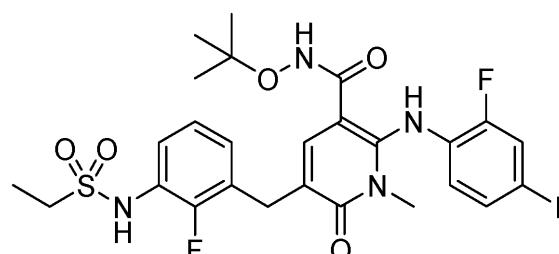
【0383】

化合物K-9 :

5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化271】

30



化合物a12の製造例と同様の条件で、5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸(化合物k11)より表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 675 [M + H]⁺
H P L C 保持時間 : 1.57分(分析条件B)

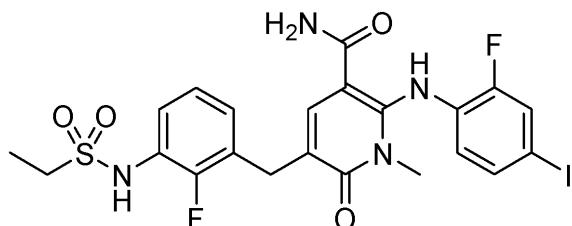
40

【0384】

化合物K-10 :

5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化272】



5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボン酸 (化合物 k 11、22.0 mg、0.036 mmol) の無水 D M F 溶液 (0.264 mL) に H O O B t (8.92 mg、0.055 mmol) 及び E D C · H C l (10.5 mg、0.055 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。次いで、 0 度で 7 M アンモニア MeOH 溶液 (20.8 μL、0.146 mmol) を加え、 1 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1% ギ酸水溶液 / 0.1% ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (15.8 mg、72%) を無色固体として得た。

L C M S m/z : 603 [M + H]⁺

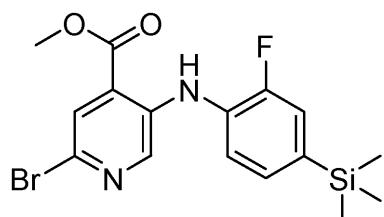
H P L C 保持時間 : 1.42 分 (分析条件 B)

【0385】

化合物 12 :

メチル 2 - プロモ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート

【化273】



化合物 c 5 及び化合物 a 1 の製造例と同様の条件で、 2 - プロモ - 5 - フルオロピリジン - 4 - カルボン酸より表題化合物を得た。但し、化合物 c 5 の製造例で用いた 4 - ヨード - 2 - メチルアニリンの代わりに 2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリンを用いた。

L C M S m/z : 397 [M + H]⁺

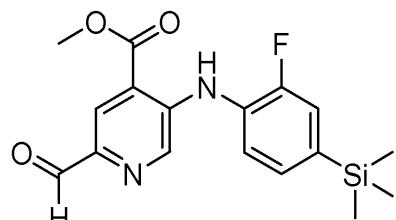
H P L C 保持時間 : 1.17 分 (分析条件 G)

【0386】

化合物 13 a :

メチル 5 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリノ) - 2 - ホルミルピリジン - 4 - カルボキシラート

【化274】



化合物 13 b :

5 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリノ) - 4 - メトキカルボニルピリジン - 2 - カルボン酸

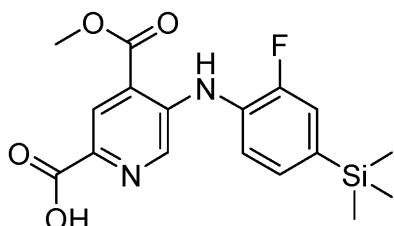
10

20

30

40

【化275】



メチル 2 - ブロモ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート (化合物 12、2 . 5 g、6 . 2 9 m m o l) 、 1 , 1 , 3 - ト 10 リオキソ - 1 , 2 - ベンゾチアゾール - 2 - カルバルデヒド (2 . 6 6 g、6 1 2 . 6 m m o l) 、 X a n t p h o s (7 2 8 m g、1 . 2 6 m m o l) 、 酢酸パラジウム (1 4 1 m g、0 . 6 2 9 m m o l) 及び炭酸ナトリウム (1 . 6 7 g、1 5 . 7 m m o l) の 無水 D M F 懸濁液 (6 3 m L) にトリエチルシラン (2 . 0 1 m L、1 2 . 6 m m o l) の無水 D M F 溶液 (6 3 m L) を加え、室温で 10 分間、次いで 7 5 ℃ で 2 . 5 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (0 . 1 % ギ酸水溶液 / 0 . 1 % ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、化合物 13a (0 . 4 g、1 8 %) 及び化合物 13b (1 . 4 g、6 1 %) を各々黄色固体として得た。

化合物 13a

L C M S m / z : 3 4 7 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 1 . 0 6 分 (分析条件 G)

化合物 13b

L C M S m / z : 3 6 3 [M + H] ⁺

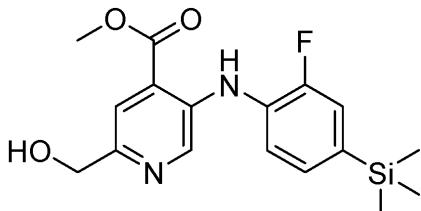
H P L C 保持時間 : 0 . 9 2 分 (分析条件 G)

【0387】

化合物 14 :

メチル 5 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリノ) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシラート

【化276】



メチル 5 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリノ) - 2 - ホルミルピリジン - 4 - カルボキシラート (化合物 13a、5 0 0 m g、1 . 4 4 m m o l) の無水 T H F 溶液 (1 4 m L) に 1 M ボランテトラヒドロフランコンプレックス T H F 溶液 (4 . 3 3 m L、4 . 3 3 m m o l) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0 . 4 9 6 m L、8 . 6 6 m m o l) を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0 . 1 % ギ酸水溶液 / 0 . 1 % ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (3 6 0 m g、7 2 %) を淡黄色固体として得た。

L C M S m / z : 3 4 9 [M + H] ⁺

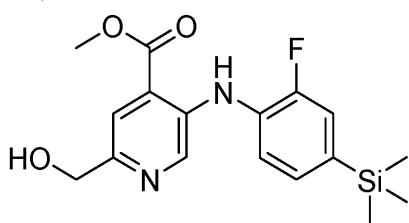
H P L C 保持時間 : 0 . 9 1 分 (分析条件 G)

【0388】

化合物 14 :

メチル 5 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリノ) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシラート

【化277】



5 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリノ) - 4 - メトキシカルボニルピリジン - 2 - カルボン酸 (化合物 13b 、 570 mg 、 1.57 mmol) の無水 THF 溶液 (16 mL) にボランジメチルスルフィドコンプレックス (0.747 mL 、 7.86 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (1.58 mL 、 27.6 mmol) を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1% ギ酸水溶液 / 0.1% ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (350 mg 、 64%) を淡黄色固体として得た。

L C M S m/z : 349 [M + H]⁺

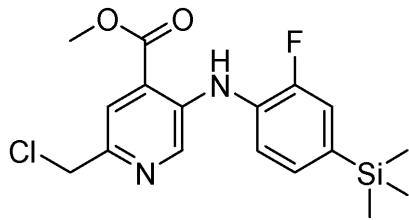
H P L C 保持時間 : 0.91 分 (分析条件 G)

【0389】

化合物 15 :

メチル 2 - (クロロメチル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート

【化278】



メチル 5 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリノ) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - カルボキシラート (化合物 14 、 400 mg 、 1.15 mmol) の DCM 溶液 (12 mL) に塩化チオニル (0.168 mL 、 2.30 mmol) を加え、室温で 50 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物 (400 mg) を得た。

L C M S m/z : 367 [M + H]⁺

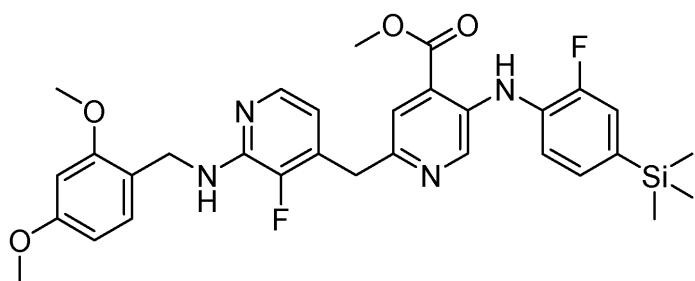
H P L C 保持時間 : 1.11 分 (分析条件 G)

【0390】

化合物 16 :

メチル 2 - [[2 - [(2 , 4 - ジメトキシフェニル) メチルアミノ] - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 5 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート

【化279】



メチル 2 - (クロロメチル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート (化合物 15 、 584 mg 、 1.59 mmol) 、 [

10

20

30

40

50

2 - [(2 , 4 - ジメトキシフェニル) メチルアミノ] - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] ボロン酸 (化合物 a 4 、 731 mg 、 2 . 39 mmol) 、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (184 mg 、 0 . 159 mmol) 及び炭酸カリウム (660 mg 、 4 . 78 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン懸濁液 (17 mL) を 110 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (583 mg 、 62 %) を黄色固体として得た。

LCMS m/z : 593 [M + H] +

HPLC 保持時間 : 1 . 13 分 (分析条件 G)

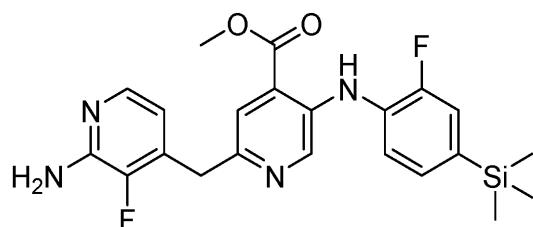
10

【 0391 】

化合物 17 :

メチル 2 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 5 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート

【 化 280 】



20

化合物 a 6 の製造例と同様の条件で、メチル 2 - [[2 - [(2 , 4 - ジメトキシフェニル) メチルアミノ] - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 5 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート (化合物 16) より表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 443 [M + H] +

HPLC 保持時間 : 0 . 83 分 (分析条件 G)

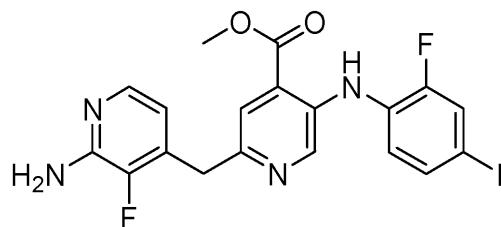
【 0392 】

化合物 18 :

メチル 2 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート

30

【 化 281 】



メチル 2 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 5 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート (化合物 17 、 300 mg 、 0 . 678 mmol) の無水 DCM 溶液 (14 mL) を 0 °C に冷却し、一塩化ヨウ素 (220 mg 、 1 . 36 mmol) を加え、 0 °C で 30 分間、次いで室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (320 mg 、 95 %) を黄色固体として得た。

40

LCMS m/z : 497 [M + H] +

HPLC 保持時間 : 0 . 69 分 (分析条件 G)

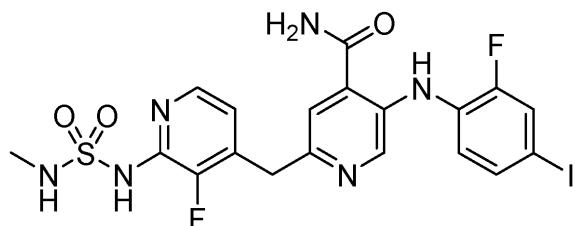
【 0393 】

化合物 L - 1 :

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 2 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ピリジン - 4 - カルボキサミド

50

【化282】



化合物a7、化合物K-10及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、メチル[2-(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ピリジン-4-カルボキシラート(化合物18)より表題化合物を合成した。
10

L C M S m/z : 575 [M + H]⁺

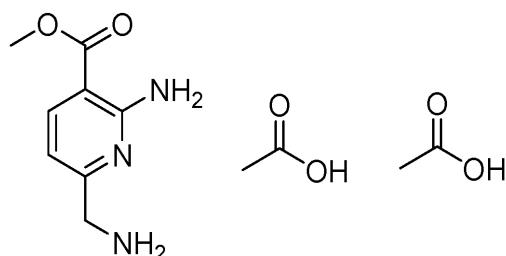
H P L C 保持時間 : 1.36分(分析条件B)

【0394】

化合物m1 :

メチル 2 - アミノ - 6 - (アミノメチル) ピリジン - 3 - カルボキシラート二酢酸塩

【化283】



20

メチル 2 - アミノ - 6 - シアノピリジン - 3 - カルボキシラート(9.14g、51.6mmol)の酢酸(100mL)及びメタノール(100mL)混合溶液にパラジウム担持活性炭粉末触媒(10%パラジウム)(933mg、0.877mmol)を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物(15.3g)を得た。

L C M S m/z : 182 [M + H]⁺

30

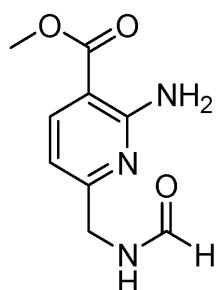
H P L C 保持時間 : 0.26分(分析条件G)

【0395】

化合物m2 :

メチル 2 - アミノ - 6 - (ホルムアミドメチル) ピリジン - 3 - カルボキシラート

【化284】



40

メチル 2 - アミノ - 6 - (アミノメチル) ピリジン - 3 - カルボキシラート二酢酸塩(化合物m1、14.7g、48.8mmol)のギ酸溶液(230mL)に無水酢酸(115mL、1.22mol)を30分かけて加え、70℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(8.16g、80%)を黄色固体として得た。
50

L C M S m / z : 210 [M + H]⁺

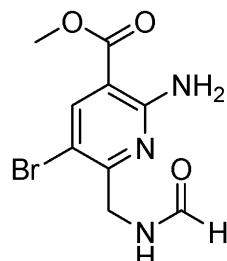
H P L C 保持時間 : 0.29分(分析条件G)

【0396】

化合物m3:

メチル 2 - アミノ - 5 - プロモ - 6 - (ホルムアミドメチル) ピリジン - 3 - カルボキシラート

【化285】



10

メチル 2 - アミノ - 6 - (ホルムアミドメチル) ピリジン - 3 - カルボキシラート(化合物m2、9.25g、44.2mmol)の無水アセトニトリル溶液(400mL)にN - プロモスクシンイミド(7.87g、44.2mmol)を数回に分けて加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加えた。得られた固体を水で洗浄して、表題化合物(12.0g、94%)を黄色固体として得た。

L C M S m / z : 288 [M + H]⁺

20

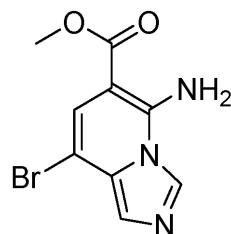
H P L C 保持時間 : 0.52分(分析条件G)

【0397】

化合物m4:

メチル 5 - アミノ - 8 - プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン - 6 - カルボキシラート

【化286】



30

メチル 2 - アミノ - 5 - プロモ - 6 - (ホルムアミドメチル) ピリジン - 3 - カルボキシラート(化合物m3、12.0g、41.7mmol)の無水トルエン懸濁液(200mL)に塩化ホスホリル(17.5mL、187mmol)を加え、95℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加えた。得られた固体を水で洗浄し、DCMに溶解させ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮して、表題化合物(10.5g、93%)を淡褐色固体として得た。

40

L C M S m / z : 270 [M + H]⁺

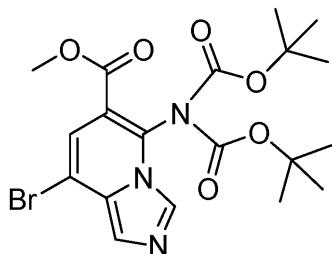
H P L C 保持時間 : 0.65分(分析条件G)

【0398】

化合物m5:

メチル 5 - [ビス [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] アミノ] - 8 - プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン - 6 - カルボキシラート

【化287】



メチル 5 - アミノ - 8 - プロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシラート (化合物 m 4 、 1 . 5 8 g 、 5 . 8 5 mmol) 及び二炭酸ジ - t e r t - プチル (3 . 1 9 g 、 1 4 . 6 mmol) の無水 D C M 溶液 (5 0 mL) に 4 - ジメチルアミノピリジン (1 4 3 mg 、 1 . 1 7 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (2 . 5 g 、 9 1 %) を黄色固体として得た。

L C M S m / z : 4 7 0 [M + H] ⁺

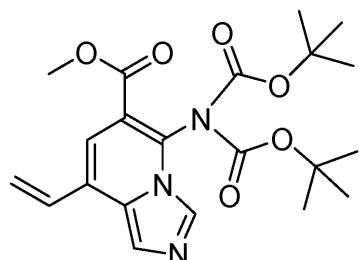
H P L C 保持時間 : 0 . 9 5 分 (分析条件 G)

【0399】

化合物 m 6 :

メチル 5 - [ビス [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] アミノ] - 8 - エテニルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシラート

【化288】



メチル 5 - [ビス [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] アミノ] - 8 - プロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシラート (化合物 m 5 、 2 . 5 g 、 5 . 3 2 mmol) 、カリウムビニルトリフルオロボラート (1 . 0 7 g 、 7 . 9 7 mmol) 、テトラキストリフェニルホスфинパラジウム (6 1 4 mg 、 0 . 5 3 2 mmol) 及び炭酸セシウム (5 . 2 0 g 、 1 6 . 0 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (4 0 mL) 及び水 (1 0 mL) 混合懸濁液を 1 0 0 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (1 . 6 8 g 、 7 6 %) を黄色固体として得た。

L C M S m / z : 4 1 8 [M + H] ⁺

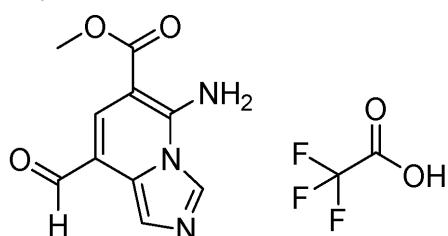
H P L C 保持時間 : 0 . 8 9 分 (分析条件 G)

【0400】

化合物 m 8 :

メチル 5 - アミノ - 8 - ホルミルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシラートトリフルオロ酢酸塩

【化289】



化合物c6及び化合物a6の製造例と同様の条件で、メチル5-[ビス[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]-8-エテニルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシラート(化合物m6)より表題化合物を合成した。 10

L C M S m/z : 220 [M + H]⁺

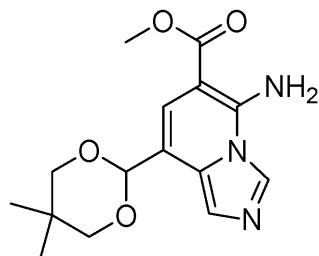
H P L C 保持時間 : 0.48分(分析条件G)

【0401】

化合物m9 :

メチル5-アミノ-8-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシラート

【化290】



メチル5-アミノ-8-ホルミルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシラートトリフルオロ酢酸塩(化合物m8、475mg、1.43mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(54.2mg、0.285mmol)及び2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール(742mg、7.13mmol)のトルエン懸濁液(30mL)を110℃で終夜攪拌した。反応混合物にD I P E A(1mL)を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(340mg、78%)を赤色固体として得た。 30

L C M S m/z : 306 [M + H]⁺

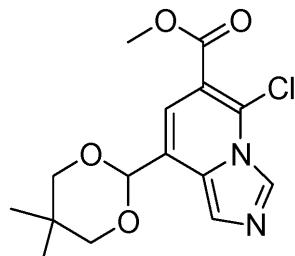
H P L C 保持時間 : 0.66分(分析条件G)

【0402】

化合物m10 :

メチル5-クロロ-8-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシラート

【化291】



メチル5-アミノ-8-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシラート(化合物m9、340mg、1.11mmol)のアセトニトリル懸濁液(15mL)を0℃に冷却し、塩化銅(I)(165mg、1.67mmol)及び塩化銅(II)(225mg、1.67mmol)を加 50

えた。次いで、亜硝酸 tert - ブチル (172 mg、1.67 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (237 mg、66 %) を赤色固体として得た。

LCMS m/z : 325 [M + H]⁺

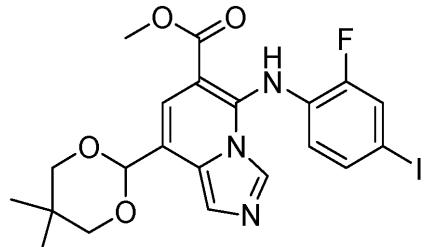
HPLC 保持時間 : 0.77 分 (分析条件 G)

【0403】

化合物 m11 :

メチル 8 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシラート

【化292】



メチル 5 - クロロ - 8 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシラート (化合物 m10、237 mg、0.730 mmol) 、炭酸セシウム (713 mg、2.19 mmol) 及び 2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリン (346 mg、1.46 mmol) の DMA 懸濁液 (4 mL) を 50

で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (210 mg、55 %) を黄色固体として得た。

LCMS m/z : 526 [M + H]⁺

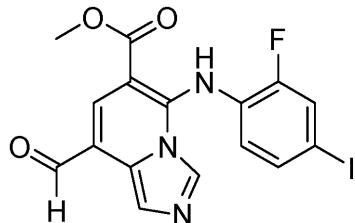
HPLC 保持時間 : 1.02 分 (分析条件 G)

【0404】

化合物 m12 :

メチル 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 8 - ホルミルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシラート

【化293】



メチル 8 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシラート (化合物 m11、210 mg、0.400 mmol) の水 (2 mL) 及び TFA (2 mL) 混合懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1 % ギ酸水溶液 / 0.1 % ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (168 mg、96 %) を黄色固体として得た。

LCMS m/z : 440 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.84 分 (分析条件 G)

【0405】

化合物 m15 :

メチル 8 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシラ-

10

20

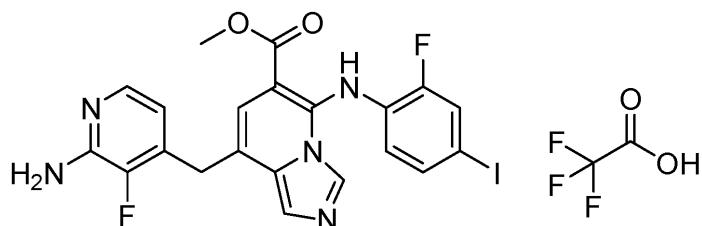
30

40

50

トトリフルオロ酢酸塩

【化294】



化合物a2、化合物a5及び化合物a6の製造例と同様の条件で、メチル5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-8-ホルミルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシラート(化合物m12)より表題化合物を合成した。但し、化合物a2の製造例で用いたEtOHの代わりにMeOHを用いた。

LCMS m/z : 536 [M + H]⁺

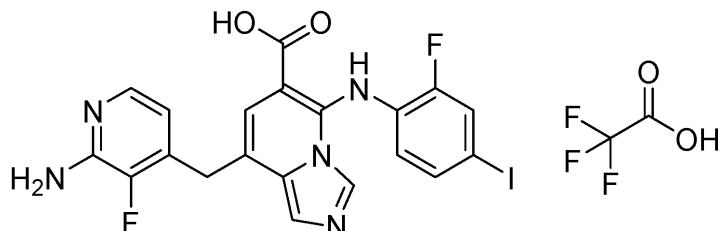
HPLC保持時間 : 0.54分(分析条件F)

【0406】

化合物m16 :

8-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩

【化295】



メチル8-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシラートトリフルオロ酢酸塩(化合物m15、60mg、0.092mmol)及び水酸化リチウム-水和物(78mg、1.85mmol)のTHF(3mL)及び水(2mL)混合懸濁液を50℃で終夜攪拌した。反応混合物を、ギ酸を加えて酸性にした後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(0.1%TFA水溶液/0.1%TFAアセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(42mg、72%)を黄色固体として得た。

LCMS m/z : 522 [M + H]⁺

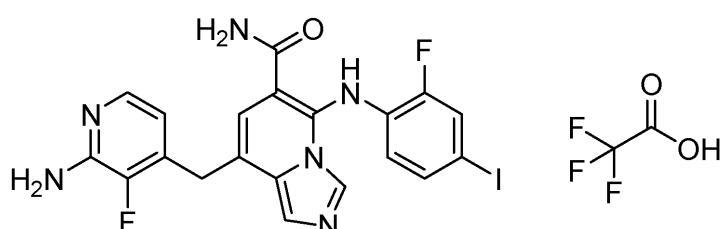
HPLC保持時間 : 0.45分(分析条件F)

【0407】

化合物m17 :

8-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

【化296】



8-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-5-(2-フルオ

10

20

30

40

50

ロ - 4 - ヨードアニリノ) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (化合物 m 1 6、4 2 mg、0 . 0 6 6 mmol) の DMF 溶液 (1 . 6 mL) を 0 ℃ に冷却し、HATU (3 9 0 mg、1 . 0 3 mmol)、塩化アンモニウム (6 7 . 2 mg、1 . 2 6 mmol) 及び DIPEA (0 . 2 5 3 mL、1 . 4 5 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0 . 1 % TFA 水溶液 / 0 . 1 % TFA アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (2 5 mg、6 0 %) を黄色固体として得た。

LCMS m/z : 521 [M + H]⁺

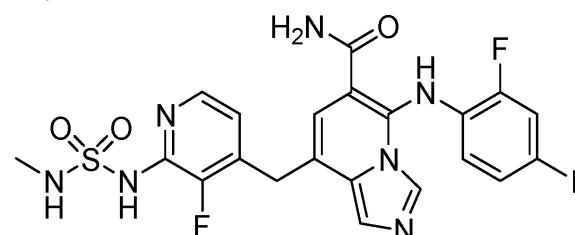
HPLC 保持時間 : 0 . 4 1 分 (分析条件 F)

【0408】

化合物 M - 1 :

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 8 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド

【化297】



化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、8 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (化合物 m 1 7) より表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 614 [M + H]⁺

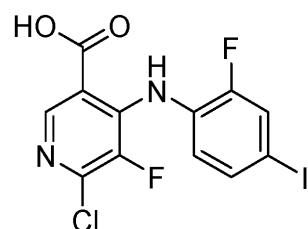
HPLC 保持時間 : 1 . 1 8 分 (分析条件 B)

【0409】

化合物 n 1 :

6 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ピリジン - 3 - カルボン酸

【化298】



2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリン (2 . 2 6 g、9 . 5 2 mmol) の無水 THF 溶液 (8 mL) を - 7 8 ℃ に冷却し、2 M LDA THF / ヘプタン / エチルベンゼン溶液 (7 . 1 4 mL、1 4 . 3 mmol) を加え、3 0 分間攪拌した。次いで、4 , 6 - ジクロロ - 5 - フルオロピリジン - 3 - カルボン酸 (1 . 0 0 g、4 . 7 6 mmol) の無水 THF 溶液 (8 mL) を加え、- 7 8 ℃ で 3 0 分間攪拌した。その後、反応混合物に水及び 6 M 塩酸を加えて pH を 1 から 2 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣から再結晶 (DCM) を行って、表題化合物 (8 5 0 mg、4 4 %) を淡褐色固体として得た。

LCMS m/z : 411 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 0 . 8 5 分 (分析条件 G)

【0410】

10

20

30

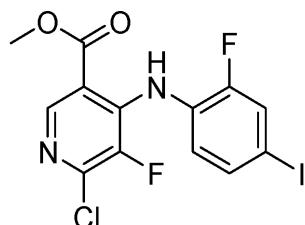
40

50

化合物 n 2 :

メチル 6 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ピリジン - 3 - カルボキシラート

【化 299】



10

化合物 a 1 の製造例と同様の条件で、6 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ピリジン - 3 - カルボン酸（化合物 n 1）より表題化合物を合成した。

L C M S m / z : 425 [M + H]⁺

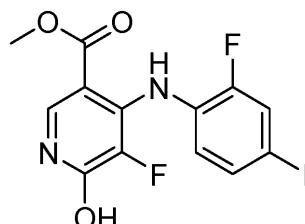
H P L C 保持時間 : 1.04 分（分析条件 G）

【0411】

化合物 n 3 :

メチル 5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 6 - ヒドロキシピリジン - 3 - カルボキシラート

【化 300】



20

メチル 6 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ピリジン - 3 - カルボキシラート（化合物 n 2、350 mg、0.824 mmol）の DMSO 溶液（2.75 mL）に炭酸カリウム（570 mg、4.12 mmol）及び N - ヒドロキシアセトアミド（186 mg、2.47 mmol）を加え、100 度で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、得られた固体を水及び DCM で洗浄して、表題化合物（281 mg、84%）を淡褐色固体として得た。

L C M S m / z : 407 [M + H]⁺

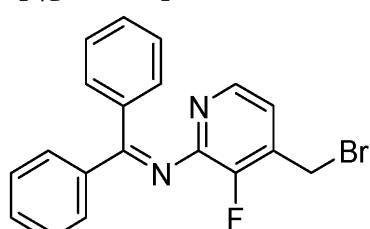
H P L C 保持時間 : 0.72 分（分析条件 G）

【0412】

化合物 n 4 :

N - [4 - (プロモメチル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 1 , 1 - ジフェニルメタンイミン

【化 301】



40

[2 - (ベンズヒドリリデンアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メタノール（2.30 g、7.51 mmol）の無水 DCM 溶液（37.5 mL）に D I P E A（3.93 mL、22.5 mmol）及びメタンスルホン酸無水物（2.07 g、11.3 mmol）を加え、室温で 30 分間攪拌した。次いで、臭化リチウム（3.26 g、37.50

5 mmol) の無水 THF 溶液 (0.5 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (990 mg, 34%) を黄色半固体として得た。

LCMS m/z : 369 [M + H]⁺

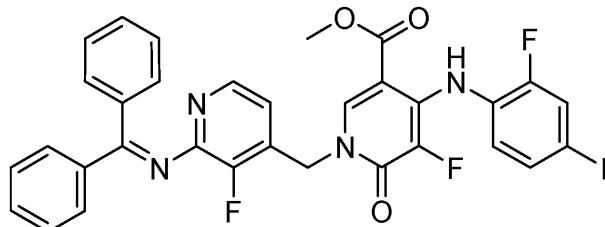
HPLC 保持時間 : 0.94 分 (分析条件 G)

【0413】

化合物 n 5 :

メチル 1 - [[2 - (ベンズヒドリリデンアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート

【化302】



メチル 5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 6 - ヒドロキシピリジン - 3 - カルボキシラート (化合物 n 3, 30 mg, 0.074 mmol) の無水 DMF 溶液 (0.739 mL) に水素化リチウム (1.85 mg, 0.222 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。次いで、N - [4 - (ブロモメチル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 1 , 1 - ジフェニルメタンイミン (化合物 n 4, 82 mg, 0.222 mmol) の無水 THF 溶液 (0.5 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、水素化リチウム (1 mg, 0.126 mmol) と化合物 n 4 (25 mg, 0.068 mmol) の無水 THF 溶液 (0.5 mL) とをさらに加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し、酢酸 (21.1 μL) 及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (19 mg, 37%) を無色固体として得た。

LCMS m/z : 695 [M + H]⁺

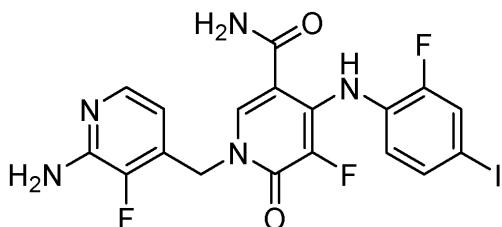
HPLC 保持時間 : 1.05 分 (分析条件 G)

【0414】

化合物 n 8 :

1 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化303】



化合物 a 6、化合物 a 7 及び化合物 K - 10 の製造例と同様の条件で、メチル 1 - [2 - (ベンズヒドリリデンアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート (化合物 n 5) より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 6 の製造例と同様の条件で反応を行う最初の工程では 4 M 塩酸を添加した。

LCMS m/z : 516 [M + H]⁺

10

20

30

40

50

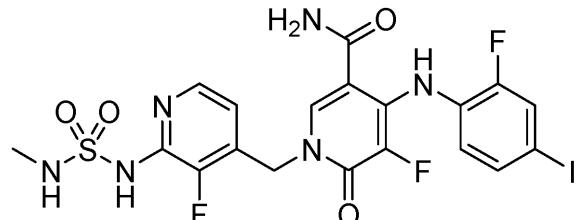
HPLC 保持時間： 0.52分（分析条件C）

【0415】

化合物N-1：

5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化304】



10

化合物A-1の製造例と同様の条件で、1 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド（化合物n 8）より表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 609 [M + H]⁺

HPLC 保持時間： 0.94分（分析条件A）

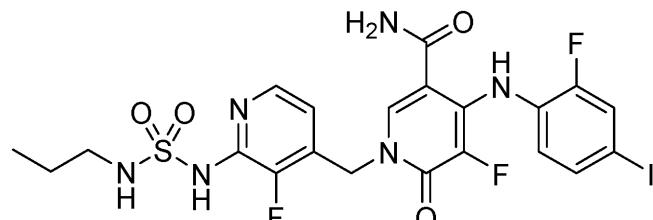
【0416】

化合物N-2：

5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (プロピルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

20

【化305】



30

化合物A-1の製造例と同様の条件で、1 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド（化合物n 8）及び対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルより表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 637 [M + H]⁺

HPLC 保持時間： 1.04分（分析条件A）

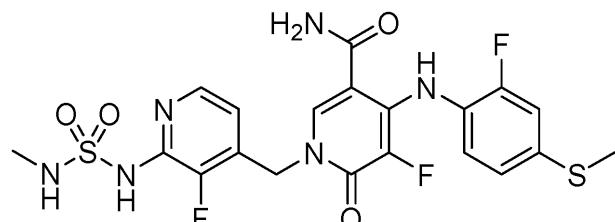
【0417】

化合物N-3：

5 - フルオロ - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メチルスルファニルアニリノ) - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化306】



化合物a 16 及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、1 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 5 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード

50

アニリノ) - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド(化合物 n 8)より表題化合物を合成した。

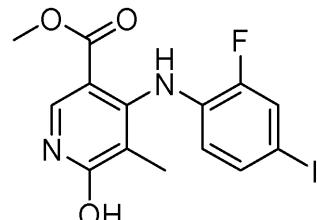
L C M S m / z : 529 [M + H]⁺
H P L C 保持時間 : 0.88分(分析条件A)

【0418】

化合物 p 3 :

メチル 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - カルボキシラート

【化307】



10

化合物 c 5、化合物 a 1 及び化合物 n 3 の製造例と同様の条件で、4, 6 - ジクロロ - 5 - メチルピリジン - 3 - カルボン酸より表題化合物を合成した。但し、化合物 c 5 の製造例で用いた4 - ヨード - 2 - メチルアニリンの代わりに2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリンを用いた。

L C M S m / z : 403 [M + H]⁺
H P L C 保持時間 : 0.76分(分析条件G)

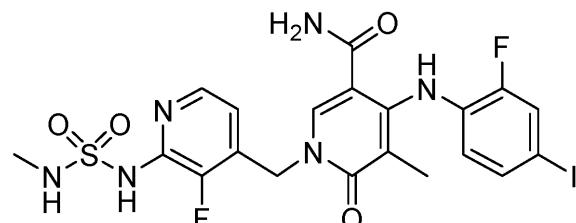
20

【0419】

化合物 P - 1 :

4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ)ピリジン - 4 - イル]メチル] - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化308】



30

化合物 n 4、化合物 b 2、化合物 m 17、化合物 a 6 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、メチル 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - カルボキシラート(化合物 p 3)より表題化合物を合成した。但し、化合物 b 2 の製造例で用いた水酸化リチウム水和物の代わりに2M水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 a 6 の製造例で用いたトリフルオロ酢酸の代わりに4M塩化水素1, 4 - ジオキサン溶液を用いた。

L C M S m / z : 605 [M + H]⁺
H P L C 保持時間 : 0.66分(分析条件C)

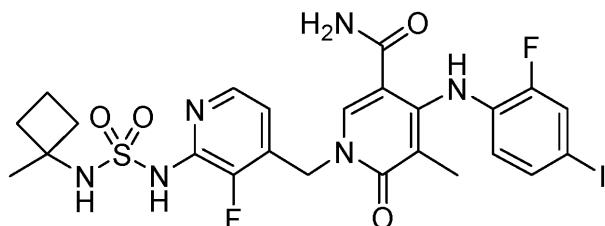
40

【0420】

化合物 P - 3 :

4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - [(1 - メチルシクロブチル)スルファモイルアミノ]ピリジン - 4 - イル]メチル] - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化309】



化合物n 4、化合物b 2、化合物m 17、化合物a 6 及び化合物A - 1 の製造例と同様の条件で、メチル 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - カルボキシラート (化合物 p 3) より表題化合物を合成した。但し、化合物 b 2 の製造例で用いた水酸化リチウム - 水和物の代わりに 2 M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 a 6 の製造例で用いたトリフルオロ酢酸の代わりに 4 M 塩化水素 1 , 4 - ジオキサン溶液を、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

L C M S m / z : 659 [M + H] ⁺

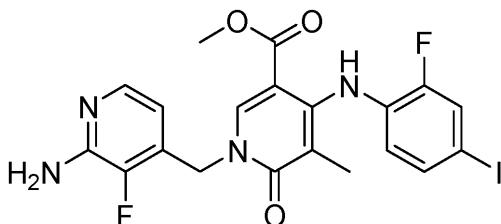
H P L C 保持時間 : 0 . 76 分 (分析条件 C)

【0421】

化合物 p 9 :

メチル 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - カルボキシラート

【化310】



化合物n 4 及び化合物 a 6 の製造例と同様の条件で、メチル 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - カルボキシラート (化合物 p 3) より表題化合物を合成した。但し、化合物n 4 の製造例で用いたN - [4 - (プロモメチル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 1 , 1 - ジフェニルメタンイミンの代わりにジ t e r t - ブチル 2 - [4 - (プロモメチル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] イミノプロパンジオエートを、化合物 a 6 の製造例で用いたトリフルオロ酢酸の代わりに 4 M 塩化水素 1 , 4 - ジオキサン溶液を用いた。

L C M S m / z : 527 [M + H] ⁺

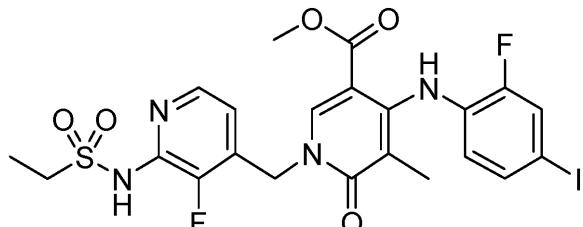
H P L C 保持時間 : 0 . 72 分 (分析条件 G)

【0422】

化合物 p 10 :

メチル 1 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート

【化311】



化合物 A - 25 の製造例と同様の条件で、メチル 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードア

ニリノ) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - カルボキシラート(化合物 p 9)及びエチルスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、ピリジンの代わりにD I P E Aを、無水DMAの代わりに無水DCMを用いた。

LCMS m/z : 619 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.87分(分析条件G)

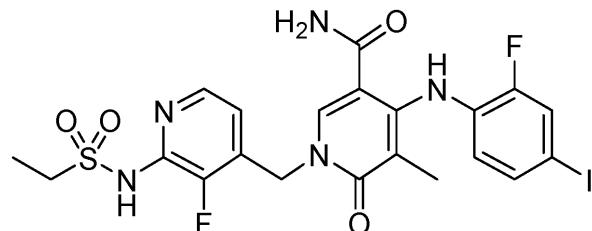
【0423】

化合物P-2 :

1 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

10

【化312】



化合物b2及び化合物K-10の製造例と同様の条件で、メチル 1 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート(化合物 p 10)より表題化合物を合成した。但し、化合物b2の製造例で用いた水酸化リチウムー水和物の代わりに1M水酸化ナトリウム水溶液を用いた。

20

LCMS m/z : 604 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.67分(分析条件C)

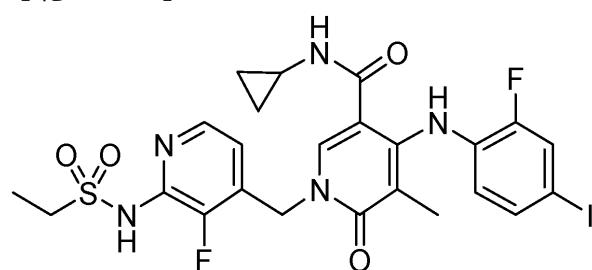
【0424】

化合物P-4 :

N - シクロプロピル - 1 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化313】



化合物b2及び化合物K-10の製造例と同様の条件で、メチル 1 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート(化合物 p 10)より表題化合物を合成した。但し、化合物b2の製造例で用いた水酸化リチウムー水和物の代わりに1M水酸化ナトリウム水溶液、化合物K-10の製造例で用いた7MアンモニアMeOH溶液の代わりに対応するアミンを用いた。

40

LCMS m/z : 644 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.74分(分析条件C)

【0425】

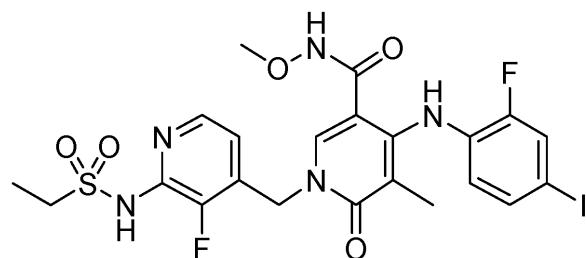
化合物P-5 :

1 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - メトキシ - 5 - メチル - 6 - オキソ

50

ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 1 4】



化合物 b 2 及び化合物 K - 1 0 の製造例と同様の条件で、メチル 1 - [[2 - (エチルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート (化合物 p 1 0) より表題化合物を合成した。但し、化合物 b 2 の製造例で用いた水酸化リチウム - 水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 K - 1 0 の製造例で用いた 7 M アンモニア MeOH 溶液の代わりに対応するアミンを用いた。

LCMS m/z : 634 [M + H]⁺

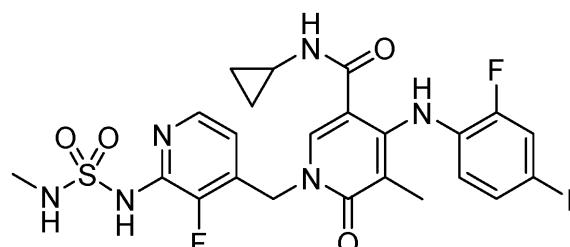
HPLC 保持時間 : 0.67 分 (分析条件 C)

【0426】

化合物 P - 6 :

N - シクロプロピル - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 1 5】



化合物 b 2 、化合物 a 1 2 及び化合物 A - 2 5 の製造例と同様の条件で、メチル 1 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート (化合物 p 9) より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 1 2 の製造例で用いた t e r t - プトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

LCMS m/z : 645 [M + H]⁺

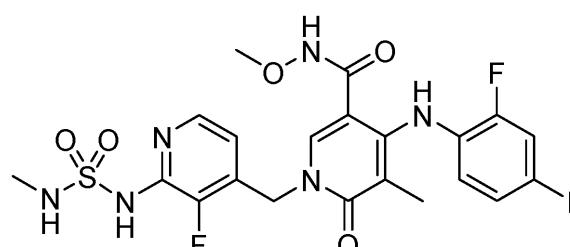
HPLC 保持時間 : 0.73 分 (分析条件 C)

【0427】

化合物 P - 7 :

4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 1 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N - メトキシ - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 1 6】



10

20

30

40

50

化合物 b 2 、化合物 a 1 2 及び化合物 A - 2 5 の製造例と同様の条件で、メチル [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキシラート (化合物 p 9) より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 1 2 の製造例で用いた t e r t - プトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

L C M S m / z : 635 [M + H] ⁺

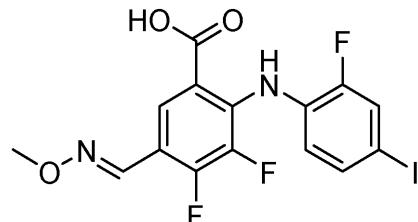
H P L C 保持時間 : 0.65 分 (分析条件 C)

【 0 4 2 8 】

化合物 a a 0 1 :

3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [(E) - メトキシイミノメチル] 安息香酸

【 化 3 1 7 】



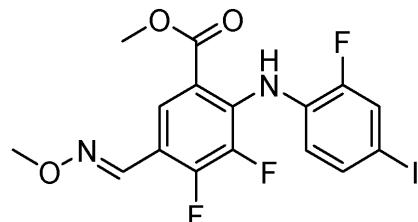
3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) - 5 - ホルミル安息香酸 (20.0 g, 47.5 mmol) をトルエン (200 mL) に懸濁させ、メチルヒドキシリルアミン塩酸塩 (4.73 g, 56.6 mmol) 及びトリエチルアミン (5.75 g, 56.8 mmol) を加え、100 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物に水 (200 mL) を加え、1M 塩酸で pH 5 に調整し、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮して、表題化合物 (20 g, 94 %) を緑色固体として得た。

【 0 4 2 9 】

化合物 a a 0 2 :

メチル 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [(E) - メトキシイミノメチル] ベンゾエート

【 化 3 1 8 】



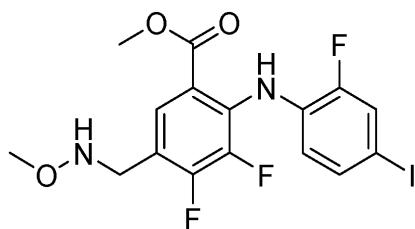
3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [(E) - メトキシイミノメチル] 安息香酸 (化合物 a a 0 1, 6.00 g, 13.3 mmol) の T H F (100 mL) 及び M e O H (50 mL) 混合懸濁液を 0 °C に冷却し、2M ジアゾメチルトリメチルシランヘキサン溶液 (10 mL, 20 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮して、表題化合物 (5.10 g, 82 %) を灰白色固体として得た。

【 0 4 3 0 】

化合物 a a 0 3 :

メチル 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [(メトキシアミノ) メチル] ベンゾエート

【化319】



メチル 3,4 -ジフルオロ -2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [(E) - メトキシイミノメチル] ベンゾエート (化合物 aa02 、 5.00 g 、 10.8 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液を 0 に冷却し、ジクロロ酢酸 (11.0 g 、 86.2 mmol) 及びボラン - ピリジン錯体 (7.93 g 、 86.2 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル) で精製して、表題化合物 (3.00 g 、 60 %) を白色固体として得た。

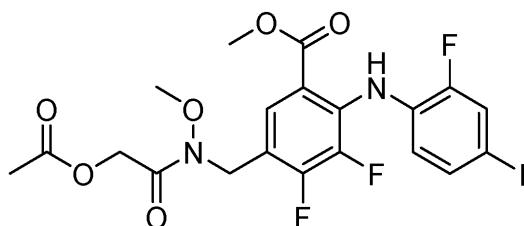
【0431】

化合物 aa04 :

メチル 5 - [[(2 - アセチルオキシアセチル) - メトキシアミノ] メチル] - 3 , 4 -ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンゾエート

20

【化320】



メチル 3,4 -ジフルオロ -2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [(メトキシアミノ) メチル] ベンゾエート (化合物 aa03 、 3.00 g 、 6.44 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (975 mg 、 9.65 mmol) を加えた。さらに -10 で 2 - クロロ -2 - (ヒドロキシメチル) 酢酸エチル (923 mg 、 6.76 mmol) を滴下し、同温度で 20 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、ろ液を減圧濃縮して、表題化合物 (1.1 g 、 70 %) を白色固体として得た。

30

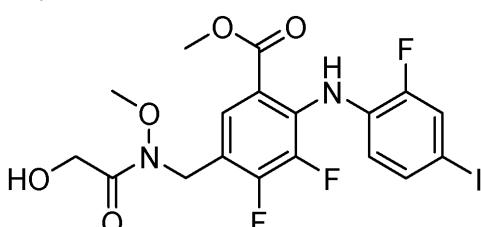
【0432】

化合物 aa05 :

メチル 3 , 4 -ジフルオロ -2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[(2 - ヒドロキシアセチル) - メトキシアミノ] メチル] ベンゾエート

【化321】

40



メチル 5 - [[(2 - アセチルオキシアセチル) - メトキシアミノ] メチル] - 3 , 4 -ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンゾエート (化合物 aa04 、 2.20 g 、 3.89 mmol) をメタノール (100 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (536 mg 、 3.88 mmol) を 0 で加え、同温度で 20 分間攪拌した。反

50

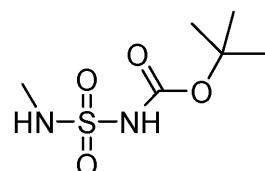
応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮して、表題化合物(1.80g、88%)を白色固体として得た。

【0433】

化合物aa06:

tert-ブチル N-(メチルスルファモイル)カルバメート

【化322】



10

2-メチル-プロパン-2-オール(4.3g、58.1mmol)をジクロロメタン(100mL)に溶解させ、-5でイソシアニ酸クロロスルホニル(8.15g、58.5mmol)を加え、同温度で30分間攪拌した。さらに、トリエチルアミン(17.4g、172mmol)及び2Mメチルアミンジクロロメタン溶液(30mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を1M塩酸及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、ろ液を減圧濃縮して、表題化合物(4.0g、33%)を白色固体として得た。

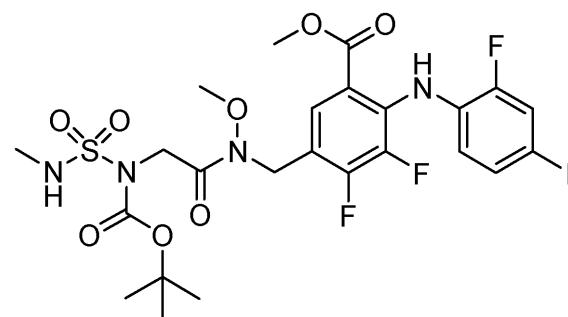
【0434】

20

化合物aa07:

メチル 3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[メトキシ-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-(メチルスルファモイル)アミノ]アセチル]アミノ]メチル]ベンゾエート

【化323】



30

メチル 3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[
(2-ヒドロキシアセチル)-メトキシアミノ]メチル]ベンゾエート(化合物aa05
、1.80g、3.43mmol)を無水THF(50mL)に溶解させ、トリフェニル
ホスフィン(1.35g、5.15mmol)及びtert-ブチル N-(メチルスル
ファモイル)カルバメート(化合物aa06、865mg、4.11mmol)を加えた。
さらに0でアゾジカルボン酸ジイソプロピル(1.04g、5.15mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル)で精製して、表題化合物(1.50g、61%)を白色固体として得た。

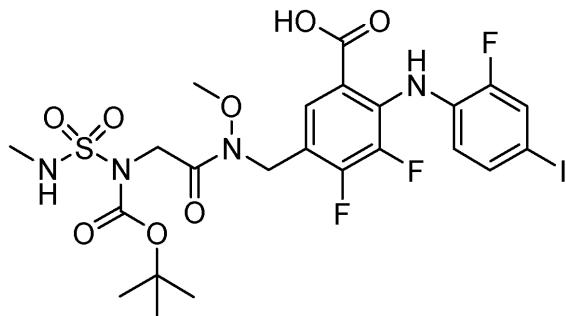
40

【0435】

化合物aa08:

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[メトキシ-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-(メチルスルファモイル)アミノ]アセチル]アミノ]メチル]安息香酸

【化324】



10

メチル 3,4 -ジフルオロ -2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[メトキシ - [2 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル - (メチルスルファモイル) アミノ] アセチル] アミノ] メチル] ベンゾエート (化合物 a a 07、 1 . 50 g、 2 . 09 mmol) の THF (50 mL) 溶液を 0 °C に冷却し、 1 M 水酸化リチウム水溶液 (20 . 9 mL、 20 . 9 mmol) を加え、 室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に 1 M 塩酸を加えて pH 4 に調整し、 酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄し、 無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、 減圧濃縮し、 得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0 . 5 % トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液 / 0 . 5 % トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液) で精製して、 表題化合物 (0 . 80 g、 54 %) を白色固体として得た。

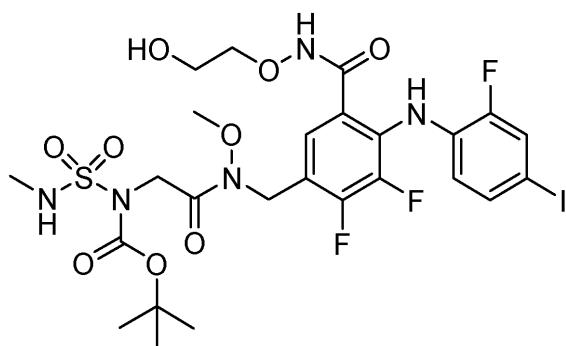
20

【0436】

化合物 a a 09 :

t e r t - ブチル N - [2 - [[2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシカルバモイル) フェニル] メチル - メトキシアミノ] - 2 - オキソエチル] - N - (メチルスルファモイル) カルバメート

【化325】



30

3,4 -ジフルオロ -2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[メトキシ - [2 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル - (メチルスルファモイル) アミノ] アセチル] アミノ] メチル] 安息香酸 (化合物 a a 08、 80 mg、 0 . 1 14 mmol) の無水 DMF 溶液 (0 . 6 mL) に EDC · HCl (33 mg)、 3,4 -ジヒドロ -3 -ヒドロキシ -4 -オキソ -1 , 2 , 3 -ベンゾトリアジン (28 mg) 、 2 -アミノオキシエタノール (25 μL) 及び D I P E A (0 . 10 mL) を加え、 室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (0 . 1 % ギ酸水溶液 / 0 . 1 % ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、 表題化合物 (49 mg、 56 %) を無色液体として得た。

40

L C M S m/z : 762 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 0 . 89 分 (分析条件 C)

【0437】

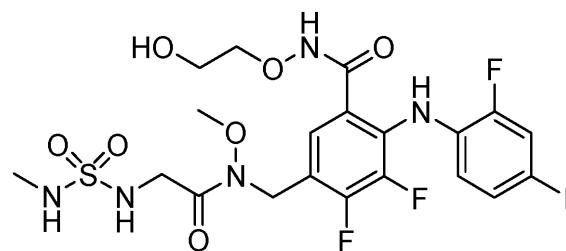
化合物 A A - 1 :

3 , 4 -ジフルオロ -2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 5 - [[メトキシ - [2 - (メチルスルファモイルアミノ) アセチル] ア

50

ミノ]メチル]ベンズアミド

【化326】



tert - ブチル N - [2 - [[2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシカルバモイル) フェニル] メチル - メトキシアミノ] - 2 - オキソエチル] - N - (メチルスルファモイル) カルバメート (化合物 a a 0 9 、 8 4 . 9 m g 、 1 . 1 1 m m o l) を 4 M 塩化水素 1 , 4 - ジオキサン溶液 (1 . 7 m L) に 溶解させ、 室温で攪拌した。 反応混合物を濃縮した後、 逆相カラムクロマトグラフィー (0 . 1 % ギ酸水溶液 / 0 . 1 % ギ酸アセトニトリル溶液) で 精製して、 表題化合物 (4 9 m g 、 6 6 %) を 白色固体として 得た。 10

L C M S m / z : 6 6 2 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 1 . 0 0 分 (分析条件 A)

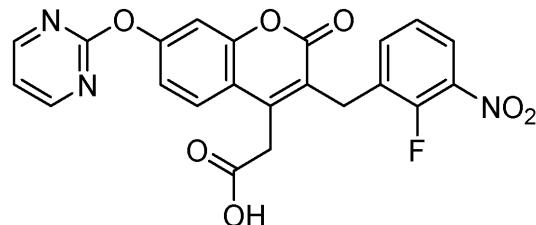
【0438】

化合物 a a 1 9 :

20

2 - [3 - [(2 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 7 - ピリミジン - 2 - イルオキシクロメン - 4 - イル] 酢酸

【化327】



3 - [(2 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) メチル] - 4 - メチル - 7 - ピリミジン - 2 - イルオキシクロメン - 2 - オン (2 . 5 0 g 、 5 . 8 4 m m o l) の 無水 T H F (8 0 m L) 溶液に 窒素雰囲気下、 - 7 8 ℃ で 1 M リチウムビス (トリメチルシリル) アミドの T H F 溶液 (6 1 . 4 m L) を 加え、 0 ℃ で 3 時間攪拌した。 二酸化炭素を 反応容器内に 加え、 反応混合物を 二酸化炭素雰囲気下、 - 2 0 ℃ ~ 0 ℃ で さらに 6 0 分間攪拌した。 反応混合物に 水を 加え、 酢酸エチルで 3 回抽出し、 有機層を 無水硫酸ナトリウムで 乾燥させた。 乾燥剤をろ去後、 減圧濃縮し、 得られた 残渣を シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール) で 精製して、 表題化合物 (2 . 0 g 、 7 4 %) を 黄色固体として 得た。 30

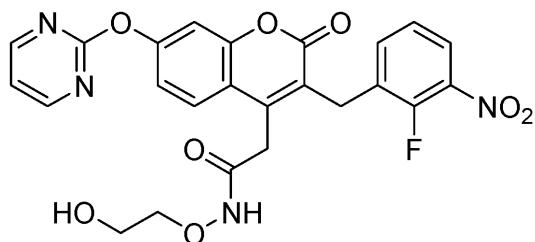
【0439】

化合物 a a 2 0 :

40

2 - [3 - [(2 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 7 - ピリミジン - 2 - イルオキシクロメン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) アセトアミド

【化328】



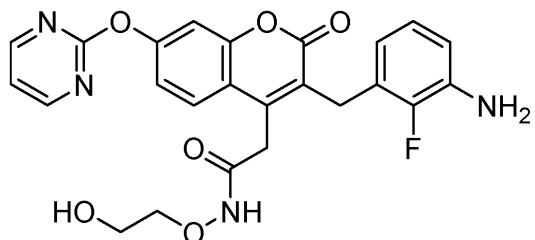
2 - [3 - [(2 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 7 - ピリミジン - 2 - イルオキシクロメン - 4 - イル] 酢酸 (化合物 a a 1 9 、 1 0 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l) をジクロロメタン (1 0 m L) 及び無水 D M F (1 m L) に溶解させ、 H A T U (9 1 . 2 m g 、 0 . 2 4 m m o l) 及び D I P E A (5 6 . 8 m g 、 0 . 4 4 m o l) を加え、室温で 1 0 分間攪拌した。反応混合物に 2 - アミノオキシエタノールのジクロロメタン溶液を加え、さらに 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール) で精製して、表題化合物 (7 0 m g 、 5 9 %) を黄色固体として得た。

【0440】

化合物 a a 2 1 :

2 - [3 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 7 - ピリミジン - 2 - イルオキシクロメン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) アセトアミド

【化329】



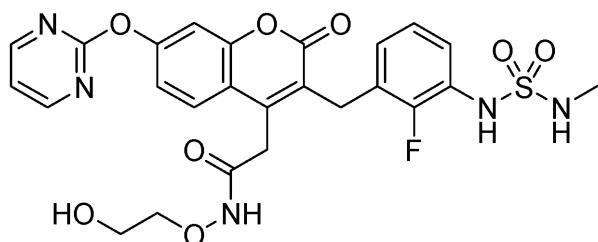
2 - [3 - [(2 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 7 - ピリミジン - 2 - イルオキシクロメン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) アセトアミド (化合物 a a 2 0 、 2 0 m g 、 0 . 0 4 m m o l) を 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (5 m L) に溶解させ、パラジウム / 炭素 (5 m g) を加え、水素雰囲気下、 1 6 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、表題化合物を固体として得た。

【0441】

化合物 A A - 2 :

2 - [3 - [[2 - フルオロ - 3 - (メチルスルファモイルアミノ) フェニル] メチル] - 2 - オキソ - 7 - ピリミジン - 2 - イルオキシクロメン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) アセトアミド

【化330】



2 - [3 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - オキソ - 7 - ピリミジン - 2 - イルオキシクロメン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) アセト

10

20

30

40

50

アミド（化合物 a a 1 2、95 mg、0.20 mmol）を無水DMF（10 mL）に溶解させ、ピリジン（32 mg、0.40 mmol）及び4-ジメチルアミノピリジン（2.4 mg、0.02 mmol）を加えた。さらにメチルスルファモイルクロリド（52 mg、0.32 mmol）の無水DMF（5 mL）溶液を -40 で 10 分かけて加え、0 で 4 時間攪拌した。反応混合物に 1 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（10 mg、9%）を白色固体として得た。

L C M S m/z : 574 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 1.06 分（分析条件 A）

10

【0442】

[試験例]

以下の試験例において、上記製造例に記載の化合物は上記製造例で用いた化合物番号で表す。また、ref-1は、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, vol. 18, no. 24, p. 6501-6504の化合物34、すなわち下記式（A）で表される化合物を表す。また、ref-2は、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, vol. 23, no. 8, p. 2384-2390の化合物27、すなわち下記式（B）で表される化合物を表す。また、ref-3及びref-4は、それぞれ、ChemMedChem. 2015, vol. 10, no. 12, p. 2004-2013の化合物9及び化合物10、すなわち下記式（C）及び（D）で表される化合物を表す。また、ref-5は、ACS Med Chem. Lett. 2014, vol. 5, no. 4, p. 309-314の化合物1、すなわち下記式（E）で表される化合物を表す。

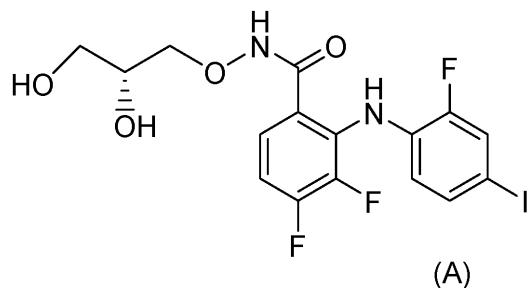
20

【0443】

ref-1 :

N-[((2R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド (P D 0 3 2 5 9 0 1)]

【化331】



30

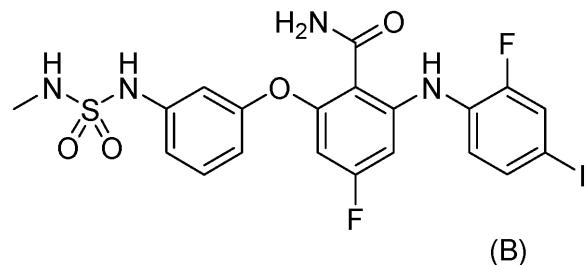
【0444】

ref-2 :

4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-6-[3-(メチルスルフアモイルアミノ)フェノキシ]ベンズアミド

40

【化332】



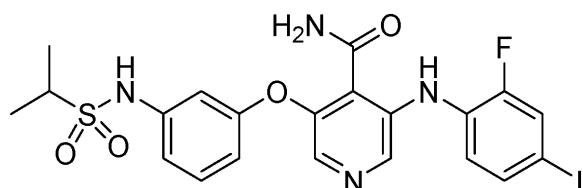
【0445】

ref-3 :

50

3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [3 - (プロパン - 2 - イルスルホニルアミノ) フエノキシ] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化333】



(C)

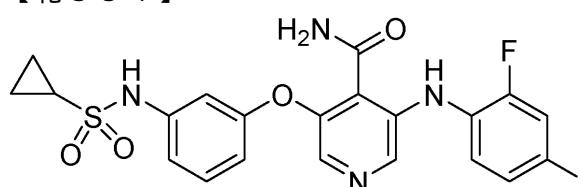
10

【0446】

ref-4:

3 - [3 - (シクロプロピルスルホニルアミノ) フエノキシ] - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化334】



20

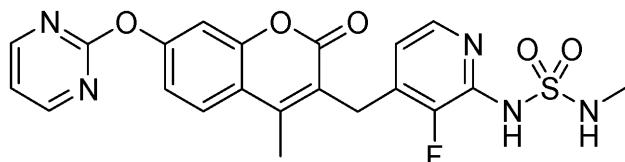
(D)

【0447】

ref-5:

3 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 4 - メチル - 7 - ピリミジン - 2 - イルオキシクロメン - 2 - オン (C H 5 1 2 6 7 6 6)

【化335】



30

(E)

【0448】

(試験例1)

R A F 1 と M E K 1 との相互作用に対する影響

図4～11に記載の化合物がR A F 1とM E K 1との相互作用にどのような影響を与えるかを、B i a c o r e 8 K (G E H e a l t h c a r e) を用いて以下のように調べた。

40

【0449】

G S T タグが融合されたR A F 1 (C a r n a B i o s c i e n c e s) を、A n t i - G S T A n t i b o d y (G E H e a l t h c a r e) を用いてS e n s o r C h i p C M 5 (G E H e a l t h c a r e) の表面に固定化した。その後、センサーチップの表面にランニングバッファー(プランク)、4 0 n M M E K 1 溶液、又は4 0 n M M E K 1 と3 μ M 被験化合物との混合溶液を1 2 0 秒間流し、次いでランニングバッファーを流した。M E K 1 としては、M E K 1 R e c o m b i n a n t H u m a n p r o t e i n , I n a c t i v e (T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c) を用いた。ランニングバッファーとしては、1 mM D T T (W a k o) 、1 0 m M M g C l₂ (W a k o) 、5 0 0 μ M A T P (W a k o) 、0 . 0 1 % T w e e

50

n 2 0 (Junsei - Kagaku) 及び 1 % DMSO (Sigma - Aldrich) が添加された PBS (Sigma - Aldrich) を用い、サンプル溶液の調製にもランニングバッファーを用いた。測定は 15 で行った。 RAF 1 及び MEK 1 のいずれについても、使用前に Lambda Protein Phosphatase (New England Biolabs) による脱リン酸化処理を施し、 MEK 1 についてはサイズ排除クロマトグラフィーによる精製を行った。

【 0450 】

得られたセンサーグラム（固定化 RAF 1 に結合している MEK 1 の量の経時的推移を示すグラフ）に Biacore Insight Evaluation Software でダブルリファレンス（double-referencing）を行い、さらに、 TIBCO Spotfire を用いて RAF 1 の固定化量によるセンサーグラムの正規化を行った。正規化されたセンサーグラムを図 4 ~ 11 に示す。各センサーグラムの上には、実験 ID 、 Biacore 内チャネル番号、及び化合物番号が順に記されている（但し、“ no compound ” は被験化合物が存在しないことを表す。）。各センサーグラムにおいて、横軸（ X 軸）はサンプル溶液の添加開始後の時間（秒）を表し、縦軸（ Y 軸）は正規化された MEK 1 の結合量を表す。

【 0451 】

(試験例 2)

MEK 及び ERK のリン酸化に対する影響

図 12 に記載の化合物（ ref - 5 及び化合物 A - 1 ）が細胞内における MEK 及び ERK のリン酸化にどのような影響を与えるかを以下のようにウェスタンプロット法により調べた。

【 0452 】

A549 細胞を 1 ウェル当たり 400000 細胞となるように 12 ウェルプレートに播種し、 37 の 5 % 炭酸ガスインキュベーター中、 10 % 牛胎児血清（シグマ社製）が添加されたダルベッコ改变イーグル培地を用いて培養した。翌日、培地中に被験化合物（ 0.3 μM ref - 5 又は 0.05 μM 化合物 A - 1 ）又は DMSO を添加し、 30 分間又は 2 時間培養後、細胞をセルスクレーパーで回収し、可溶化した。抽出したタンパク質を SDS - PAGE により分離し、 PVDF メンブレンに転写した。ブロッキング後、 PVDF メンブレンを Phospho - MEK1 / 2 (Ser 217 / 221) 抗体、 MEK1 / 2 抗体、 Phospho - ERK1 / 2 (Thr 202 / Tyr 204) 抗体、又は ERK1 / 2 抗体（いずれもセルシグナリングテクノロジー社製）で処理した。一次抗体を洗浄後、 HRP 標識二次抗体（セルシグナリングテクノロジー社製）で処理し、洗浄後、 Chemi - Lumi One Super （ナカライト社製）を用いた化学発光法によりシグナルを検出した。図 12 は、ウェスタンプロッティングの結果を示す電気泳動像である。図 12 において、「 p - MEK 」及び「 p - ERK 」はそれぞれリン酸化された MEK 及びリン酸化された ERK を表す。

【 0453 】

(試験例 3)

MEK 1 阻害活性

下記表 3 に記載の化合物の MEK 1 阻害活性を以下のように蛍光偏光法により評価した。

【 0454 】

被験化合物、 CRAF (サーモフィッシュ社製) 、 MEK 1 (サーモフィッシュ社製) 及び ERK 2 (カルナバイオサイエンス社製) を ATP を含む緩衝液中で混合し、 30 で 60 分間反応させた。次いで、 FAM 標識 Erk tide (モレキュラーデバイス社製) を添加し、 30 で 45 分間反応させた。さらに、 IMAp (登録商標) Progressive Binding Reagent (モレキュラーデバイス社製) を添加し、室温で 15 分間反応させた。反応後、蛍光プレートリーダーで蛍光偏光を測定し、被験化合物を含まない対照群に対する阻害率に基づいて 50 % 阻害濃度 (IC₅₀) を算

10

20

30

40

50

出した。結果を表3に示す。

【0455】

(試験例4)

B R A F 阻害活性

下記表3に記載の化合物のB R A F阻害活性を以下のように時間分解蛍光・蛍光共鳴エネルギー転移法により評価した。

【0456】

被験化合物、B R A F(ユーロフィン社製)及びM E K 1(サーモフィッシュ社製)をA T Pを含む緩衝液中で混合し、30¹⁰で90分間反応させた。次いで、L A N C E(登録商標)E u - P h o s p h o - M E K 1 / 2(S e r 2 1 7 / 2 2 1)抗体(パークインエルマー社製)を添加し、室温で60分間反応させた。反応後、蛍光プレートリーダーで蛍光共鳴エネルギー移動を測定し、被験化合物を含まない対照群に対する阻害率に基づいて50%阻害濃度(I C₅₀)を算出した。結果を表3に示す。

【0457】

(試験例5)

細胞増殖阻害活性

下記表3に記載の化合物の細胞増殖阻害活性を、以下のように生存細胞のA T P量を測定することによって評価した。

【0458】

被験化合物をD M S Oで系列希釈後、C a²⁺、M g²⁺不含リン酸緩衝生理食塩水で25倍希釈し、これを96ウェルプレートに1ウェル当たり5μL分注した。ヒト肺がん細胞株A 5 4 9、C a l u - 6又はN C I - H 2 1 2 2(いずれもA T C Cから入手)の細胞懸濁液を、10%牛胎児血清(シグマ社製)を添加した下記培地を用いて下記細胞数となるように調製した。この細胞懸濁液を被験化合物が添加されたプレートに1ウェル当たり95μL分注し、37²⁰の5%炭酸ガスインキュベーターで培養した。4日後、80μLのC e l l T i t e r - G l o(登録商標)(プロメガ社製)を各ウェルに添加し、蛍光プレートリーダーで生物発光を測定した。被験化合物を含まない対照群に対する阻害率に基づいて50%阻害濃度(I C₅₀)を算出した。結果を表3に示す。

A 5 4 9 : ダルベッコ改変イーグル培地(シグマ社製); 2 0 0 0 細胞 / 9 5 μL

C a l u - 6 : イーグル最小必須培地(シグマ社製); 4 0 0 0 細胞 / 9 5 μL
N C I - H 2 1 2 2 : R P M I - 1 6 4 0 培地(シグマ社製); 2 0 0 0 細胞 / 9 5 μL

【0459】

(試験例6)

ヒト肝ミクロソーム代謝安定性

下記表3に記載の化合物について、ヒト肝ミクロソーム中の代謝安定性試験をB i o m e k 3 0 0 0(B e c k m a n C o u l t e r)を用いて以下のように行った。

【0460】

1mg / mL ヒト肝ミクロソーム(X E N O T E C H) / 0.1Mリン酸カリウム緩衝液(pH 7.4)を96ウェルプレートに1ウェル当たり400μL分注した。次いで、200μM被験化合物のD M S O溶液(4μL)を加え、37⁴⁰に到達するまでインキュベーションした。この反応溶液(200μL)に、2mM N A D P H(O R I E N T A L Y E A S T) / 0.1Mリン酸カリウム緩衝液(pH 7.4)を37でインキュベーションした溶液(200μL)を添加した。添加0分、5分、15分又は30分後に反応溶液(50μL)をアセトニトリル(100μL)に添加し、代謝反応を停止させた。代謝反応を停止させた各反応溶液に内部標準として1μMワルファリン水溶液(50μL)を添加した。反応溶液をろ過し、L C / M S / M S(L C : S H I M A D Z U 製N E X E R A; M S : A B S c i e x 製4 0 0 0 Q t r a p; カラム: A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8 H P L C カラム(5cm × 2.1mm, 2.7μm); イオン化

50

法：エレクトロスプレーイオン化法)により分析を行った。得られた被験化合物/内部標準のピーク面積比から0分時の被験化合物量に対する残存率を算出した。一次消失過程の速度式を用いてインキュベーション時間及び残存率から消失速度定数(k_e)を算出し、下記式を用いて肝固有クリアランス(CLint)を算出した。結果を表3に示す。

$$CLint (\mu L/\text{分}/mg) = k_e (\text{分}^{-1}) / \text{ヒト肝ミクロソーム濃度 (mgタノパク質 / } \mu L)$$

【0461】

【表3-1】

表3

化合物番号	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/mg)
A-1	17	1	26	64	5	1
A-2	5	3	1	2	0.1	25
A-3	31	5	25	28	13	10
A-4	17	2	5	7	1	21
A-5	10	5	5	12	1	36
A-6	12	10	17	19	3	20
A-7	18	5	2	18	1	28
A-8	3	4	0.4	2	0.1	33
A-9	4	4	2	7	0.4	56
A-10	5	7	0.1	ND	0.2	89
A-11	7	9	1	ND	1	128
A-12	13	6	6	18	5	121
A-13	1	3	1	3	0.3	31
A-14	2	3	11	27	1	39
A-15	8	4	2	5	1	57
A-16	8	3	14	ND	3	47
A-17	6	4	53	ND	15	6
A-18	8	4	5	7	2	53
A-19	30	3	6	ND	5	35
A-20	23	2	7	ND	6	14
A-21	5	4	31	ND	14	4
A-22	6	2	31	ND	10	47
A-23	35	5	5	ND	1	<1
A-24	129	3	11	51	4	48
A-25	5	2	0.5	2	0.2	7
A-26	5	9	7	ND	2	13
A-27	32	7	24	ND	10	4
A-28	13	9	5	ND	2	11
A-29	14	11	28	ND	6	18
A-30	9	8	3	8	1	10

10

20

30

40

【表3 - 2】

表3(続き)

化合物番号	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/mg)
A-31	49	6	20	31	7	9
A-32	25	6	7	ND	5	19
A-33	10	2	27	68	8	6
A-34	81	3	27	79	12	17
A-35	66	28	21	34	4	15
A-36	74	5	26	61	17	18
A-37	50	7	21	26	7	10
A-38	16	3	66	122	15	17
A-39	41	14	30	79	7	ND
A-40	19	2	4	12	2	2
A-41	29	7	12	8	2	5
A-42	18	6	9	68	7	6
A-43	41	10	2	ND	13	37
A-44	2	19	ND	ND	1	ND
A-45	2	6	5	ND	1	ND
A-46	811	30	ND	367	31	23
A-47	39	21	ND	104	17	38
B-1	2	5	6	11	2	15
B-2	4	3	1	7	1	53
B-3	82	4	2	14	1	22
B-4	19	5	2	6	1	28
B-5	93	6	7	29	5	22
B-6	97	15	2	16	1	20
B-8	47	7	95	233	14	24
B-9	2	4	10	ND	7	11
B-10	22	11	72	33	8	3
B-11	19	3	18	43	16	26
B-12	61	8	14	30	8	39
B-13	13	10	26	34	14	66
B-14	104	13	ND	74	11	4

10

20

30

40

【表3-3】

表3(続き)

化合物番号	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/mg)
B-15	8	4	ND	60	6	13
B-16	4	12	ND	9	1	10
C-1	72	4	7	16	4	10
C-2	104	2	16	ND	7	17
C-3	12	3	1	ND	0.4	9
C-4	224	23	7	ND	43	40
C-5	56	3	22	ND	4	29
C-6	268	9	6	31	4	74
D-1	96	1	9	ND	5	25
D-2	242	3	9	ND	5	103
D-3	130	1	26	ND	12	68
D-4	196	3	16	67	5	9
D-5	169	7	10	71	5	28
D-6	55	8	8	24	2	34
D-7	282	4	3	9	2	11
D-8	161	21	66	112	8	20
D-9	252	24	ND	28	3	53
D-10	261	34	ND	307	28	107
D-11	6	3	ND	2	0.3	24
D-12	15	14	ND	6	0.4	18
D-13	29	18	ND	6	1	88
D-14	1596	7	ND	117	10	15
D-15	1242	17	ND	118	11	91
D-16	48	6	ND	17	1	51
E-1	40	12	2	6	0.4	17
E-2	86	22	6	19	2	42
E-3	33	5	4	7	2	149
E-4	131	11	6	26	5	168
E-5	19	8	5	17	3	78
E-6	34	17	8	28	6	105

10

20

30

40

【表3-4】

表3(続き)

化合物番号	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/mg)
E-7	334	6	1	8	0.4	5
E-8	137	2	3	ND	2	1
E-9	95	11	7	57	6	13
E-10	84	23	4	27	3	51
E-11	454	5	6	73	6	11
E-12	260	17	3	8	2	160
E-13	290	1	30	84	6	25
E-14	343	17	13	71	7	22
E-15	287	4	20	152	7	21
E-16	352	12	33	87	7	<1
E-17	199	6	31	110	7	24
E-18	366	5	7	122	8	29
E-19	332	34	9	87	9	115
E-20	467	13	37	103	11	18
E-21	189	24	30	109	14	13
E-22	302	4	6	87	3	18
E-23	61	6	31	47	4	98
E-24	189	20	26	63	5	10
E-25	284	11	ND	28	7	8
E-26	13	6	ND	5	0.6	13
F-1	246	5	7	ND	3	10
F-2	383	5	8	66	8	15
F-3	380	5	8	118	24	28
G-1	222	12	21	65	6	32
G-2	6	3	2	13	0.4	31
G-3	15	5	7	47	2	29
G-4	53	4	28	259	12	26
G-5	751	78	ND	374	57	86
G-6	32	15	ND	23	2	57
G-7	2468	46	ND	443	75	21

10

20

30

40

【表3-5】

表3(続き)

化合物番号	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/mg)
G-8	53	7	ND	232	25	26
G-9	230	13	ND	444	67	22
H-1	7	2	9	21	5	39
H-2	49	2	31	ND	16	77
H-3	2	4	5	ND	1	149
H-4	8	12	9	6	1	11
H-5	115	2	6	ND	4	26
I-1	25	3	5	15	3	19
I-2	47	3	25	103	11	12
I-3	55	2	32	120	21	16
I-4	275	4	444	ND	83	25
J-1	58	4	38	29	8	11
J-2	495	11	351	ND	130	16
J-3	308	11	854	972	123	23
J-4	877	14	>2000	>2000	1061	67
J-5	117	8	7	29	4	20
J-6	86	7	14	27	7	45
J-7	627	12	101	380	29	30
J-8	15	2	24	77	5	3
J-9	64	3	167	232	17	23
J-10	42	10	8	13	2	28
J-11	48	17	13	27	6	47
J-12	2287	ND	226	471	180	19
J-13	29	4	196	281	80	39
J-14	22	3	121	123	37	34
J-15	56	12	ND	284	46	225
K-1	55	3	3	14	4	97
K-2	73	4	6	27	6	234
K-3	84	5	9	31	10	247
K-4	106	11	6	25	5	129

10

20

30

40

【表3-6】

表3(続き)

化合物番号	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/mg)
K-5	139	9	25	110	23	245
K-6	227	15	25	83	21	499
K-7	31	14	9	27	7	357
K-8	209	14	68	122	29	103
K-9	23	8	17	34	8	185
K-10	128	8	25	81	16	69
K-11	278	15	93	230	85	437
K-12	10	14	7	27	6	546
K-13	115	9	18	53	13	321
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
N-3	4	5	475	ND	311	19
P-1	2	ND	ND	22	6	15
P-2	8	ND	ND	337	109	3
P-3	3	10	ND	223	96	37
P-4	34	16	ND	45	24	1
P-5	11	11	ND	447	31	2
P-6	13	9	ND	8	4	4
P-7	7	7	ND	72	7	12
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

【0462】

(試験例7)

in vivo 抗腫瘍効果

K R A S 変異を有するがん細胞に対する化合物A-1の効果を担がんマウスを用いて以下のように評価した。

【0463】

K R A S 変異を有するヒト肺がん細胞株 C a l u - 6 を、細胞懸濁液を 2 6 G 注射針でヌードマウス (C A n N . C g - F o x n 1 n u / C r l C r l j 、雌、5 週齢、チャーリス・リバー社) の腹側部に皮下注入することによってマウスに移植した。腫瘍体積があよそ 2 0 0 m m ³ に達した移植後 1 7 日の時点で被験化合物の投与量によってマウスを 5 群 (各群 8 匹) に分け、被験化合物の投与を開始した。4 群 (A - 1 投与群) のマウスには、毎回、1 0 % D M S O / 1 0 % C r e m o p h o r E L / 1 5 % P E G 4 0 0 / 1

10

20

30

40

50

5 % H P C D を溶媒 (v e h i c l e) として用いて、0.0625 mg / kg、0.25 mg / kg、1 mg / kg 又は 4 mg / kg の化合物 A - 1 を経口投与した。残りの 1 群 (溶媒対照群) のマウスには上記溶媒のみを経口投与した。被験化合物又は溶媒の投与は 1 日 1 回、10 日間行った。

【0464】

移植後 20 日、24 日及び 27 日の時点で腫瘍体積を測定した。腫瘍体積は、ノギスを用いて腫瘍の長径及び短径を測定した後、下記の計算式に従って算出した。結果を図 13 に示す。図 13 は、腫瘍体積 (平均 ± 標準偏差) の経時的变化を示すグラフである。横軸 (X 軸) は移植後の日数を表し、縦軸 (Y 軸) は腫瘍体積を表す。

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{長径 (mm)} \times \text{短径 (mm)} \times \text{短径 (mm)}$$

10

【産業上の利用可能性】

【0465】

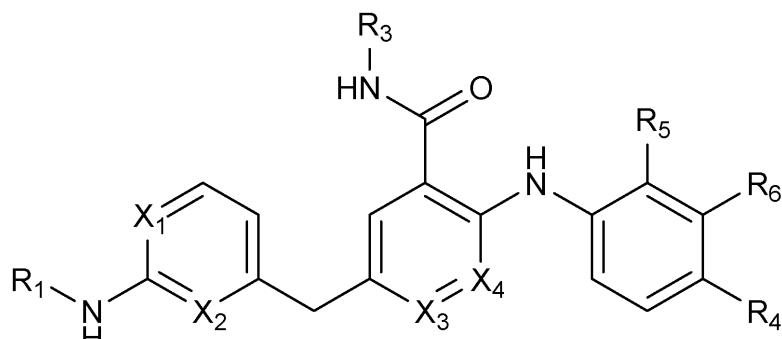
本開示の化合物、塩又は溶媒和物、R A F / M E K 複合体安定化剤、M E K 阻害剤、医薬組成物、及び細胞増殖性疾患の治療若しくは予防剤は、細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防に利用することができる。

【要約】

本開示は、例えば、下記一般式 (6) [式中、X₁、X₂、X₃ 及び X₄ は各々独立して - C R₂ = 又は - N = であり、R₂ は例えばハロゲン原子であり、R₁ は例えば - S (= O)₂ - N H - R₈ であり、R₈ は例えば C 1 ~ 6 アルキル基であり、R₃ は例えば水素原子であり、R₅ は例えばハロゲン原子であり、R₆ は例えば水素原子であり、R₄ は例えばシクロプロピル基である。] で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物を提供する。本開示により提供される化合物、塩又は溶媒和物は高い R A F / M E K 複合体安定化活性を有し、細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防に用いることができる。

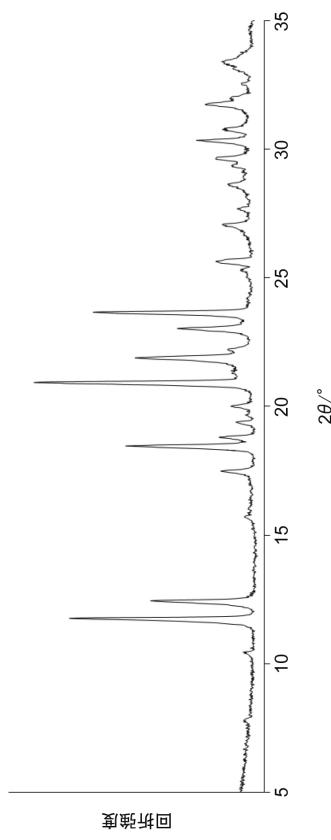
20

【化 1】

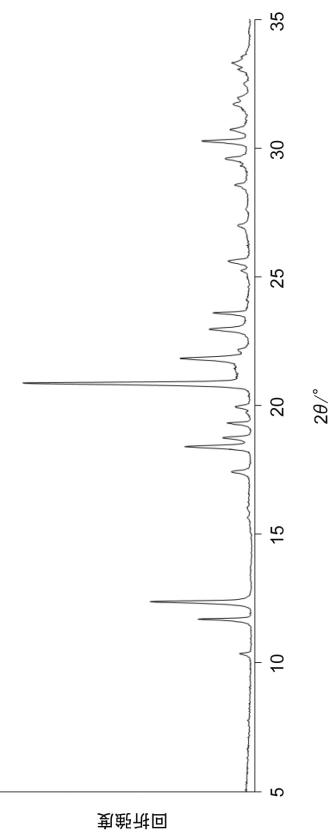


30

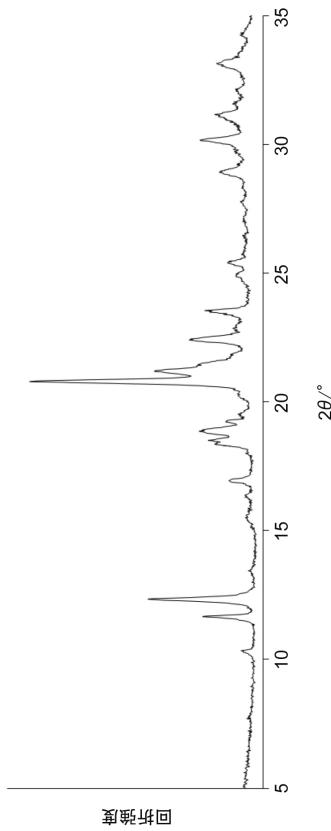
【図1】



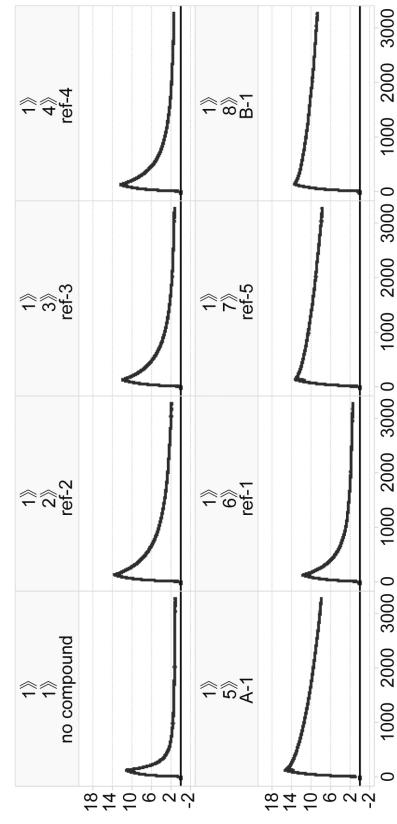
【図2】



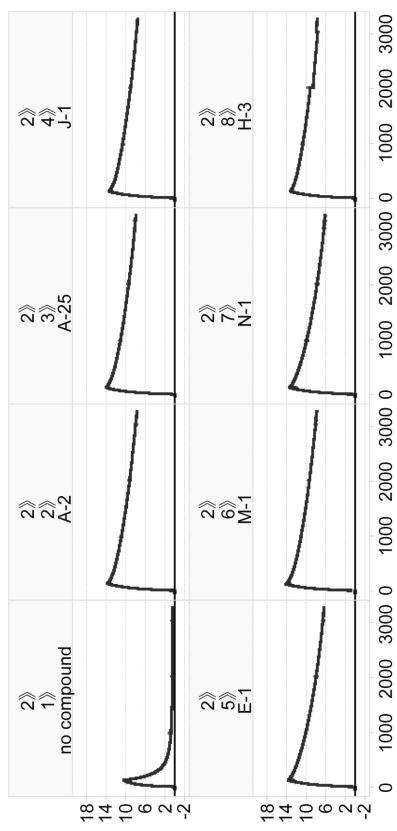
【図3】



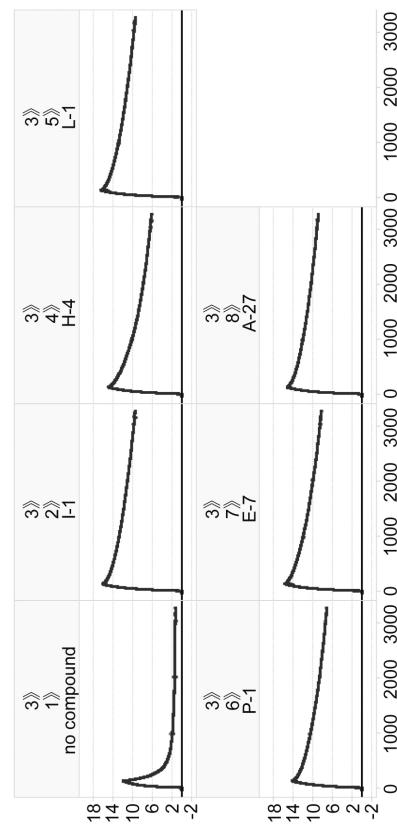
【図4】



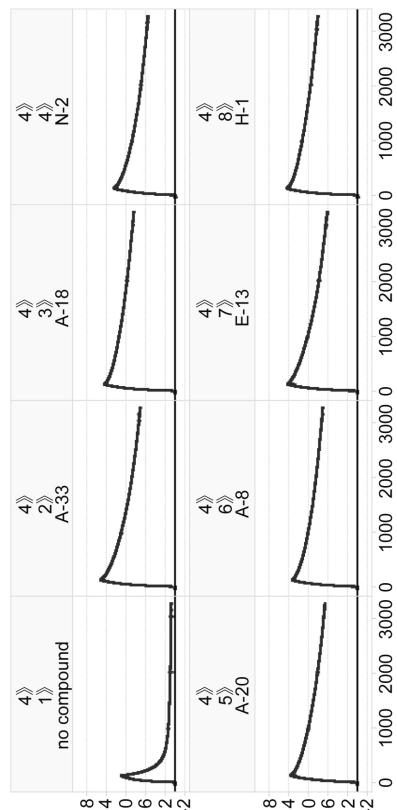
【図5】



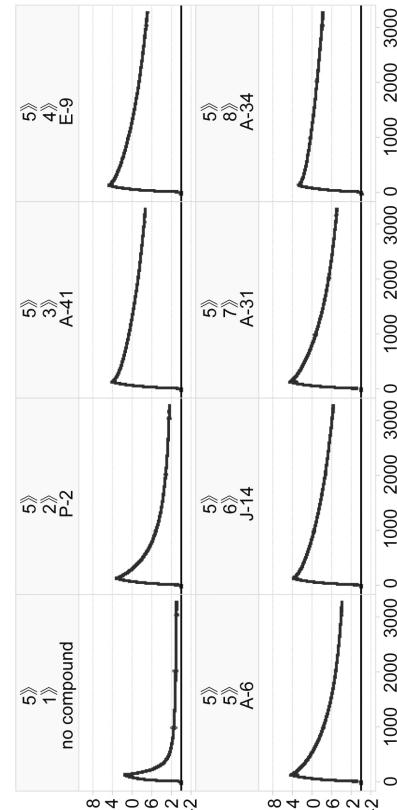
【図6】



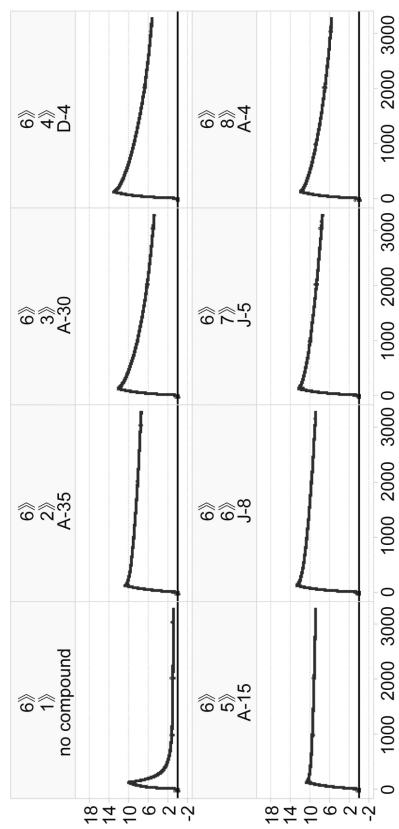
【図7】



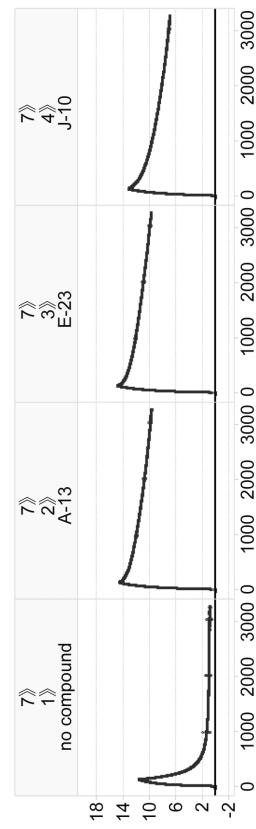
【図8】



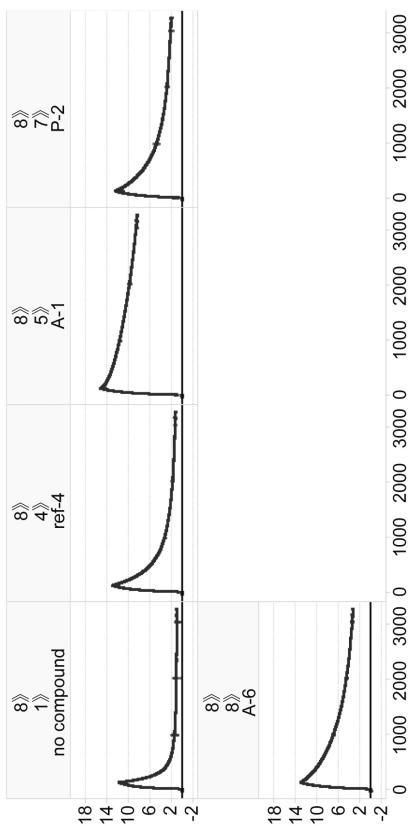
【図9】



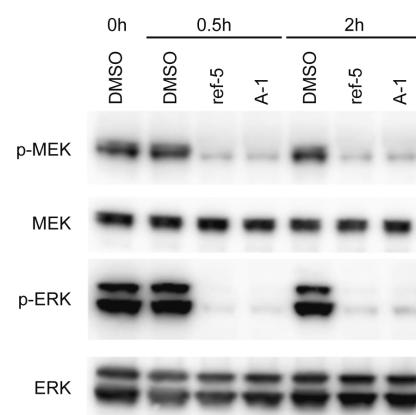
【図10】



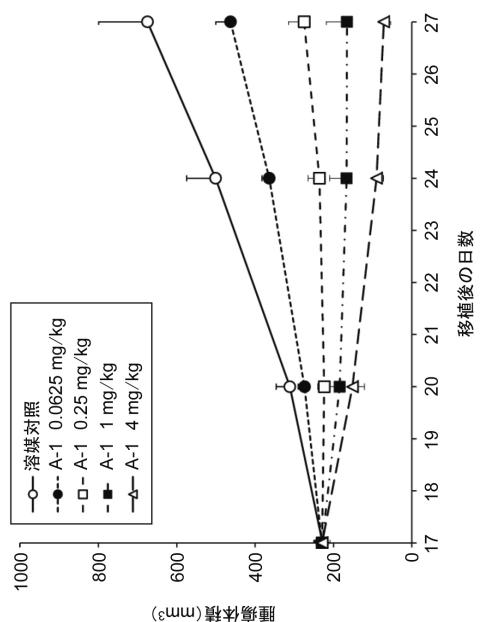
【図11】



【図12】



【図 1 3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 213/64 (2006.01)	C 0 7 D 213/64
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443
A 6 1 K 31/4427 (2006.01)	A 6 1 K 31/4427
A 6 1 K 31/4433 (2006.01)	A 6 1 K 31/4433
A 6 1 K 31/325 (2006.01)	A 6 1 K 31/325
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00

(72)発明者 富澤 正樹
神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内

(72)発明者 羽田 樹人
神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内

(72)発明者 服部 一夫
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内

(72)発明者 川崎 健一
神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内

(72)発明者 兵藤 郁美
神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内

(72)発明者 青木 紀裕
神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内

審査官 池上 佳菜子

(56)参考文献 特表2007-511614(JP,A)
特表2016-534027(JP,A)
特表2012-508203(JP,A)
米国特許出願公開第2016/0222014(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)