

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年1月26日(26.01.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/003014 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 213/76 (2006.01) B01J 31/24 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01) C07D 213/73 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 333/66 (2006.01)
B01J 31/22 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/028187

(22) 国際出願日: 2022年7月20日(20.07.2022)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2021-120977 2021年7月21日(21.07.2021) JP

(71) 出願人: 中外製薬株式会社(CHUGAI SEIYAKU
KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京
都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 桑田 和明 (KUWATA Kazuaki);
〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1
号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 染
谷 英寿(SOMEYA Hidehisa); 〒1158543 東京
都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬
株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA Yoshiki
et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二
丁目1番1号丸の内 M Y P L A Z A
(明治安田生命ビル) 9階 創英国際特
許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP,
KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE,
PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ARYLAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: アリールアミド誘導体の製造方法

(57) Abstract: The present disclosure provides, for example, a method for producing 2-(4-cyclopropyl-2-fluoroanilino)-3,4-difluoro-5-[[3-fluoro-2-(methylsulfamoylamino)pyridin-4-yl]methyl]benzamide or a pharmacologically acceptable salt thereof, or a pharmacologically acceptable solvate of the compound or a salt, the method comprising a step for reacting (2-amino-3-fluoropyridin-4-yl)methanol with methyl chloroformate and N,N-dimethylaminopyridine in acetonitrile to obtain (2-amino-3-fluoropyridin-4-yl)methylmethyl carbonate. According to the present disclosure, provided is a method which is for producing a specific arylamide derivative that has RAF/MEK complex stabilizing activity and/or MEK inhibitory activity and is useful for treating or preventing cell proliferative diseases, in particular, cancer, and by which an arylamide derivative can be obtained with a small number of steps.

(57) 要約: 本開示は、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製造する方法であって、(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メタノールを、アセトニトリル中、クロロギ酸メチル及びN,N-ジメチルアミノピリジンと反応させて、(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチルメチルカーボネートを得る工程を含む方法を提供する。本開示により、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な特定のアリールアミド誘導体の製造方法であって、アリールアミド誘導体を少ない工程数で得ることが可能な方法が提供される。

LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て：

- 出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て（規則4.17(ii)）

添付公開書類：

- 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称：アリアルアミド誘導体の製造方法

技術分野

[0001] 本開示は、アリアルアミド誘導体の製造方法に関する。また、本開示は、アリアルアミド誘導体の製造に使用可能な化合物及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] MEK（マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ）はMAPK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）。MEK阻害剤としてはPD0325901、CH4987655、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RAF阻害剤との併用により、RAF変異を有するがん、例えばBRAf変異を有する悪性黒色腫に対して臨床上的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）。

[0003] 他方、MEK阻害剤の中には、RAS変異を有するがん、例えばRAS変異を有する非小細胞肺癌に対する臨床上的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KRAS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）。

[0004] MEK阻害剤としてのみならずRAF／MEK複合体の安定化剤としても知られているCH5126766（特許文献2並びに非特許文献7及び8参照）は、RAS変異を有する非小細胞肺癌に対して臨床上的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、CH5126766はRAF／MEK複合体を安定化するとともに、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）（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、RAS変異を有するがんに対するMEK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）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2006/011466号

特許文献2：国際公開第2007/091736号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Nat. Rev. Clin. Oncol. 2018, vol. 15, p. 709-720

非特許文献2：Molecules. 2017, vol. 22, e1551

非特許文献3：N. Engl. J. Med. 2012, vol. 367, p. 107-114

非特許文献4：N. Engl. J. Med. 2012, vol. 367, p. 1694-1703

非特許文献5：JAMA. 2017, vol. 317, no. 18, p. 1844-1853

非特許文献6：Ann. Oncol. 2015, vol. 26, no. 5, p. 894-901

非特許文献7：Cancer Res. 2013, vol. 73, no. 13, p. 4050-4060

非特許文献8：Cancer Cell. 2014, vol. 25, no. 5, p. 697-710

非特許文献9：J. Clin. Oncol. 2017, vol. 35, no. 15, suppl., 2506

非特許文献10：Nat. Rev. Clin. Oncol. 2014, vol. 11, p. 385-400

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] このような状況の下、ある特定のアリールアミド誘導体（後述の一般式（1）で表される化合物）が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であることが新たに見出された。

[0009] 本開示は、そのようなアリールアミド誘導体の製造方法であって、アリールアミド誘導体を少ない工程数で得ることが可能な方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

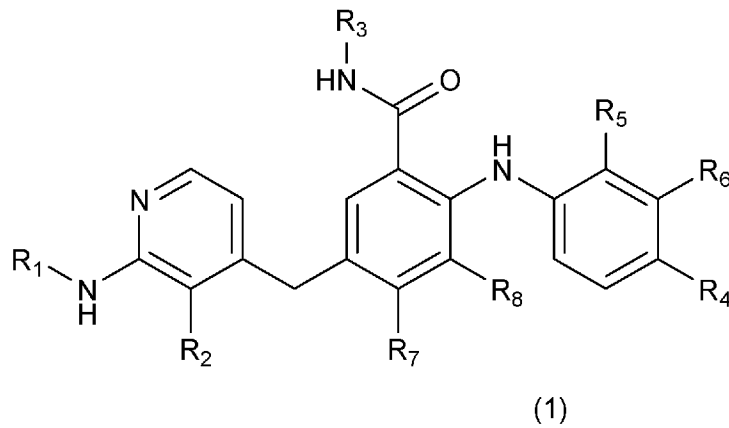
[0010] 本開示は、下記（A 1）～（A 3 1）に記載の方法を提供する。

（A 1）

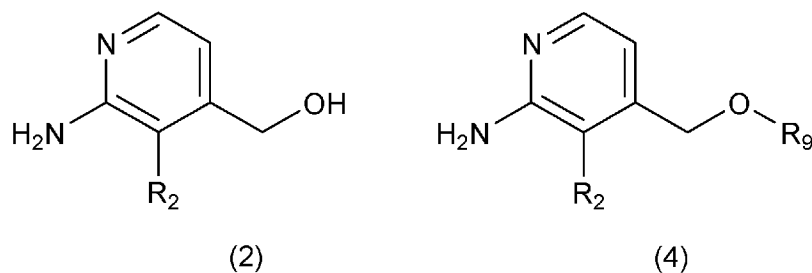
下記一般式（1）で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物を製造する方法であって、

（1）下記一般式（2）で表される化合物を、溶媒中、 X_1-R_9 で表される化合物及び塩基と反応させて、下記一般式（4）で表される化合物を得る工程を含む方法。

[化1]



[化2]



[式中、

R_1 は $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 又は $-S(=O)_2-R_{11}$ であり、

R_{11} 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_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_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、

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、

R₇は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、

R₈は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、

X₁はハロゲン原子又は－O－R₉であり、

R₉は－C(=O)－R₁₂、－C(=O)－O－R₁₂又は－P(=O)(O－R₁₂)₂であり、

R₁₂はC 1～6 アルキル基又はアリール基である。]

[0011] (A 2)

工程(1)で使用される前記塩基は、N，N－ジメチルアミノピリジン及び1－メチルイミダゾールからなる群より選択される少なくとも1種である、(A 1)に記載の方法。

(A 3)

工程(1)で使用される前記塩基はN，N－ジメチルアミノピリジンである、(A 2)に記載の方法。

[0012] (A 4)

工程(1)で使用される前記溶媒は、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、2－メチルテトラヒドロフラン、4－メチルテトラヒドロピラン、シクロペンチルメチルエーテル、及びtert－ブチルメチルエーテルからなる群より選択される少なくとも1種である、(A 1)～(A 3)のいずれかに記載の方法。

(A 5)

工程(1)で使用される前記溶媒はアセトニトリルである、(A 4)に記載の方法。

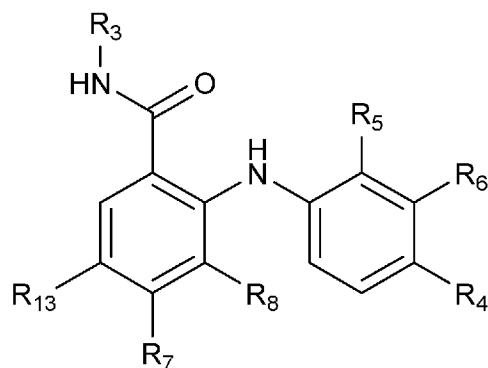
[0013] (A 6)

(11) 一般式(4)で表される化合物を、溶媒中、触媒の存在下、下記

一般式（１０）で表される化合物と反応させて、下記一般式（５）で表される化合物を得る工程

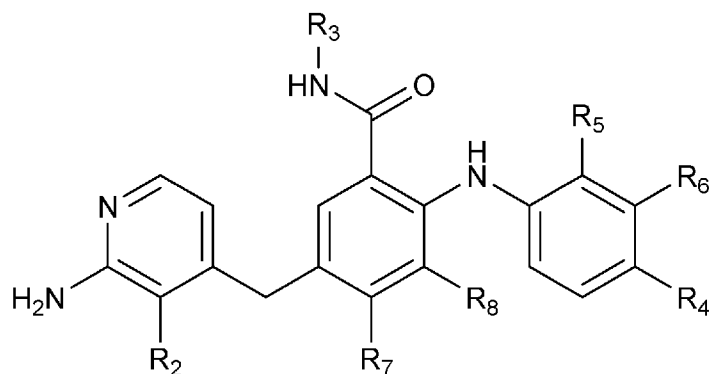
をさらに含む、（Ａ１）～（Ａ５）のいずれかに記載の方法。

[化３]



(10)

[化４]



(5)

[式中、

R_{13} は $-B(-OR_{14})(-OR_{15})$ 又は $-BF_3K$ であり、

R_{14} 及び R_{15} は各々独立して水素原子又は $C1 \sim 6$ アルキル基（当該 $C1 \sim 6$ アルキル基は $C1 \sim 6$ アルコキシ基又はアリール基で置換されていてもよい。）であるか、又は R_{14} 及び R_{15} は、介在する酸素原子及びホウ素原子と一緒にあって $5 \sim 8$ 員の飽和又は不飽和環（当該環は、 $C1 \sim 6$ アルキル基、 $C1 \sim 6$ アルコキシ基又はアリール基で置換されていてもよいし、また、ベンゼン環と縮合していてもよい。）を形成しており、

$R_2 \sim R_9$ は上記と同義である。]

[0014] (A 7)

工程 (11) で使用される前記触媒はパラジウム触媒又はニッケル触媒である、(A 6) に記載の方法。

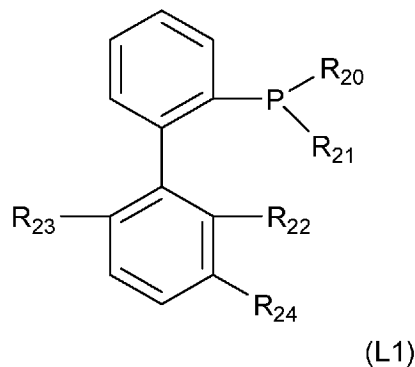
[0015] (A 8)

工程 (11) で使用される前記触媒はパラジウム触媒である、(A 7) に記載の方法。

(A 9)

前記パラジウム触媒は、ビス (アリルクロロパラジウム)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、及び酢酸パラジウム (11) からなる群より選択される少なくとも 1 種と、下記一般式 (L 1) で表される化合物と、の組み合わせである、(A 8) に記載の方法。

[化5]



[式中、

R_{20} 及び R_{21} は各々独立して C 3 ~ 6 シクロアルキル基であり、

R_{22} は C 1 ~ 6 アルコキシ基又はアミノ基 (当該アミノ基は C 1 ~ 6 アルキル基又はアリール基で置換されていてもよい。) であり、

R_{23} は水素原子又は C 1 ~ 6 アルコキシ基であり、

R_{24} は水素原子又は $-S(=O)_2-O-Na$ である。]

(A 10)

R_{20} 及び R_{21} はシクロヘキシル基であり、

R_{22} はメトキシ基、イソプロポキシ基又は N, N-ジメチルアミノ基であ

り、

R_{23} は水素原子、メトキシ基又はイソプロポキシ基であり、

R_{24} は水素原子である、

(A 9)に記載の方法。

(A 1 1)

前記パラジウム触媒は、ビス(アリルクロロパラジウム)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、及び酢酸パラジウム(11)からなる群より選択される少なくとも1種と、2', 6'-ジメトキシ-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル、及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニルからなる群より選択される少なくとも1種と、の組み合わせである、(A 1 0)に記載の方法。

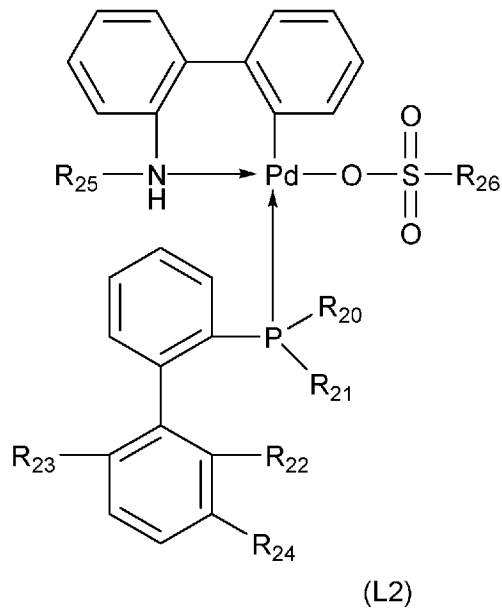
(A 1 2)

前記パラジウム触媒は、ビス(アリルクロロパラジウム)と、2', 6'-ジメトキシ-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル、及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニルからなる群より選択される少なくとも1種と、の組み合わせである、(A 1 1)に記載の方法。

(A 1 3)

前記パラジウム触媒は下記一般式(L 2)で表される化合物である、(A 8)に記載の方法。

[化6]



[式中、

R_{20} 及び R_{21} は各々独立してC 3～6シクロアルキル基であり、

R_{22} はC 1～6アルコキシ基又はアミノ基（当該アミノ基はC 1～6アルキル基又はアリール基で置換されていてもよい。）であり、

R_{23} は水素原子又はC 1～6アルコキシ基であり、

R_{24} は水素原子であり、

R_{25} は水素原子又はC 1～6アルキル基であり、

R_{26} はC 1～6アルキル基であり、

矢印は配位結合を表す。]

(A 1 4)

R_{20} 及び R_{21} はシクロヘキシル基であり、

R_{22} はメトキシ基、イソプロポキシ基又はN, N-ジメチルアミノ基であり、

R_{23} は水素原子、メトキシ基又はイソプロポキシ基であり、

R_{25} は水素原子又はメチル基であり、

R_{26} はメチル基である、

(A 1 3)に記載の方法。

(A 1 5)

前記パラジウム触媒は、

(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル)
[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、

2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2-(N, N-ジメチルアミノ)ビフ
ェニル(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)
メタンスルホン酸塩、及び

(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-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

からなる群より選択される少なくとも1種である、(A 1 4)に記載の方法
。

(A 1 6)

前記パラジウム触媒は(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-
ジイソプロポキシ-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である、(A 1
5)に記載の方法。

[0016] (A 1 7)

工程(II)で使用される前記触媒はニッケル触媒である、(A 7)に記
載の方法。

(A 1 8)

前記ニッケル触媒は、ビス(1, 5-シクロオクタジエン)ニッケル及び
塩化ニッケル(II)からなる群より選択される少なくとも1種と、トリシ
クロヘキシルホスフィン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロ
セン、及び1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンからなる群より
選択される少なくとも1種と、の組み合わせである、(A 1 7)に記載の方
法。

(A 1 9)

前記ニッケル触媒は、

ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）ニッケル（I I）、

ジクロロ [1, 1' -ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] ニッケル（I I）、及び

ジクロロ [1, 3 -ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン] ニッケル（I I）

からなる群より選択される少なくとも1種である、（A 1 7）に記載の方法。

[0017] (A 2 0)

工程（I I）で使用される前記触媒は、

ビス（アリルクロロパラジウム）と2', 6' -ジメトキシ-2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニルの組み合わせ、

ビス（アリルクロロパラジウム）と2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6' -ジイソプロポキシビフェニルの組み合わせ、

ビス（アリルクロロパラジウム）と2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2' -（N, N-ジメチルアミノ）ビフェニルの組み合わせ、

（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6' -ジメトキシビフェニル）[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、

2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2-（N, N-ジメチルアミノ）ビフェニル（2' -アミノ-1, 1' -ビフェニル-2-イル）パラジウム（I I）メタンスルホン酸塩、及び

（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6' -ジイソプロポキシ-1, 1' -ビフェニル）[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

からなる群より選択される少なくとも1つである、（A 6）に記載の方法。

(A 2 1)

工程 (11) で使用される前記触媒は (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (11) メタンスルホン酸塩である、(A20) に記載の方法。

[0018] (A22)

工程 (11) で使用される前記溶媒は C1~6 アルコールを含む、(A6) ~ (A21) のいずれかに記載の方法。

(A23)

工程 (11) で使用される前記溶媒は C2~3 アルコールを含む、(A22) に記載の方法。

(A24)

工程 (11) で使用される前記溶媒はエタノールを含む、(A23) に記載の方法。

[0019] (A25)

(111) 一般式 (5) で表される化合物を $X_2-S(=O)_2-NH-R_1$ 又は $X_2-S(=O)_2-R_{11}$ で表される化合物と反応させて、一般式 (1) で表される化合物若しくはその塩又は前記化合物若しくは塩の溶媒和物を得る工程

をさらに含む、(A6) ~ (A24) のいずれかに記載の方法。

[式中、 X_2 はハロゲン原子であり、 R_{11} は上記と同義である。]

[0020] (A26)

R_9 は $-C(=O)-O-R_{12}$ であり、

R_{12} は C1~6 アルキル基又はアリール基である、

(A1) ~ (A25) のいずれかに記載の方法。

(A27)

R_2 はハロゲン原子である、(A26) に記載の方法。

(A28)

R_2 はフッ素原子であり、

R_9 は $-C(=O)-O-CH_3$ であり、

X_1 は塩素原子である、

(A 2 7)に記載の方法。

(A 2 9)

R_2 はフッ素原子であり、

R_1 は $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ であり、

R_{11} はC 1～4 アルキル基であり、

R_3 は水素原子又はシクロプロピル基であり、

R_5 はフッ素原子であり、

R_6 は水素原子であり、

R_4 はヨウ素原子又はシクロプロピル基であり、

R_7 はフッ素原子であり、

R_8 はフッ素原子であり、

X_1 は塩素原子である、

(A 1)～(A 2 8)のいずれかに記載の方法。

[0021] (A 3 0)

一般式(1)で表される化合物は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]ベンズアミドである、(A 1)～(A 2 9)のいずれかに記載の方法。

[0022] (A 3 1)

一般式(1)で表される化合物のナトリウム塩を製造する方法である、(A 1)～(A 3 0)のいずれかに記載の方法。

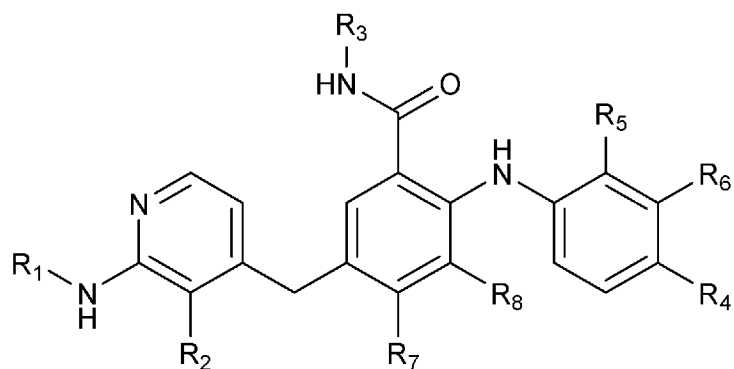
[0023] 本開示は、下記(B 1)～(B 2 6)に記載の方法を提供する。

(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若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物を製造する方法であって、

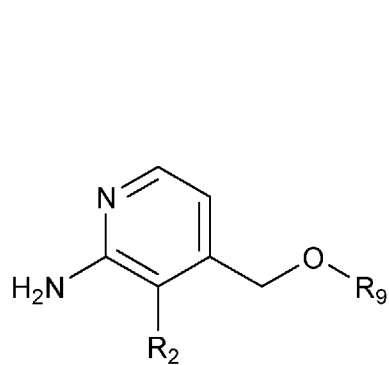
(11) 下記一般式(4)で表される化合物を、溶媒中、触媒の存在下、下記一般式(10)で表される化合物と反応させて、下記一般式(5)で表される化合物を得る工程を含む方法。

[化7]

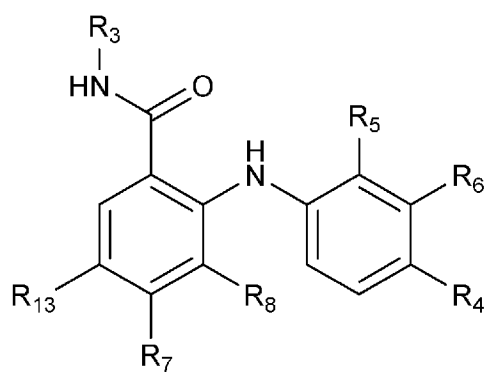


(1)

[化8]

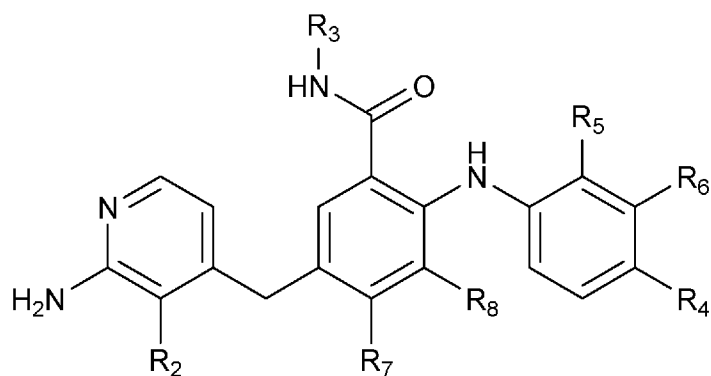


(4)



(10)

[化9]



(5)

[式中、

R_1 は $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 又は $-S(=O)_2-R_{11}$ であり、

R_{11} 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_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_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、

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_7 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_8 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_9 は $-C(=O)-R_{12}$ 、 $-C(=O)-O-R_{12}$ 又は $-P(=O)(O-R_{12})_2$ であり、

R_{12} はC 1～6 アルキル基又はアリール基であり、

R_{13} は $-B(-OR_{14})(-OR_{15})$ 又は $-BF_3K$ であり、

R_{14} 及び R_{15} は各々独立して水素原子又はC 1～6 アルキル基（当該C 1～6 アルキル基はC 1～6 アルコキシ基又はアリール基で置換されていてもよい。）であるか、又は R_{14} 及び R_{15} は、介在する酸素原子及びホウ素原子と一緒にあって5～8員の飽和又は不飽和環（当該環は、C 1～6 アルキル

基、C 1～6 アルコキシ基又はアリール基で置換されていてもよいし、また、ベンゼン環と縮合していてもよい。)を形成している。]

[0024] (B 2)

工程 (I 1) で使用される前記触媒はパラジウム触媒又はニッケル触媒である、(B 1) に記載の方法。

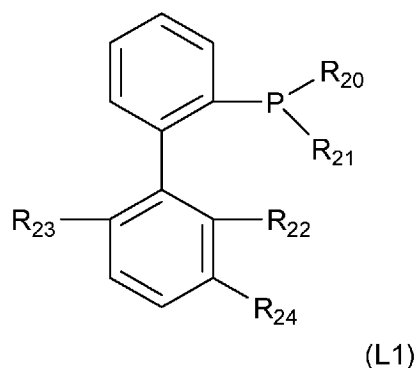
[0025] (B 3)

工程 (I 1) で使用される前記触媒はパラジウム触媒である、(B 2) に記載の方法。

(B 4)

前記パラジウム触媒は、ビス (アリルクロロパラジウム)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、及び酢酸パラジウム (I 1) からなる群より選択される少なくとも 1 種と、下記一般式 (L 1) で表される化合物と、の組み合わせである、(B 3) に記載の方法。

[化10]



[式中、

R_{20} 及び R_{21} は各々独立して C 3～6 シクロアルキル基であり、

R_{22} は C 1～6 アルコキシ基又はアミノ基 (当該アミノ基は C 1～6 アルキル基又はアリール基で置換されていてもよい。) であり、

R_{23} は水素原子又は C 1～6 アルコキシ基であり、

R_{24} は水素原子又は $-S(=O)_2-O-Na$ である。]

(B 5)

R_{20} 及び R_{21} はシクロヘキシル基であり、

R_{22} はメトキシ基、イソプロポキシ基又は N, N-ジメチルアミノ基であり、

R_{23} は水素原子、メトキシ基又はイソプロポキシ基であり、

R_{24} は水素原子である、

(B4) に記載の方法。

(B6)

前記パラジウム触媒は、ビス(アリルクロロパラジウム)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、及び酢酸パラジウム(11) からなる群より選択される少なくとも1種と、2', 6'-ジメトキシ-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル、及び2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニルからなる群より選択される少なくとも1種と、の組み合わせである、(B5) に記載の方法。

(B7)

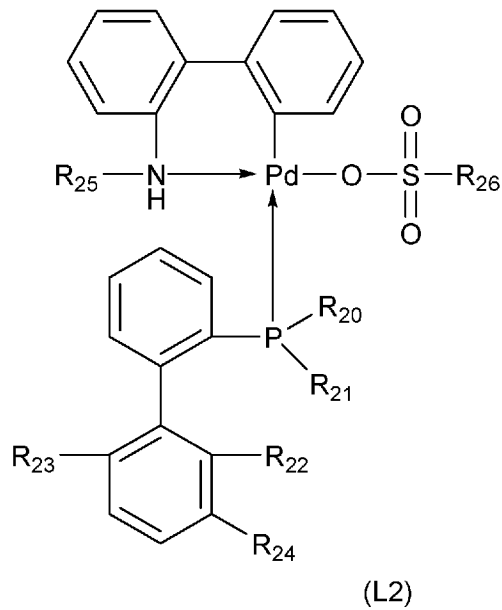
前記パラジウム触媒は、ビス(アリルクロロパラジウム)と、2', 6'-ジメトキシ-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル、及び2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニルからなる群より選択される少なくとも1種と、の組み合わせである、

(B6) に記載の方法。

(B8)

前記パラジウム触媒は下記一般式(L2) で表される化合物である、(B3) に記載の方法。

[化11]



[式中、

R_{20} 及び R_{21} は各々独立して C 3～6 シクロアルキル基であり、

R_{22} は C 1～6 アルコキシ基又はアミノ基（当該アミノ基は C 1～6 アルキル基又はアリール基で置換されていてもよい。）であり、

R_{23} は水素原子又は C 1～6 アルコキシ基であり、

R_{24} は水素原子であり、

R_{25} は水素原子又は C 1～6 アルキル基であり、

R_{26} は C 1～6 アルキル基であり、

矢印は配位結合を表す。]

(B 9)

R_{20} 及び R_{21} はシクロヘキシル基であり、

R_{22} はメトキシ基、イソプロポキシ基又は N, N-ジメチルアミノ基であり、

R_{23} は水素原子、メトキシ基又はイソプロポキシ基であり、

R_{25} は水素原子又はメチル基であり、

R_{26} はメチル基である、

(B 8) に記載の方法。

(B 1 0)

前記パラジウム触媒は、

(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (1 1) メタンスルホン酸塩、

2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2-(N, N-ジメチルアミノ) ビフェニル (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (1 1) メタンスルホン酸塩、及び

(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (1 1) メタンスルホン酸塩

からなる群より選択される少なくとも1種である、(B 9)に記載の方法。

(B 1 1)

前記パラジウム触媒は(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (1 1) メタンスルホン酸塩である、(B 1 0)に記載の方法。

[0026] (B 1 2)

工程 (1 1) で使用される前記触媒はニッケル触媒である、(B 2)に記載の方法。

(B 1 3)

前記ニッケル触媒は、ビス (1, 5-シクロオクタジエン) ニッケル及び塩化ニッケル (1 1) からなる群より選択される少なくとも1種と、トリシクロヘキシルホスフィン、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン、及び1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパンからなる群より選択される少なくとも1種と、の組み合わせである、(B 1 2)に記載の方法。

(B 1 4)

前記ニッケル触媒は、

ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）ニッケル（ⅠⅠ）、

ジクロロ〔1, 1′-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ニッケル（ⅠⅠ）、及び

ジクロロ〔1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン〕ニッケル（ⅠⅠ）

からなる群より選択される少なくとも1種である、（B 1 2）に記載の方法。

[0027] （B 1 5）

工程（ⅠⅠ）で使用される前記触媒は、

ビス（アリルクロロパラジウム）と2′, 6′-ジメトキシ-2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニルの組み合わせ、

ビス（アリルクロロパラジウム）と2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′, 6′-ジイソプロポキシビフェニルの組み合わせ、

ビス（アリルクロロパラジウム）と2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′-（N, N-ジメチルアミノ）ビフェニルの組み合わせ、

（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′, 6′-ジメトキシビフェニル）〔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、

2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2-（N, N-ジメチルアミノ）ビフェニル（2′-アミノ-1, 1′-ビフェニル-2-イル）パラジウム（ⅠⅠ）メタンスルホン酸塩、及び

（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′, 6′-ジイソプロポキシ-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

からなる群より選択される少なくとも1つである、（B 1）に記載の方法。

（B 1 6）

工程（ⅠⅠ）で使用される前記触媒は（2-ジシクロヘキシルホスフィノ

−2′, 6′−ジイソプロポキシ−1, 1′−ビフェニル) [2−(2′−アミノ−1, 1′−ビフェニル)] パラジウム (11) メタンスルホン酸塩である、(B15)に記載の方法。

[0028] (B17)

工程(11)で使用される前記溶媒はC1〜6アルコールを含む、(B1)〜(B16)のいずれかに記載の方法。

(B18)

工程(11)で使用される前記溶媒はC2〜3アルコールを含む、(B17)に記載の方法。

(B19)

工程(11)で使用される前記溶媒はエタノールを含む、(B18)に記載の方法。

[0029] (B20)

(111)一般式(5)で表される化合物を $X_2-S(=O)_2-NH-R_1$ 又は $X_2-S(=O)_2-R_{11}$ で表される化合物と反応させて、一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又は前記化合物若しくは塩の溶媒和物を得る工程

をさらに含む、(B1)〜(B19)のいずれかに記載の方法。

[式中、 X_2 はハロゲン原子であり、 R_{11} は上記と同義である。]

[0030] (B21)

R_9 は $-C(=O)-O-R_{12}$ であり、

R_{12} はC1〜6アルキル基又はアリール基である、

(B1)〜(B20)のいずれかに記載の方法。

(B22)

R_2 はハロゲン原子である、(B21)に記載の方法。

(B23)

R_2 はフッ素原子であり、

R_9 は $-C(=O)-O-CH_3$ である、

(B 2 2) に記載の方法。

(B 2 4)

R_2 はフッ素原子であり、

R_1 は $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ であり、

R_{11} は C 1 ～ 4 アルキル基であり、

R_3 は水素原子又はシクロプロピル基であり、

R_5 はフッ素原子であり、

R_6 は水素原子であり、

R_4 はヨウ素原子又はシクロプロピル基であり、

R_7 はフッ素原子であり、

R_8 はフッ素原子である、

(B 1) ～ (B 2 3) のいずれかに記載の方法。

[0031] (B 2 5)

一般式 (1) で表される化合物は 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] ベンズアミドである、 (B 1) ～ (B 2 4) のいずれかに記載の方法。

[0032] (B 2 6)

一般式 (1) で表される化合物のナトリウム塩を製造する方法である、 (B 1) ～ (B 2 5) のいずれかに記載の方法。

[0033] 一般式 (5) の化合物は、例えば後述の合成例 4 (4-2) に記載のように、アミノ基が保護された化合物を用いて得ることが可能であるが、そのような方法ではアミノ基の脱保護が必要になる。これに対して、上記 (A 1) ～ (A 3 1) 及び (B 1) ～ (B 2 6) に記載の方法では、アミノ基が保護されていない化合物を無保護のまま用いて一般式 (5) の化合物を得ることが可能となり、その分少ない工程数で一般式 (1) のアリールアミド誘導体を得ることが可能となる。

[0034] 本開示により提供される発明は、例えば下記 (C 1) に記載の方法を含む

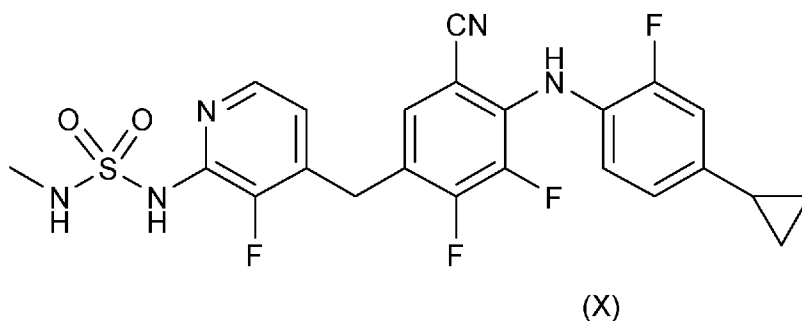
。

(C 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] ベンズアミドのナトリウム塩を製造する方法である、
(A 3 1) 又は (B 2 6) に記載の方法であって、

前記方法において下記式 (X) で表される化合物又はそのナトリウム塩が生成され、生成される式 (X) の化合物又はそのナトリウム塩の量が、生成される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の重量に対して3.0 w/w%以下、2.0 w/w%以下、1.0 w/w%以下、0.8 w/w%以下、0.5 w/w%以下、又は0.3 w/w%以下である方法。

[化12]



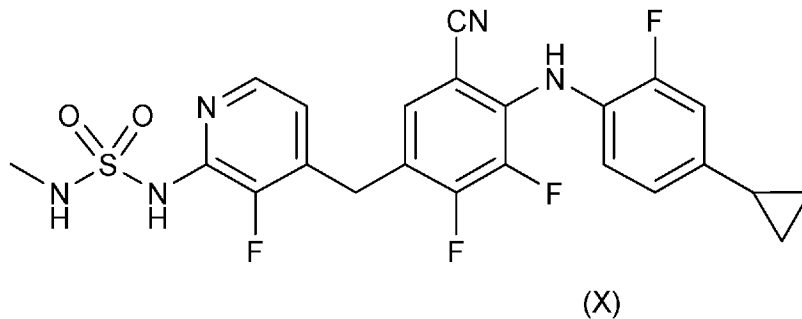
[0035] 本開示により提供される発明はまた、例えば下記 (D 1) に記載の組成物を含む。

(D 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] ベンズアミドのナトリウム塩と下記式 (X) で表される化合物又はそのナトリウム塩とを含む組成物であって、組成物に含まれる式 (X) の化合物又はそのナトリウム塩の量が、組成物に含まれる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の重量に対して3.0w/w%以下、
2.0w/w%以下、1.0w/w%以下、0.8w/w%以下、0.5
w/w%以下、又は0.3w/w%以下である組成物。

[化13]



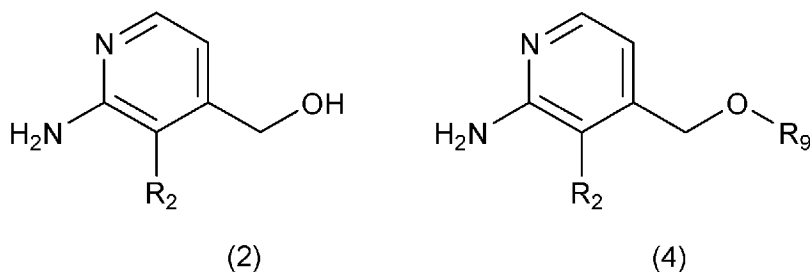
[0036] 本開示により提供される発明はまた、例えば下記(E1)～(E7)に記載の方法を含む。

(E1)

下記一般式(4)で表される化合物を製造する方法であって、

(1) 下記一般式(2)で表される化合物を、溶媒中、 X_1-R_9 で表される化合物及び塩基と反応させて、一般式(4)で表される化合物を得る工程を含む方法。

[化14]



[式中、

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、

X_1 はハロゲン原子又は $-O-R_9$ であり、

R_9 は $-C(=O)-R_{12}$ 、 $-C(=O)-O-R_{12}$ 又は $-P(=O)(-O-R_{12})_2$ であり、

R_{12} はC 1～6 アルキル基又はアリール基である。]

[0037] (E 2)

工程 (1) で使用される前記塩基は、N, N-ジメチルアミノピリジン及び1-メチルイミダゾールからなる群より選択される少なくとも1種である、(E 1) に記載の方法。

(E 3)

工程 (1) で使用される前記塩基はN, N-ジメチルアミノピリジンである、(E 2) に記載の方法。

[0038] (E 4)

工程 (1) で使用される前記溶媒は、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、4-メチルテトラヒドロピラン、シクロペンチルメチルエーテル、及びtert-ブチルメチルエーテルからなる群より選択される少なくとも1種である、(E 1)～(E 3) のいずれかに記載の方法。

(E 5)

工程 (1) で使用される前記溶媒はアセトニトリルである、(E 4) に記載の方法。

[0039] (E 6)

R_9 は $-C(=O)-O-R_{12}$ であり、

R_{12} はC 1～6 アルキル基又はアリール基である、

(E 1)～(E 5) のいずれかに記載の方法。

(E 7)

R_2 はハロゲン原子である、(E 6) に記載の方法。

(E 8)

R_2 はフッ素原子であり、

R_9 は $-C(=O)-O-CH_3$ であり、

X_1 は塩素原子である、

(E 7) に記載の方法。

[0040] 本開示により提供される発明はまた、例えば下記（F 1）に記載の化合物を含む。

（F 1）

（2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル）メチルメチルカーボネート。

発明の効果

[0041] 本開示により、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な特定のアリールアミド誘導体の製造方法であって、アリールアミド誘導体を少ない工程数で得ることが可能な方法が提供される。

図面の簡単な説明

[0042] [図1]図1は、サンプル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1 b（Form I）の粉末X線回折パターンを示す。

[図3]図3は、サンプル1 cの粉末X線回折パターンを示す。

[図4]図4は、RAF 1が固定化されたセンサーチップ表面に被験化合物（ref-2、ref-3、ref-4、A-1、ref-1、ref-5又はB-1）とともに添加されたMEK 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、RAF 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MEK 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、RAF 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MEK 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、RAF 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、A-18、N-2、A-20、A-8、E-13又はH-1）とともに添加されたMEK 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、被験化合物（ref-5又は化合物A-1）の存在下で培養されたA549細胞から抽出したタンパク質（p-MEK、MEK、p-ERK、及びERK）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9]図9は、ヒト肺癌細胞株Calu-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）の経時的変化を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0043] 以下、本開示の例示的な実施形態を説明する。

[0044] 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。

[0045] 本開示において、C1～6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-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、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。

[0046] 本開示において、C2～7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、ペンテニル基、ペンタジエニル基、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。

[0047] 本開示において、C2～7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、ペンチニル基、ペンタジイニル基、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。

[0048] 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、C 1～6 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、C 3～6 シクロアルキル基とは、環を構成する原子数が 3～6 の単環式環状アルキル基を意味する。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。

[0051] 本開示において、アリール基とは、炭素数 6～10 の芳香族炭化水素基を意味する。例えば、フェニル基、1-ナフチル基、及び2-ナフチル基が挙げられる。

[0052] 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

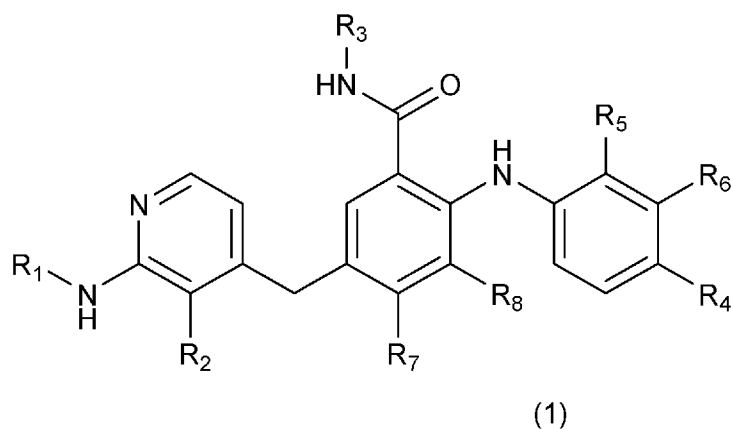
、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩が挙げられる。中でも、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩、ルビジウム塩などのアルカリ金属塩が好ましく、ナトリウム塩及びカリウム塩がより好ましい。

[0053] 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。

[0054] 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製造する方法であって、下記工程（I）を含む方法を提供する。

本開示の第2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製造する方法であって、下記工程（II）を含む方法を提供する。

[化15]



[式中、

R_1 は $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 又は $-S(=O)_2-R_{11}$ であり、

R_{11} 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C 1～6 アルコキシ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 1～6 アルキル基で置換されていてもよい。）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、

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、

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、

R₇は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、

R₈は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基である。]

[0055] 本開示の第1の態様の方法は、好ましい一実施形態において下記工程（I）をさらに含む。

本開示の第1の態様の方法は、好ましい一実施形態において下記工程（I）及び（I I I）をさらに含む。

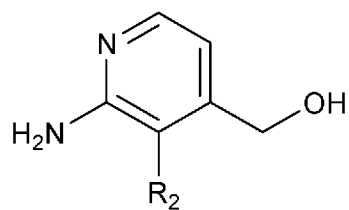
本開示の第2の態様の方法は、好ましい一実施形態において下記工程（I I I）をさらに含む。

[0056] 本開示の第3の態様は、下記一般式（4）で表される化合物を製造する方法であって、下記工程（I）を含む方法を提供する。

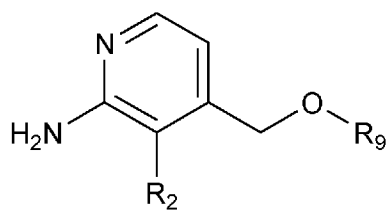
[0057] 工程（I）：

下記一般式（2）で表される化合物を、溶媒中、X₁－R₉で表される化合物及び塩基と反応させて、下記一般式（4）で表される化合物を得る工程

[化16]



(2)



(4)

[式中、

 R_2 は上記と同義であり、 X_1 はハロゲン原子又は $-O-R_9$ であり、

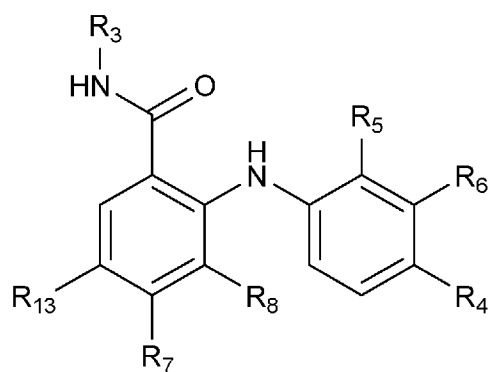
R_9 は $-C(=O)-R_{12}$ 、 $-C(=O)-O-R_{12}$ 又は $-P(=O)(-O-R_{12})_2$ であり、

 R_{12} はC 1～6 アルキル基又はアリール基である。]

[0058] 工程 (11) :

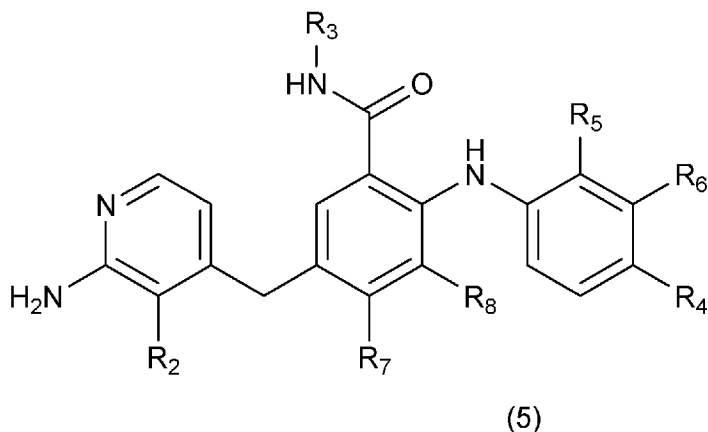
一般式 (4) で表される化合物を、溶媒中、触媒の存在下、下記一般式 (10) で表される化合物と反応させて、下記一般式 (5) で表される化合物を得る工程

[化17]



(10)

[化18]



[式中、

R_{13} は $-B(-OR_{14})(-OR_{15})$ 又は $-BF_3K$ であり、

R_{14} 及び R_{15} は各々独立して水素原子又は C 1～6 アルキル基（当該 C 1～6 アルキル基は C 1～6 アルコキシ基又はアリール基で置換されていてもよい。）であるか、又は R_{14} 及び R_{15} は、介在する酸素原子及びホウ素原子と一緒にあって 5～8 員の飽和又は不飽和環（当該環は、C 1～6 アルキル基、C 1～6 アルコキシ基又はアリール基で置換されていてもよいし、また、ベンゼン環と縮合していてもよい。）を形成しており、

$R_2 \sim R_9$ は上記と同義である。]

[0059] 工程 (I I I) :

一般式 (5) で表される化合物を $X_2-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 又は $X_2-S(=O)_2-R_{11}$ で表される化合物と反応させて、一般式 (1) で表される化合物若しくはその塩又は前記化合物若しくは塩の溶媒和物を得る工程

[式中、 X_2 はハロゲン原子であり、 R_{11} は上記と同義である。]

[0060] R_1 は、好ましくは $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ である。

R_{11} は、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 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 1～4 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。

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。

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。

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。

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である。

R₇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。

R₈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。

X₁は、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくは塩素原子である。

R₉は、好ましくは-C(=O)-O-R₁₂(ここで、R₁₂はC 1～6アルキル基又はアリール基である。)であり、より好ましくは-C(=O)-O-CH₃である。

[0061] 一般式(1)の化合物としては、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]ベンズアミドが挙げられる。

- [0062] 一般式（４）の化合物としては、例えば（２－アミノ－３－フルオロピリジン－４－イル）メチルメチルカーボネートが挙げられる。
- [0063] 一般式（２）の化合物としては、例えば（２－アミノ－３－フルオロピリジン－４－イル）メタノールが挙げられる。例えば（２－アミノ－３－フルオロピリジン－４－イル）メタノールは市販の試薬として入手できる。
- [0064] X_1-R_9 の化合物としては、例えば、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、無水酢酸、アセチルクロリド、クロロリン酸ジメチル、クロロリン酸ジエチル、及びクロロリン酸ジフェニルが挙げられる。好ましくは、例えば、クロロギ酸メチル及びクロロギ酸エチルからなる群より選択される少なくとも１種であり、より好ましくは例えばクロロギ酸メチルである。例えばクロロギ酸メチルは市販の試薬として入手できる。
- [0065] 工程（１）で使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、*N*，*N*－ジイソプロピルエチルアミン、*N*－メチルモルホリン、イミダゾール、ピリジン、*N*，*N*－ジメチルアミノピリジン、２，６－ジメチルピリジン、１－メチルイミダゾール、及び１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカー７－エンが挙げられる。好ましくは、例えば、*N*，*N*－ジメチルアミノピリジン及び１－メチルイミダゾールからなる群より選択される少なくとも１種であり、より好ましくは例えば*N*，*N*－ジメチルアミノピリジンである。
- [0066] 工程（１）で使用される溶媒としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトニトリル、*N*，*N*－ジメチルアセトアミド、*N*，*N*－ジメチルホルムアミド、*N*，*N*－ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、４－メチルテトラヒドロピラン、シクロペンチルメチルエーテル、*tert*－ブチルメチルエーテル、トルエン、キシレン、ヘプタン、及びシクロヘキサンが挙げられる。好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、４－メチルテトラヒドロピラン、シクロペンチルメチルエーテル、及び*tert*－ブチルメチル

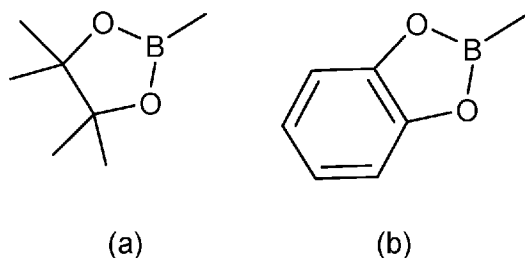
ルエーテルからなる群より選択される少なくとも1種であり、より好ましくは例えばアセトニトリルである。

[0067] 工程(1)の反応は、適当な温度(例えば、0℃～40℃)で一定時間(例えば、0.5時間～24時間)、反応混合物を攪拌することによって行うことができる。

[0068] 工程(1)の反応終了後の混合物はそのまま次の工程に供してもよいし、例えば単離又は精製を行ってから次の工程に供してもよい。

[0069] R_{13} は、好ましくは下記式(a)の基、下記式(b)の基、 $-B(-OH)_2$ 、又は $-BF_3K$ 、であり、より好ましくは下記式(a)の基である。

[化19]



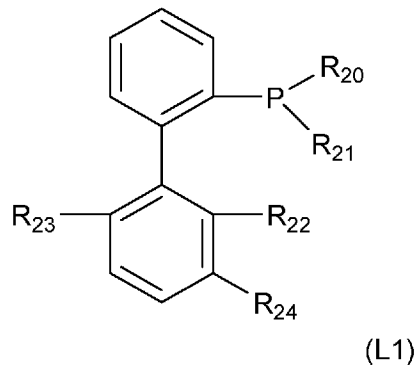
[0070] 一般式(10)の化合物としては、例えば2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ベンズアミドが挙げられる。

[0071] 一般式(5)の化合物としては、例えば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が挙げられる。

[0072] 工程(11)で使用される触媒としては、例えばパラジウム触媒又はニッケル触媒が挙げられる。

[0073] パラジウム触媒としては、例えば、ビス(アリルクロロパラジウム)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、及び酢酸パラジウム(11)からなる群より選択される少なくとも1種と、下記一般式(L1)で表される化合物と、の組み合わせが挙げられる。

[化20]



[式中、

R_{20} 及び R_{21} は各々独立して C 3 ～ 6 シクロアルキル基であり、

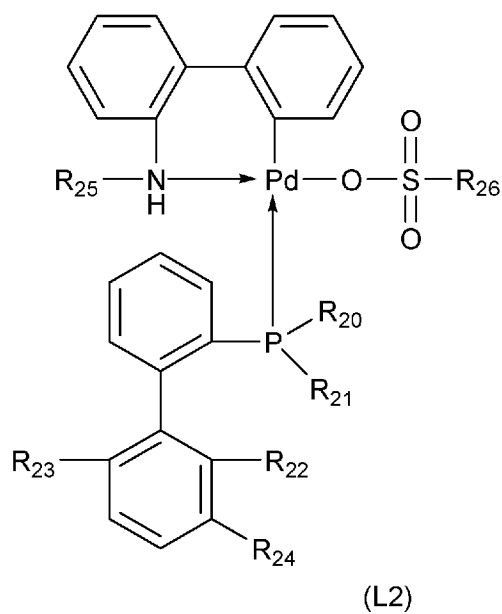
R_{22} は C 1 ～ 6 アルコキシ基又はアミノ基（当該アミノ基は C 1 ～ 6 アルキル基又はアリール基で置換されていてもよい。）であり、

R_{23} は水素原子又は C 1 ～ 6 アルコキシ基であり、

R_{24} は水素原子又は $-S(=O)_2-O-Na$ である。]

[0074] パラジウム触媒としてはまた、例えば下記一般式（L 2）で表される化合物が挙げられる。

[化21]



[式中、

R_{20} 及び R_{21} は各々独立して C 3 ～ 6 シクロアルキル基であり、

R_{22} はC 1～6 アルコキシ基又はアミノ基（当該アミノ基はC 1～6 アルキル基又はアリール基で置換されていてもよい。）であり、

R_{23} は水素原子又はC 1～6 アルコキシ基であり、

R_{24} は水素原子であり、

R_{25} は水素原子又はC 1～6 アルキル基であり、

R_{26} はC 1～6 アルキル基であり、

矢印は配位結合を表す。]

[0075] R_{20} 及び R_{21} は、好ましくはシクロヘキシル基である。

R_{22} は、好ましくはメトキシ基、イソプロポキシ基又はN, N-ジメチルアミノ基である。

R_{23} は、好ましくは水素原子、メトキシ基又はイソプロポキシ基である。

R_{24} は、好ましくは水素原子である。

R_{25} は、好ましくは水素原子又はメチル基である。

R_{26} は、好ましくはメチル基である。

[0076] 一般式 (L 1) で表される化合物は、好ましくは、例えば、2', 6'-ジメトキシ-2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル、及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-（N, N-ジメチルアミノ）ビフェニルからなる群より選択される少なくとも1種である。

[0077] 一般式 (L 2) で表される化合物は、好ましくは、例えば、

（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル）[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、

2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2-（N, N-ジメチルアミノ）ビフェニル（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム (I I) メタンスルホン酸塩、及び

（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）] パ

ラジウム (11) メタンスルホン酸塩

からなる群より選択される少なくとも1種であり、より好ましくは例えば

(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (11) メタンスルホン酸塩

である。

[0078] ニッケル触媒としては、例えば、ビス(1, 5-シクロオクタジエン) ニッケル及び塩化ニッケル (11) からなる群より選択される少なくとも1種と、トリシクロヘキシルホスフィン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン、及び1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ) プロパンからなる群より選択される少なくとも1種と、の組み合わせが挙げられる。

[0079] ニッケル触媒としてはまた、例えば、

ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン) ニッケル (11)、

ジクロロ [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ニッケル (11)、及び

ジクロロ [1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ) プロパン] ニッケル (11)

からなる群より選択される少なくとも1種が挙げられる。

[0080] 工程 (11) で使用される触媒は、好ましくは、例えば、

ビス(アリルクロロパラジウム) と2', 6'-ジメトキシ-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニルの組み合わせ、

ビス(アリルクロロパラジウム) と2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニルの組み合わせ、

ビス(アリルクロロパラジウム) と2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'- (N, N-ジメチルアミノ) ビフェニルの組み合わせ、

(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (11) メタンスルホン酸塩、

2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)メタンスルホン酸塩、及び

(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-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

からなる群より選択される少なくとも1つであり、より好ましくは例えば

(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-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

である。

[0081] 触媒として2種以上の化合物の組み合わせが使用される場合、それらは溶媒中で例えば錯体を形成してもよい。

[0082] 工程(II)で使用される溶媒としては例えばC1~6アルコールが挙げられる。好ましくは例えばC2~3アルコールであり、より好ましくは例えばエタノールである。

[0083] 工程(II)の反応は、適当な温度(例えば、40℃~90℃)で一定時間(例えば、0.5時間~24時間)、反応混合物を攪拌することによって行うことができる。

[0084] 工程(II)の反応終了後の混合物はそのまま次の工程に供してもよいし、例えば単離又は精製を行ってから次の工程に供してもよい。

[0085] 工程(III)において一般式(5)の化合物と反応させる化合物($X_2-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 又は $X_2-S(=O)_2-R_{11}$)は、好ましくは $X_2-S(=O)_2-NH-R_{11}$ であり、より好ましくはN-メチルスルファモイルクロリドである。

[0086] 工程(III)で使用される溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルイミダゾリジノン、N,N-ジメチルプロピレンウレア、テトラメチ

ルウレア、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、4-メチルテトラヒドロピラン、ピリジン、ジクロロメタン、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましくは、例えば、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルイミダゾリジノン、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、又はそれらの混合溶媒であり、より好ましくは例えばN, N-ジメチルイミダゾリジノンとテトラヒドロフランの混合溶媒である。

[0087] 工程(111)において例えばナトリウム塩を製造する場合、ナトリウム塩の製造に使用される溶媒としては、例えば、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、4-メチルテトラヒドロピラン、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましくは、例えば、アセトン、テトラヒドロフラン、又はそれらの混合溶媒である。

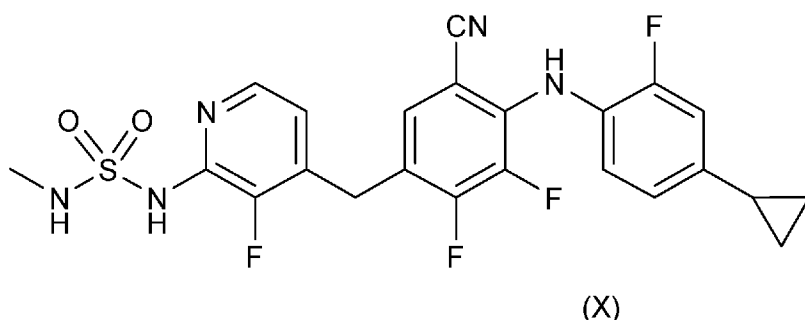
[0088] 工程(111)において例えばナトリウム塩を製造する場合、ナトリウム塩を結晶として析出させるのに使用される溶媒としては、例えば、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、4-メチルテトラヒドロピラン、シクロペンチルメチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、トルエン、キシレン、ヘプタン、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましくは、例えば、アセトン、テトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテル、ヘプタン、又はそれらの混合溶媒であり、より好ましくは例えばアセトンとテトラヒドロフランとtert-ブチルメチルエーテルの混合溶媒である。

[0089] 工程(111)の反応は、適当な温度（例えば、-10℃～30℃）で一定時間（例えば、0.5時間～24時間）、反応混合物を攪拌することによって行うことができる。

[0090] 第1又は第2の態様の方法によって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

トリウム塩を製造する場合、下記式（X）で表される化合物又はそのナトリウム塩が生成され得る。

[化22]



[0091] すなわち、一態様において、本開示は、式（X）で表される化合物又はそのナトリウム塩を提供する。

[0092] また、一態様において、本開示は、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と式（X）で表される化合物又はそのナトリウム塩とを含む組成物を提供する。

[0093] 一実施形態において、上記組成物は医薬組成物、好ましくは、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を有効成分として含有する医薬組成物である。

[0094] 一実施形態において、上記医薬組成物は細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防用医薬組成物である。

[0095] 式（X）の化合物又はそのナトリウム塩が生成される場合、生成される式（X）の化合物又はそのナトリウム塩の量は少なく、生成される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の重量に対して、例えば、3.0 w/w%以下、2.0 w/w%以下、1.0 w/w%以下、0.8 w/w%以下

、0.5 w/w%以下、又は0.3 w/w%以下である。

[0096] すなわち、上記組成物に含まれる式(X)の化合物又はそのナトリウム塩の量は、組成物に含まれる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の重量に対して、例えば、3.0 w/w%以下、2.0 w/w%以下、1.0 w/w%以下、0.8 w/w%以下、0.5 w/w%以下、又は0.3 w/w%以下である。

[0097] 上記組成物に含まれる式(X)の化合物又はそのナトリウム塩の量は、例えばHPLC分析により測定することができる。HPLCの分析条件としては、例えば、後掲の表1に記載の分析条件Cが挙げられる。

[0098] 上記組成物に含まれる式(X)の化合物又はそのナトリウム塩の量をHPLC分析により測定する場合、式(X)の化合物のピーク面積は、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、式(X)の化合物、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]ベンズアミドのその他の分解物のピーク面積の合計に対して、例えば、3.0%以下、2.0%以下、1.0%以下、0.8%以下、0.5%以下、又は0.3%以下である。

[0099] 本開示の発明の実施に関連してある化合物又はその塩の種晶を使用することがあり得る。一般に、種晶は、例えば、当該化合物又は塩の溶液を冷却する、当該化合物又は塩に対して溶解度の小さい溶媒（貧溶媒）を添加する、当該化合物又は塩の溶液の入った容器の壁をスパーテルでこする、又はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製してから当該化合物又は塩の溶液を減圧濃縮する、など、当業者によく知られた方法で取得することができる。

[0100] 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。

AA : 酢酸アンモニウム

tAmOH : tert-アミルアルコール

Boc : tert-ブトキシカルボニル

tBuOH : tert-ブタノール

2-BuOH : 2-ブタノール

tBuXPhos : 2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル

tBuDavePhos : 2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル

COMU : (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

CPME : シクロペンチルメチルエーテル

CyJohnPhos : 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル

DavePhos : 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル

DBU : ジアザビシクロウンデセン

DCC : N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCM : ジクロロメタン

DIPEA : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMA : N, N-ジメチルアセトアミド

DMAp : N, N-ジメチルアミノピリジン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMI : 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン

DMSO : ジメチルスルホキシド

EDC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジ

イミド

EDC・HCl: 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

EtOH: エタノール

FA: 脂肪酸

HATU: 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

HOAt: 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

HOObt: 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

IPA: イソプロパノール

JohnPhos: (2-ビフェニル)ジ-tert-ブチルホスフィン

LDA: リチウムジイソプロピルアミド

2-MeTHF: 2-メチルテトラヒドロフラン

MTHP: 4-メチルテトラヒドロピラン

MeCN: アセトニトリル

MeOH: メタノール

MePhos: 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-メチルビフェニル

NMP: N-メチル-2-ピロリドン

1-PrOH: 1-プロパノール

[PdCl(allyl)]₂: ビス(アリルクロロパラジウム)

RuPhos: 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル

RuPhos-Pd-G3: (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-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

S P h o s : 2', 6'-ジメトキシ-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル

T B M E : t e r t -ブチルメチルエーテル

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

X P h o s - P d - G 3 : (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
[0101] 本明細書において「室温」とは約20℃～約25℃の温度を意味する。

実施例

[0102] 以下、本開示を実施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。

[0103] [合成例]

以下の合成例において、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)分析は、以下の表1に記載の分析条件のいずれかを用いて行った。各化合物の検出は、フォトダイオードアレイ検出器又は質量分析計を用いて行ったが、蒸発光散乱検出などの他の手法を用いてもよい。

[表1-1]

表 1

分析条件	装置	カラム	カラム温度	検出波長 (PDA)
A	Waters H-Class	InertSustain AQ-C18 HP 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 3 μ m	35°C	210-400 nm
B	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 μ m	35°C	210-400 nm
C	Waters H-Class	InertSustain AQ-C18 HP 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 3 μ m	35°C	210-400 nm
D	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 5 μ m	35°C	210-400 nm
E	Nexera UC LCMS-2020	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. x 50 mm L, 2.7 μ m	35°C	210-400 nm

[表1-2]

表 1 (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/ H ₂ O B) 0.05% TFA/ MeCN	0-5.0 5.0-6.0	100/0 → 0/100 0/100	0.5
B	A) 0.1% FA/ MeCN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1
C	A) 0.05% TFA/ H ₂ O B) 0.05% TFA/ MeCN	0-10.0 10.0-15.0 15.0-16.0	65/35 → 55/45 55/45 → 0/100 0/100	0.5
D	A) MeOH B) 10 mM AA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	0.9
E	A) 0.05% TFA/ MeCN B) 0.05% TFA/ H ₂ O	0-1.5 1.5-2.0	5/95 → 100/0 100/0	1

[0104] NMRは、核磁気共鳴装置 JNM-ECZ500R (JEOL製) を用いて測定した。NMRデータは、ppm (parts per million) (δ) 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。

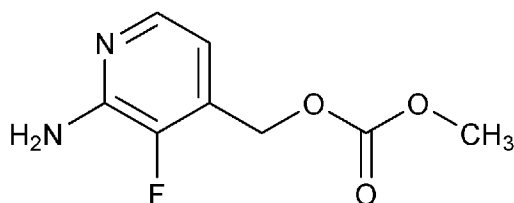
[0105] 市販の試薬はさらに精製することなく用いた。
すべての非水性反応は無水溶媒中で実施した。

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。

[0106] (合成例 1)

(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル) メチルメチルカーボネート (化合物 4 A) の合成

[化23]



(1-1) (2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル) メチルメチルカーボネート (化合物 4 A) の合成

(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル) メタノール (化合物 2 A) (30.0 g、211 mmol) 及び DMAP (28.4 g、232 mmol) を反応容器に添加した後、窒素置換した。MeCN (885 mL) を添加し、反応液の均一化を確認した後、クロロギ酸メチル (化合物 3 A) (16.2 mL、211 mmol) を1時間かけて滴下した。MeCN (15 mL) を加え、25℃にて2時間攪拌した。減圧下40℃にて溶液量90 mLまで溶媒を留去した後、酢酸イソプロピル (900 mL) を加えた。この溶液を15%塩化ナトリウム水溶液 (300 mL) で1回、15%塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) で1回、水 (150 mL) で2回洗浄し、減圧下40℃にて溶液量90 mLまで溶媒を留去した。得られた溶液にトルエン (300 mL) を添加した後、減圧下40℃にて溶液量90 mLまで溶媒を留去した。再びトルエン (300 mL) を添加した後、減圧下40℃にて溶液量90 mLまで溶媒を留去した。さらにトルエン (30 mL) を添加し、溶液内温を60℃まで昇温して析出した固体を溶解させた後、30分かけて40℃まで降温した。後述の(1-2)で得られた種晶 (75 mg) を添加し、溶液を30分間攪拌した。その後、溶液内温を30分間かけて25℃まで降温し、30分間攪拌した。ヘプタン (60 mL) を30分間かけて

添加し、30分間攪拌した。再びヘプタン（60 mL）を30分間かけて添加し、1時間30分間攪拌した。さらにヘプタン（120 mL）を30分間かけて添加し、30分間攪拌した。析出した固体をろ取し、ヘプタン（45 mL）及びトルエン（15 mL）の混合溶媒で洗浄後、減圧乾燥して化合物4 A（35.1 g、収率83%）を得た。

HPLC純度： 98.86%（分析条件A）

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

MS（ESI $^{+}$ ） m/z ： 201 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

[0107]（1-2）（2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル）メチルメチルカーボネート（化合物4 A）の種晶の合成

窒素雰囲気下、反応容器に（2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル）メタノール（化合物2 A）（10.0 g、70.4 mmol）及びDMAP（12.9 g、106 mmol）を添加した後、窒素置換した。MeCN（300 mL）を添加し、攪拌により得られた均一溶液に、クロロギ酸メチル（化合物3 A）（5.4 mL、70 mmol）を外温25℃で1時間かけて滴下した。得られた反応液を3時間攪拌した後、減圧濃縮した。濃縮残渣に2-MeTHF（100 mL）を加えて減圧濃縮し、残渣に2-MeTHF（100 mL）を添加して再度濃縮した。濃縮残渣に2-MeTHF（50 mL）を加え、析出した固体をろ別した後、ろ物を2-MeTHF（30 mL）で洗浄した（得られた洗浄液を洗浄液1と呼ぶ。）。残留したろ物を再度2-MeTHF（100 mL）で洗浄した（得られた洗浄液を洗浄液2と呼ぶ。）。ろ液と洗浄液1を合わせ、全体量25 mLまで減圧濃縮した後、2-MeTHF（5 mL）を加え、外温40℃で加熱攪拌して均一溶液を得た。この溶液にヘプタン（30 mL）を1時間かけて添加した後、外温35℃に冷却した。得られた混合物に再度ヘプタン（30 mL）を1時間かけて添加し、混合物を外温25℃に冷却した。析出した固体をろ別後、ろ物

をヘプタン／2-Me THF 混合液（3：1、28 mL）で洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせて減圧濃縮した。この濃縮残渣と、ろ過後の反応容器内に残留した残渣と、洗浄液2を減圧濃縮して得られる残渣とを合わせ、酢酸エチル及びヘプタンを移動相とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた化合物4 Aの酢酸エチル／ヘプタン溶液を減圧濃縮した。濃縮により得られた無色の固体を減圧下外温40℃にて乾燥して、化合物4 A（4.2 g、収率30%）を結晶として得た。

HPLC 純度： 99.99%（分析条件A）

[0108] （1-3）各種溶媒の反応選択性及び反応率

下記表2に記載の溶媒について反応選択性及び反応率を次のように調べた。反応容器に（2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル）メタノール（化合物2 A）、DMA P 及び溶媒を添加し、混合物を室温で攪拌した。化合物2 A に対して1.0当量分のクロロギ酸メチル（化合物3 A）を添加した後、攪拌を所定時間（表2に記載の時間）さらに継続した。得られた反応混合物について、分析条件Aを用いてHPLC 分析を行った。

[0109] 結果を表2に示す。表2は、下記不純物A、不純物B又は不純物Cと化合物4 Aのピーク面積比、及び下記式に従って算出された反応率を示す。

反応率 = [化合物4 Aのピーク面積 / (化合物2 Aのピーク面積 + 化合物4 Aのピーク面積)] × 100%

[0110] 化合物2 A

HPLC 保持時間 約0.77分

化合物4 A

HPLC 保持時間 1.63分

不純物A

LCMS m/z 258

HPLC 保持時間 2.24分

不純物B

LCMS m/z 369

H P L C 保持時間 2. 4 7 分

不純物 C

L C M S m / z 4 2 7

H P L C 保持時間 3. 1 1 分

[0111] [表2]

表 2

溶媒	化合物2A の添加量	DMAP の当量	撹拌時間	不純物A／ 化合物4A	不純物B／ 化合物4A	不純物C／ 化合物4A	反応率
2-MeTHF 4 mL	200 mg	1.0	1 時間	0.017	0.001	0.010	90%
MTHP 4 mL	200 mg	1.0	1 時間	0.028	0.017	0.026	73%
THF 4 mL	200 mg	1.0	1 時間	0.021	0.013	0.018	80%
CPME 4 mL	200 mg	1.0	1 時間	0.022	0.006	0.010	80%
TBME 4 mL	200 mg	1.0	1 時間	0.021	0.001	0.006	92%
MeCN 3 mL	100 mg	1.0	1 時間	0.003	ND	ND	81%
MeCN 3 mL	100 mg	1.1	1 時間	0.004	ND	ND	88%
MeCN 3 mL	100 mg	1.5	30 分	ND	ND	ND	94%

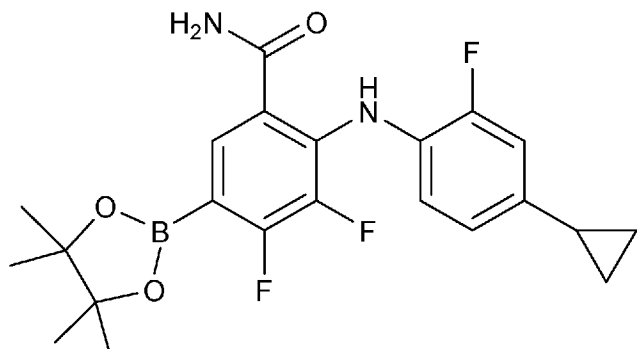
ND: 不検出

[0112] 上記結果から明らかなように、M e C N は反応選択性及び反応率の点で優れている。

[0113] (合成例 2)

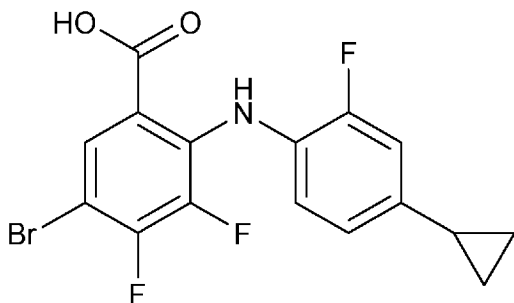
2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボラン - 2 - イル) ベンズアミド (化合物 1 0 A) の合成

[化24]



(2-1) 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8A)の合成

[化25]



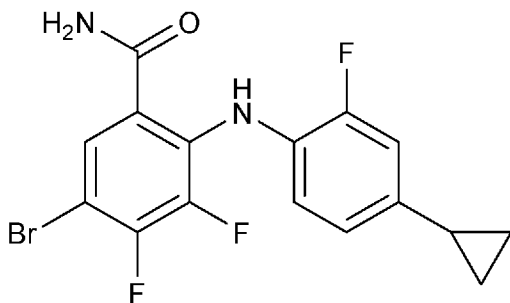
1 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド THF 溶液(206 mL、206 mmol)を入れた反応容器を外温-15℃に冷却し、4-シクロプロピル-2-フルオロアニリン(11.6 g、76.5 mmol)の THF (30 mL) 溶液を滴下した。さらに、5-ブロモ-2,3,4-トリフルオロ安息香酸(15.0 g、58.8 mmol)の THF (120 mL) 溶液を30分かけて滴下し、30分間攪拌した。反応混合物に5 M 塩酸(118 mL)を加え、室温に昇温し、酢酸イソプロピル(75 mL)で抽出した。有機層を水(75 mL)で2回、15%塩化ナトリウム水溶液(75 mL)で1回順次洗浄し、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℃で乾燥させて化合物8A(19.4 g、収率85%)を得た。

LCMS m/z : 386 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.62分 (分析条件B)

[0114] (2-2) 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9A) の合成

[化26]



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8A) (13.0g、33.7mmol) を入れた反応容器にMeCN (104mL)、THF (26mL) 及び1,1'-カルボニルジイミダゾール (8.2g、50.5mmol) 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 (13mL) を加え、室温で30分間攪拌した後、水 (117mL) 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℃で乾燥させて化合物9A (12.0g、収率93%) を得た。

LCMS m/z : 385 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.52分 (分析条件B)

[0115] (2-3) 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-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ベンズアミド (化合物10A) の合成

窒素雰囲気下、酢酸カリウム (7.64g、77.8mmol)、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9A) (10.0g、26.0mmol) 及びビスピナコールジボロン (7.25g、28.6mmol) を2-MeTHF (150mL) に懸濁し、反応容器内を窒素置換した。得られた混合物に

X P h o s - P d - G 3 (4 4 0 m g 、 0 . 5 1 9 m m o l) を加え、再度反応容器内を窒素置換した。混合物を外温 8 0 ° C に加熱し、6 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、ろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣にシクロペンチルメチルエーテル (5 0 m L) を加え、再度減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にシクロペンチルメチルエーテル (5 0 m L) を加え、再度減圧濃縮した後、残渣にシクロペンチルメチルエーテル (5 0 m L) を加え、析出した固体をろ取した。ろ物をシクロペンチルメチルエーテル (3 0 m L) で洗浄後、減圧下 4 0 ° C にて乾燥して化合物 1 0 A (7 . 0 2 g 、収率 6 3 %) を得た。

H P L C 純度 : 9 7 . 6 0 % (分析条件 A)

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - d_6) δ : 9 . 8 3 (1 H , b r s) , 8 . 4 0 - 8 . 3 2 (1 H , b r s) , 7 . 7 7 (1 H , d , J = 5 . 2 \text{ Hz}) , 7 . 7 2 - 7 . 6 3 (1 H , b r s) , 6 . 9 6 - 6 . 9 0 (2 H , m) , 6 . 8 3 (1 H , d d , J = 1 . 7 , 8 . 0 \text{ Hz}) , 1 . 9 3 - 1 . 8 6 (1 H , m) , 1 . 3 0 (1 2 H , s) , 0 . 9 5 - 0 . 9 0 (2 H , m) , 0 . 6 7 - 0 . 6 3 (2 H , m) .

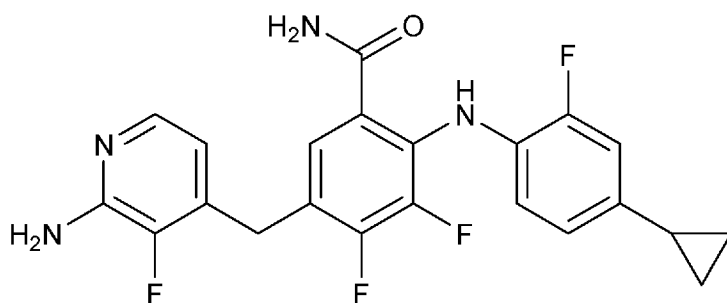
M S (E S I +) m/z : 4 3 3 [M + H] +

なお、化合物 1 0 A は、H P L C 分析の際に一部が加水分解を受けてボロン酸となる。そこで、化合物 1 0 A の純度は、化合物 1 0 A (保持時間 4 . 5 7 分、 m/z 4 3 3 [M + H] +) 及びボロン酸 (保持時間 約 3 . 4 8 分、 m/z 3 5 1 [M + H] +) のピーク面積の合計から算出した。

[0116] (合成例 3)

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 5 A) の合成

[化27]



(3-1) 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-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロベンズアミド(化合物5A)の合成

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9A)(15.00g、38.9mmol)、酢酸カリウム(11.47g、117mmol)、ビスピナコールジボロン(10.88g、42.8mmol)及び2-MeTHF(113mL)を添加した後、反応容器内を窒素置換した。この反応液にXPhos-Pd-G3(659mg、0.779mmol)を添加した後、反応容器内の窒素置換を行った。反応液の内温を80℃まで昇温し、4時間攪拌した。反応液の内温を25℃まで降温した後、(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチルメチルカーボネート(化合物4A)(11.69g、58.4mmol)、炭酸カリウム(16.15g、117mmol)及びRuPhos-Pd-G3(1.629g、1.947mmol)を添加した。反応容器内を窒素置換した後(反応容器内酸素濃度≤0.1%)、反応液の内温を75℃まで昇温した。EtOH(52mL、900mmol)を(溶液内温が60℃を下回らないように)ゆっくり滴下した後、4時間30分間攪拌した。化合物4Aの分解を確認した後(1%未満)、2-MeTHF(113mL)、N-アセチル-L-システイン水溶液(1.271g、113mL)を添加し、1時間攪拌した。反応液の内温を40℃まで降温した後、抽出した。有機層を0.1M塩酸(113mL)、0.1Mリン酸カリウム水溶液(113mL)、2%塩化ナトリウム水溶液(1

13 mL) で順次洗浄し、得られた有機層をろ過した。ろ液を減圧下で全体量75 mLまで濃縮し、濃縮残渣にトルエン(225 mL)を添加した。溶液量75 mLまで減圧下溶媒を留去した後、再びトルエン(225 mL)を添加した。溶液量75 mLまで減圧下溶媒を留去した後、内標準として1-ブタノール(12 mL)を添加し、 $^1\text{H-NMR}$ を測定してトルエンの含有量を算出し、トルエンを添加してトルエン量240 mLの溶液とした。反応液の内温を110°Cまで昇温し、固体の完溶を確認した後、90°Cまで降温した。後述の(4-2)(5)で得られた種晶(75 mg)を添加した後、反応液の内温を80°Cまで降温し、1時間攪拌した。溶液温度を60°Cまで降温し、30分攪拌した。溶液温度を40°Cまで降温し、30分攪拌した。溶液温度を25°Cまで降温し、30分攪拌した。溶液温度を5°Cまで降温し、30分攪拌した。析出した固体をろ取し、トルエン(45 mL)で洗浄後、減圧ろ過して化合物5A(12.6 g、収率75%)を得た。

HPLC純度: 99.69% (分析条件A)

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

MS (ESI+) m/z : 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0117] (3-2) 各種溶媒の反応選択性及び反応率

下記表3に記載の溶媒について反応選択性及び反応率を次のように調べた。反応容器に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-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ベンズアミド(化合物10A)(100 mg、0.231 mmol)、MeTHF(1.5 mL)、(2-アミノ-3-フルオロ

ピリジン-4-イル)メチルメチルカーボネート(化合物4A)(93mg、0.46mmol)及び炭酸カリウム(96mg、0.69mmol)を順次加え、反応容器内を窒素置換した。得られた混合物にビス(アリルクロロパラジウム)(2.1mg、5.8 μ mol)、2',6'-ジメトキシ-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル(4.8mg、12 μ mol)及び溶媒(1.5mL)を加え、反応容器を再度窒素置換した後、反応液を攪拌しつつ70℃に昇温した。添加剤(H₂O)(30 μ L)を約30分かけて添加した後又は添加剤(H₂O)を添加せずに、攪拌をさらに1時間継続し、得られた反応混合物について、分析条件Aを用いてHPLC分析を行った。

[0118] 結果を表3に示す。表3は、化合物5Aと下記不純物Dのピーク面積比、及び下記式に従って算出された反応率を示す。

$$\text{反応率} = \left[\frac{(\text{化合物5Aのピーク面積} + \text{不純物Dのピーク面積} + \text{不純物Eのピーク面積})}{(\text{化合物10Aのピーク面積} + \text{ボロン酸のピーク面積} + \text{化合物5Aのピーク面積} + \text{不純物Dのピーク面積} + \text{不純物Eのピーク面積})} \right] \times 100\%$$

[0119] 化合物5A

HPLC保持時間 約3.31分

不純物D

HPLC保持時間 約3.98分

不純物E

LCMS m/z 611

HPLC保持時間 約5.06分

[0120]

[表3]

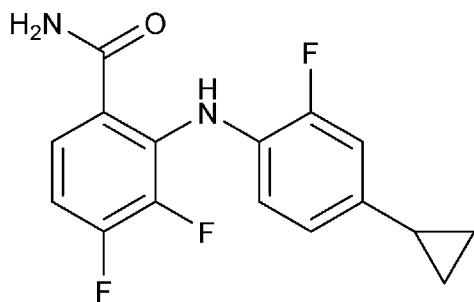
表3

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

[0121] 上記結果から明らかなように、EtOHは反応選択性及び反応率の点で優れている。

[0122] なお、不純物Dの構造式、NMRデータ、及びm/zは下記の通りである。

[化28]



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

MS (ESI⁺) m/z: 307 [M+H]⁺

[0123] (3-3) 各種触媒の反応選択性及び反応率

下記表4に記載の触媒について反応選択性及び反応率を次のように調べた。反応容器に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-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ベンズアミド(化合物10A)(100mg、0.231mmol)、MeTHF(1.5mL)、(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチルメチルカーボネート(化合物4A)(93mg、0.463mmol)及び炭酸カリウム(96mg、0.694mmol)を順次加え、反応容器内を窒素置換した。得られた混合物に触媒及びEtOH(0.7mL)を加え、反応容器を再度窒素置換した。反応液を70℃で1.5時間攪拌し、得られた反応混合物について、分析条件Aを用いてHPLC分析を行った。

[0124] 結果を表4に示す。表4は、化合物5Aと上記(3-2)に記載の不純物Dのピーク面積比、及び上記(3-2)に記載の式に従って算出された反応率を示す。

[表4]

表4

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

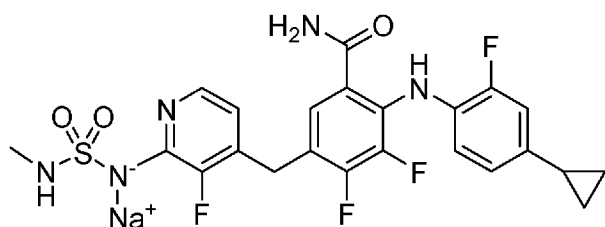
[0125] 上記結果から明らかなように、[PdCl(allyl)]₂とSPhosの組み合わせ、[PdCl(allyl)]₂とRuPhosの組み合わせ、[PdCl(allyl)]₂とDavePhosの組み合わせ、及びRuP

h o s - P d - G 3 は反応選択性及び反応率の点で優れている。

[0126] (合成例 4)

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 1 A) のナトリウム塩の合成

[化29]



(4 - 1) サンプル 1 a (F o r m l) の調製

反応容器に 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 5 A) (3. 0 0 g、6. 9 7 m m o l) を添加した後、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン (1 2 m L) 及び T H F (6 m L) を添加して溶解した。反応容器を窒素置換した後、ピリジン (1. 6 9 m L、2 0. 9 1 m m o l) を添加し、0℃に冷却した。N - メチルスルファモイルクロリド (0. 6 7 m L、7. 6 7 m m o l) を加えて 4 5 分攪拌後、ピリジン (0. 1 0 m L、1. 2 6 m m o l) 及び N - メチルスルファモイルクロリド (0. 3 0 m L、3. 4 2 m m o l) を加えて 3 5 分攪拌した。続いてピリジン (0. 2 4 m L、2. 9 3 m m o l) 及び N - メチルスルファモイルクロリド (0. 1 3 m L、1. 4 6 m m o l) を加えて 3 5 分攪拌した後、ピリジン (0. 0 9 m L、1. 1 2 m m o l) 及び N - メチルスルファモイルクロリド (0. 0 5 m L、0. 5 6 m m o l) を加えて 3 時間攪拌した。反応液を T H F (1 8 m L) 及び T B M E (2 4 m L) で希釈した後、1 0 % 塩化ナトリウム水溶液 (1 5 g) を添加して反応を停止し、2 5℃に昇温した。反応液を分液し、上層 (有機層) を 1 0 % 塩化ナトリウム水溶液 (2 4 g) で洗浄した。得られた有機層を 1 5 m L まで減

圧濃縮し、THF（45 mL）で希釈した。この操作をあと2回繰り返した後、析出した無機塩類をろ別した。ろ別した無機塩類はTHF（15 mL）で洗浄し、ろ液と合わせた後、15 mLまで減圧濃縮した。残渣をアセトン（11 mL）で希釈した後、THF（9.3 mL）を添加した。得られた溶液を40℃に加温した後、5 M水酸化ナトリウム水溶液（1.32 mL、6.62 mmol）及び化合物1 Aのナトリウム塩の種晶（1.82 mg）（後述のサンプル1 b）のアセトン（0.7 mL）懸濁液を順次添加し、2時間30分攪拌した。アセトン（6.6 mL）を30分かけて添加した後、2時間攪拌した。アセトン（18.2 mL）を20分かけて添加した後、45分攪拌した。TBME（24 mL）を20分かけて添加した後、50分攪拌した。得られた懸濁液を30分かけて25℃まで冷却し、1時間攪拌した後、室温で終夜静置した。終夜静置後、懸濁液を25℃で2時間30分攪拌した。析出した固体をろ取し、アセトン（11.0 mL）及びTBME（11.0 mL）の混合溶媒で洗浄後、減圧乾燥して化合物1 Aのナトリウム塩（2.77 g、収率73%）を得た（サンプル1 a（Form I））。

HPLC純度： 99.49%（分析条件C）

HPLC保持時間： 7.02分（分析条件C）

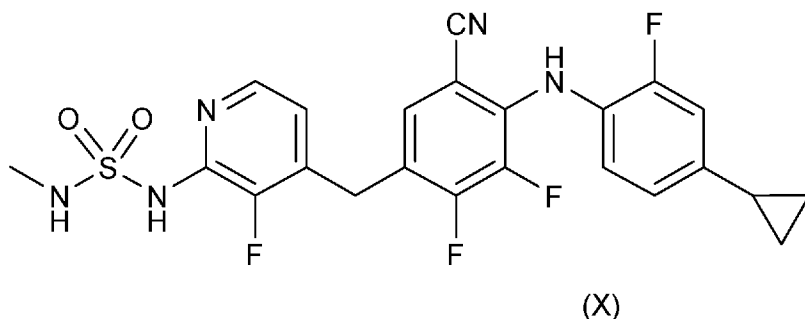
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.36 (1H, brs), 8.21 (1H, brs), 7.68 (1H, brs), 7.60–7.55 (2H, m), 6.89 (1H, brd, $J=13.5\text{ Hz}$), 6.82–6.75 (2H, m), 6.17 (1H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 5.50 (1H, q, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.85 (2H, s), 2.28 (3H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.90–1.83 (1H, m), 0.92–0.87 (2H, m), 0.64–0.60 (2H, m).

MS (ESI⁺) m/z : 524 $[\text{M}+2\text{H}-\text{Na}]^+$

[0127] 得られたサンプル1 a（Form I）のHPLC分析において、下記式（X）で表される化合物が検出された。化合物1 A、式（X）の化合物、及び化合物1 Aのその他の分解物のピーク面積の合計を100とした場合の式（

X) の化合物のピーク面積の比は 0.27 であった。サンプル 1 a (Form I) 中の式 (X) の化合物又はそのナトリウム塩の含有量は十分に低いと言える。

[化30]



HPLC 保持時間： 8.81 分 (分析条件 C)

MS (ESI⁺) m/z : 506 [M+H]⁺

[0128] (4-2) サンプル 1 b (Form I) の調製

(1) N-[4-[[tert-ブチル(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

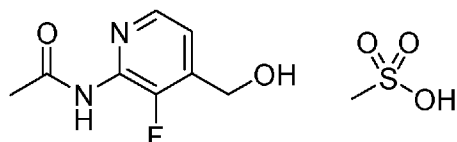
反応容器に tert-ブチル-[(2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル)メトキシ]-ジメチルシラン (180 g、653 mmol)、Xantphos (22.7 g、39.2 mmol)、炭酸カリウム (135 g、979 mmol)、アセトアミド (77.1 g、1.31 mol) 及び 2-メチル-2-ブタノール (540 mL) を加え、減圧脱気し、窒素で置換した。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (14.9 g、16.3 mmol) 及びトルエン (540 mL) を加え、さらに減圧脱気し、窒素で置換した。窒素雰囲気下、混合物を外温 120℃ に加温し、7 時間攪拌した。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-[[tert-ブチル(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。

LCMS m/z : 299 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.81分 (分析条件B)

[0129] (2) 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13A) の合成

[化31]



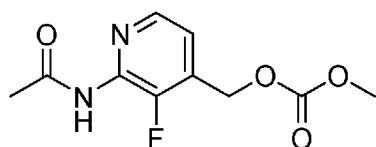
反応容器に、得られたN-[4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-3-フルオロピリジン-2-イル]アセトアミドのトルエン溶液、トルエン(175 mL)及びMeOH(195 mL)を加え、減圧脱気し、窒素で置換した。メタンスルホン酸(188 g、1.96 mol)を外温10℃で滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を外温0℃に冷却し、3時間攪拌した。析出物をろ取し、冷却したトルエン(312 mL)及びMeOH(78 mL)の混合液で洗浄した。反応容器に、ろ取した固体並びにトルエン(1.1 L)及びEtOH(492 mL)の混合液を加え、外温0℃で1時間攪拌した。固体をろ取し、トルエン(281 mL)及びEtOH(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13A(149 g、収率81%)を得た。

LCMS m/z : 185 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.30分 (分析条件D)

[0130] (3) (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14A) の合成

[化32]



N-[3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]ア

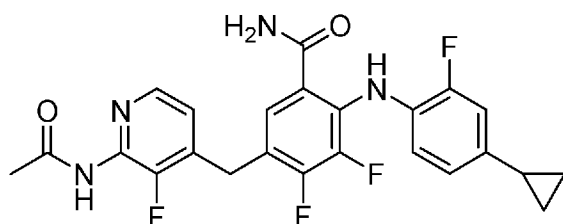
セトアミドメタンスルホン酸塩（化合物13A）（50.0g、178mmol）及び2-MeTHF（750mL）を入れた反応容器にDMA P（52.3g、428mmol）を室温に加えた。外温を0℃に冷却し、クロロギ酸メチル（21.9g、232mmol）を加え、室温に昇温し、攪拌した。析出した固体をろ別し、ろ液を外温40℃で減圧濃縮した。濃縮残渣に酢酸エチル（300mL）を加え、室温で溶解させた後、DIPEA（31.2mL、178mmol）、ヘプタン（150mL）及び種晶を加えた。結晶の析出を確認した後、ヘプタン（1L）を加えた。スラリーを外温0℃に冷却した後、結晶をろ取し、酢酸エチル／ヘプタン（2／7）の混合液で洗浄した。減圧下外温40℃で乾燥させて、化合物14A（31.3g、収率72%）を無色固体として得た。

LCMS m/z : 243 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.37分（分析条件B）

[0131] (4) 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（化合物15A）の合成

[化33]



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9A）（10.0g、26.0mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（7.3g、28.6mmol）、酢酸カリウム（7.6g、77.9mmol）及び2-MeTHF（150mL）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）

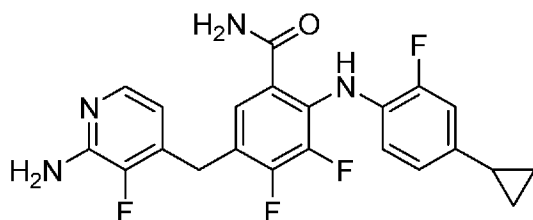
メタンスルホン酸塩（440 mg、0.52 mmol）を加え、さらに減圧脱気し、窒素で置換した。窒素雰囲気下、混合物を外温80℃に加温し、6時間攪拌した。外温を室温に冷却し、炭酸カリウム（10.8 g、77.9 mmol）を加え、減圧脱気し、窒素置換した。（2-ジシクロヘキシルホスフィノー2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）]パラジウム（II）メタンスルホン酸塩（1.1 g、1.3 mmol）を加え、さらに減圧脱気し、窒素置換した後、（2-アセトアミド-3-フルオロピリジン-4-イル）メチルメチルカルボネート（化合物14A）（12.6 g、51.9 mmol）の2-MeTHF（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 μ L、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MeCN（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。結晶をろ取し、MeCN（200 mL）で洗浄し、減圧下外温40℃で乾燥させて化合物15A（8.34 g、収率68%）を得た。

LCMS m/z : 471 [M-H]⁻

HPLC保持時間: 0.74分（分析条件B）

[0132] (5) 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5A）の合成

[化34]

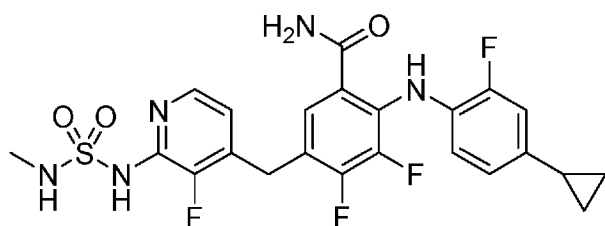


5-[(2-アセトアミド-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロベンズアミド(化合物15A)(100mg、0.21mmol)を入れた反応容器にMeOH(3mL)及び5M塩酸(0.42mL、2.1mmol)を加え、外温50℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、2M水酸化ナトリウム水溶液(1.1mL、2.1mmol)を加えた。得られたスラリーに水(0.5mL)を加え、結晶をろ取した。MeOH/水(3/2)の混合液で洗浄し、減圧下外温40℃で乾燥させて、化合物5A(77.7mg、収率85%)を無色固体として得た。

LCMS m/z: 431 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.61分(分析条件B)

[0133] (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-(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1A)の合成
[化35]



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5A)(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MeCN(0.6mL)、水(0.3mL)及び種晶(後述の製造例A-1-1で得られたもの)(1mg)を加え、室温に昇温し、水(0.7mL)及びMeCN(0.4mL)を加え、20時間攪拌した。析出物をろ取し、MeCN/

水（1／1）の混合液で洗浄して、化合物1 A（93.1 mg、収率77％）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E）

[0134] (7) 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1 A）のナトリウム塩の調製

(i) サンプル1 b（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1 A）（3.03 g）にアセトン（10.6 mL）及びDMSO（1.51 mL）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EtOH溶液（3.03 mL）及び化合物1 Aのナトリウム塩の種晶（後述のサンプル1 c）を加え、室温で1時間攪拌し、次いでEtOH（15.1 mL）を加え、室温で4時間攪拌した。その後、さらにEtOH（15.1 mL）を加え、室温で4時間攪拌して、化合物1 Aのナトリウム塩（2.74 g）を粉末状結晶として得た（サンプル1 b（Form I））。

[0135] (ii) サンプル1 cの調製

化合物1 A（53.6 mg）に20％ナトリウムエトキシドEtOH溶液（0.054 mL）及びメチルイソブチルケトン（0.161 mL）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（0.161 mL）を加え、60℃で4日間攪拌した。その後、DMSO（0.054 mL）を加え、60℃で5時間攪拌して、化合物1 Aのナトリウム塩（25.6 mg）を粉末状結晶として得た（サンプル1 c）。

[0136] (4-3) 粉末X線回折測定

サンプル1 a（Form I）を下記条件で粉末X線回折測定に供した。

測定装置： E m p y r e a n (P A N a l y t i c a l 製)

対陰極： C u

管電圧： 4 5 k V

管電流： 4 0 m A

走査方式： 連続

ステップ幅： 0. 0 2 6 2 6 0 6 °

走査軸： 2 θ

ステップ当たりのサンプリング時間： 5. 1 0 0 秒

走査範囲： 3 ~ 2 5 °

[0137] サンプル 1 b (F o r m I) 及びサンプル 1 c を下記条件で粉末 X 線回折測定に供した。

測定装置： S m a r t L a b、D / T e x U l t r a d e t e c t o r (リガク社製)

対陰極： C u

管電圧： 4 5 k V

管電流： 2 0 0 m A

サンプリング幅： 0. 0 2 °

[0138] 粉末 X 線回折測定の結果を図 1 ~ 3 に示す。図 1 は、サンプル 1 a (F o r m I) の粉末 X 線回折パターンを示す。図 2 は、サンプル 1 b (F o r m I) の粉末 X 線回折パターンを示す。図 3 は、サンプル 1 c の粉末 X 線回折パターンを示す。図 1 ~ 3 において、横軸 (X 軸) は回折角 2 θ (°) を表し、縦軸 (Y 軸) は回折強度を表す。

[0139] [参考例]

以下、特定のアリールアミド誘導体について参考例 (製造例及び試験例) を示す。以下の参考例に記載のアリールアミド誘導体 (化合物 A - 1、A - 2、A - 8、A - 18、A - 20、A - 25、A - 27、A - 33、B - 1、E - 1、E - 7、E - 13、H - 1、H - 3、H - 4、I - 1、J - 1、K - 10、L - 1、M - 1、N - 1、N - 2 及び P - 1) のうち、化合物 A

－1、A－2、A－8、A－18、A－20、A－25、A－27、A－33、B－1及びI－1は前述の一般式（1）の化合物である（化合物A－1は本明細書において化合物1Aとも呼ばれる。）。

[0140] [製造例]

以下の製造例において、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）（ δ ）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。

[0141] 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Acquity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。

[0142] 高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析は、下記表5に記載の分析条件のいずれかを用いて行った。

[表5-1]

表5

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

[表5-2]

表5 (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	
E	A) 0.05% TFA/ MeCN B) 0.05% TFA/ H ₂ O	0-1.5 1.5-2.0	5/95 → 100/0 100/0	1
H	A) 0.1% FA/ MeCN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.75 1.75-2.00	5/95 → 100/0 100/0	1
B	A) 0.1% FA/ MeCN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1
I	A) 0.1% FA/ MeCN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	40/60 → 100/0 100/0	1
D	A) MeOH B) 10 mM AA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	0.9
F	A) 0.05% TFA/ MeCN B) 0.05% TFA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1
G	A) 0.05% FA/ MeCN B) 0.05% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1

[0143] マイクロウェーブ反応は、B i o t a g e社製 I n i t i a t o r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。

[0144] 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。

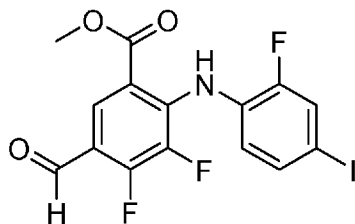
減圧濃縮又は溶媒留去はロータリーエバポレータを用いて行った。

[0145] 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 a 9 の製造例」とは製造例 a 9 - 1 を意味する。

[0146] 化合物 a 1 :

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36]



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 (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。

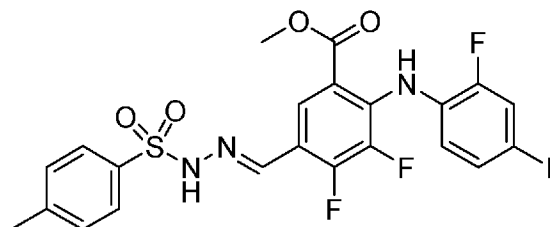
LCMS m/z : 436 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.00 分 (分析条件 I)

[0147] 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37]



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。

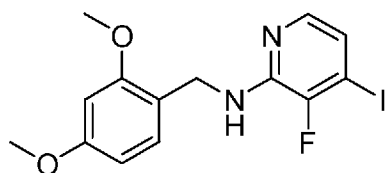
LCMS m/z : 604 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.06分（分析条件I）

[0148] 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38]



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。

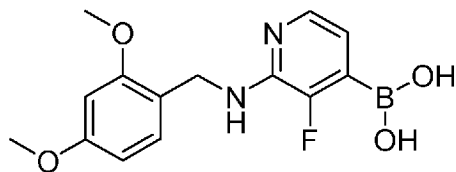
LCMS m/z : 389 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.94分（分析条件B）

[0149] 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39]



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、2.70 g、6.96 mmol)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (568 mg、0.696 mmol)、酢酸カリウム (2.05 g、20.9 mmol) 及びビス(ピナコラト)ジボロン (2.65 g、10.4 mmol) の 1,4-ジオキサン溶液 (27 mL) を窒素雰囲気下、90℃で5時間、次いで110℃で19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 (2.07 g、97%) を油状物質として得た。

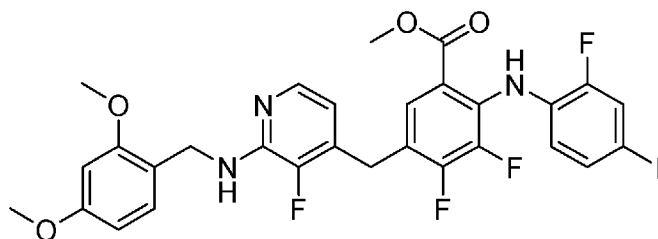
LCMS m/z : 307 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.44 分 (分析条件 B)

[0150] 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40]



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、1.30 g、2.16 mmol)、[2-

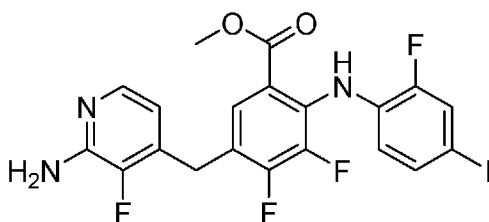
〔（２，４－ジメトキシフェニル）メチルアミノ〕－３－フルオロピリジン－４－イル〕ボロン酸（化合物 a 4、１．９８ｇ、６．４６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３５７ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン懸濁液（５９ｍＬ）を窒素雰囲気下、１００℃で２．５時間、次いで１１０℃で３時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び１３％食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、表題化合物（５２４ｍｇ、３６％）を泡状物質として得た。

LCMS m/z : 682 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : １．０３分（分析条件 I）

[0151] 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41]



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、５２３ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）のDCM溶液（１６ｍＬ）を０℃に冷却し、トリフルオロ酢酸（１５．７ｍＬ）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（０．０５％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（３２１ｍｇ、７９％）を油状物質として得た。

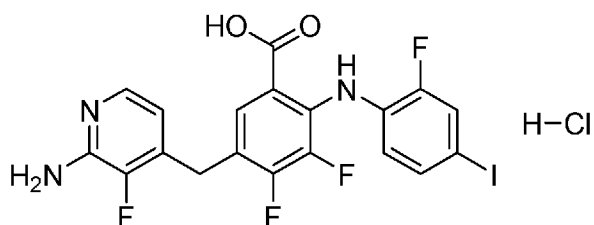
LCMS m/z : 532 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 0.55分（分析条件I）

[0152] 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42]



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、4.00g、7.53mmol)のTHF(64mL)及び水(32mL)混合溶液を0℃に冷却し、水酸化リチウム水和物(948mg、22.6mmol)を加え、室温で3.5時間攪拌した。0℃に冷却後、反応混合物に5M塩酸(15.1mL)を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を水及びTBMEで洗浄して、表題化合物(4.20g、quant.)を紫色固体として得た。

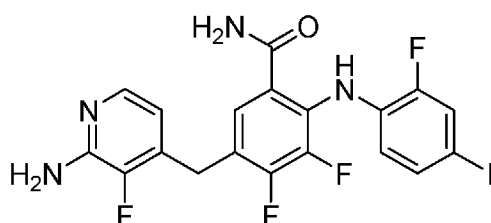
LCMS m/z : 518 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 0.68分（分析条件B）

[0153] 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43]



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、200mg、0.361mmol)の無水DMF溶液(3.6mL)を0℃に冷却し、HOOBt(67.8mg、0.415mmol)及びEDC・HCl(80.0mg、0.415mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。さらにHOOBt(8.8mg、0.054mmol)及びEDC・HCl(10.4mg、0.054mmol)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(0.103mL、0.722mmol)及びDIPEA(0.189mL、1.08mmol)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(1mL)に溶解させ、ヘキサン(10mL)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(162mg、87%)を無色固体として得た。

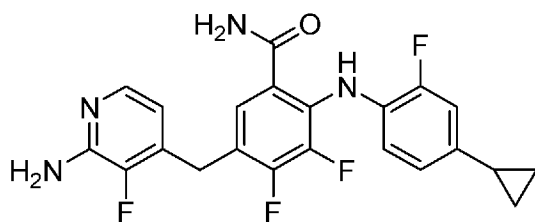
LCMS m/z : 517 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.64分(分析条件B)

[0154] 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44]



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、100mg、0.194mmol)の無水THF溶液(1.9mL)にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(11.2mg、9.68 μ mol)及び0.5Mシクロプロピル亜鉛ブロミド(1.94mL、0.969mmol)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(5mL)を加え、セライトろ過後、酢酸エチル(3mL)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、11mL)を加え、固体をろ取し、ヘキサン(3mL)で洗浄して、化合物a9(63.4mg、76%)を無色固体として得た。

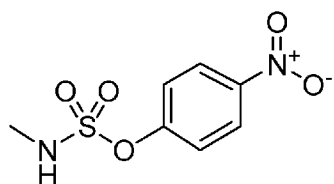
LCMS m/z : 431 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.61分(分析条件B)

[0155] 化合物r1:

メチルスルファミン酸 4-ニトロフェニル

[化45]



4-ニトロフェノール(5.00g、35.9mmol)及びトリエチルアミン(11.3mL、81.0mmol)のジクロロメタン溶液(60mL)を-78℃に冷却し、メチルスルファモイルクロリド(5.82g、44.9mmol)のジクロロメタン溶液(15mL)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。

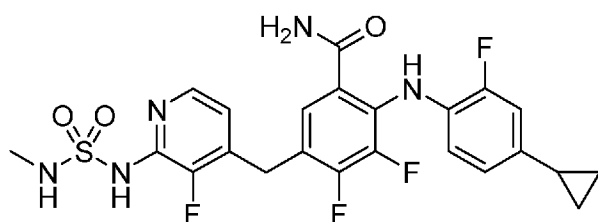
HPLC保持時間: 0.63分(分析条件B)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.31 (2H, m), 7.46 (2H, m), 4.68 (1H, m), 3.00 (3H, d, $J = 5.4\text{ Hz}$).

[0156] 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46]



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 a 9、2.47 g、5.74 mmol) を無水 DMF (28.7 mL) に溶解させ、ピリジン (2.78 mL、34.4 mmol) 及びメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニル (化合物 r 1、4.00 g、17.2 mmol) 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 (24.7 mL) を加えた。アセトニトリル (3 mL) 及び水 (19.8 mL) 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、49.4 mL) で洗浄して、化合物 A-1 (2.56 g、85%) を無色固体として得た。

LCMS m/z : 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$

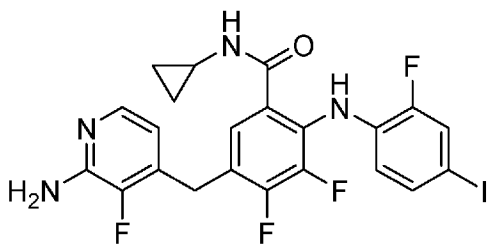
HPLC 保持時間: 1.13 分 (分析条件 E)

[0157] 化合物 a 10:

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

エニル) アミノ) ベンズアミド

[化47]



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 、 1 0 0 m g 、 0 . 1 9 3 m m o l) を無水DM
F (1 m L) に溶解させ、室温でHOOBt (6 3 . 1 m g 、 0 . 3 8 7 m
m o l) 及びEDC · HCl (7 4 . 1 m g 、 0 . 3 8 7 m m o l) 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 (3 3 . 1 m g 、 0 .
5 8 0 m m o l) 及びDIPEA (0 . 1 0 1 m L 、 0 . 5 8 0 m m o l)
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 (1 0 3 m g 、 9 6 %) を褐色固体として得た。

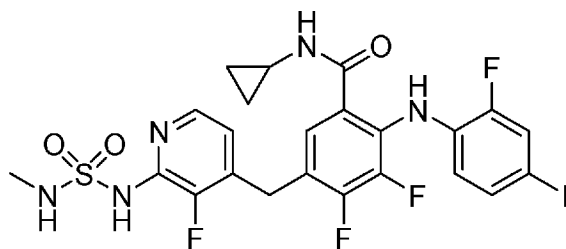
LCMS m/z : 557 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 0.73分 (分析条件B)

[0158] 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48]



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。

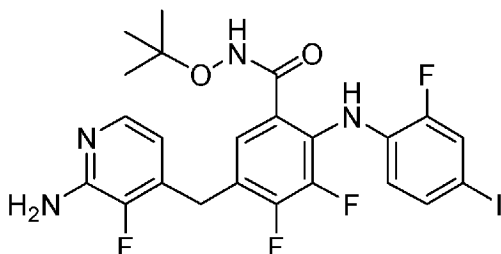
LCMS m/z : 650 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.65分(分析条件H)

[0159] 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-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49]



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DIPEA(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。

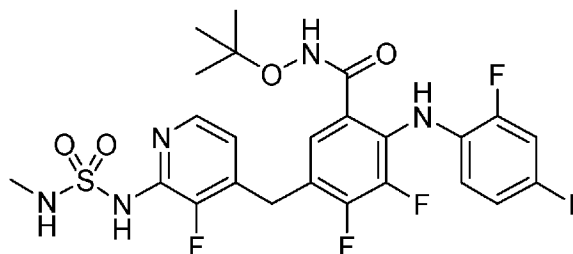
LCMS m/z : 589 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.77分(分析条件B)

[0160] 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)-N-(tert-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a12)より表題化合物を合成した。

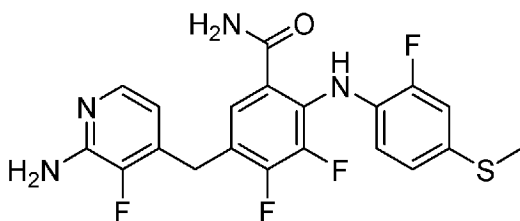
LCMS m/z: 682 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.69分(分析条件H)

[0161] 化合物a16:

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51]



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、30.0mg、0.058mmol)を無水1,4-ジオキサン(0.3mL)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 μ L、0.174 mmol) 及び [(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(II)メタンサルホン酸塩 (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。

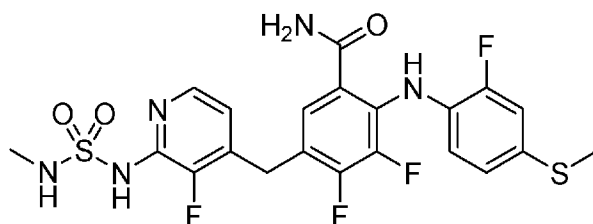
LCMS m/z : 437 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.60分 (分析条件B)

[0162] 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52]



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a16) より表題化合物を合成した。

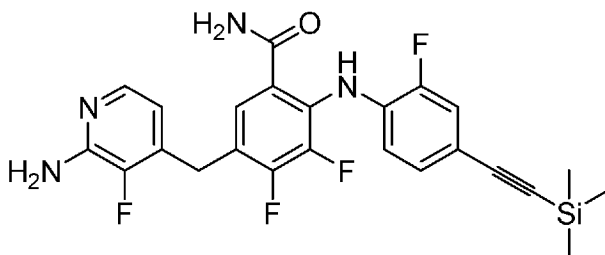
LCMS m/z : 530 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.09分 (分析条件E)

[0163] 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ル)アニリノ]ベンズアミド

[化53]



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、2.67 g、5.17 mmol) の無水 THF 溶液 (26 mL) にトリエチルアミン (31.7 mL、228 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (1.43 mL、10.3 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (363 mg、0.517 mmol) 及びヨウ化銅(I) (296 mg、1.55 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、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 (2.57 g、83%) を無色固体として得た。

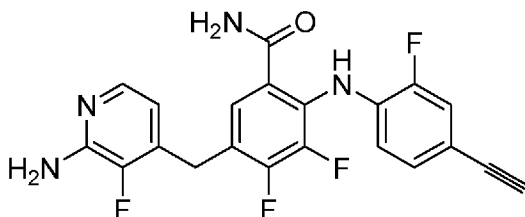
LCMS m/z : 487 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.84 分 (分析条件 G)

[0164] 化合物 a 19:

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54]



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 a 18、20.0 mg、0.041 mmol)

mol) の MeOH 溶液 (0.411 mL) に炭酸カリウム (17.0 mg、0.123 mmol) 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 (14 mg、82%) を無色固体として得た。

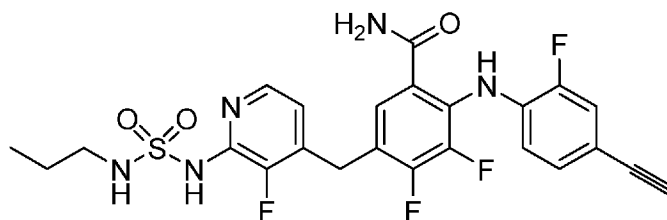
LCMS m/z : 415 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.60 分 (分析条件 G)

[0165] 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

[化55]



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。

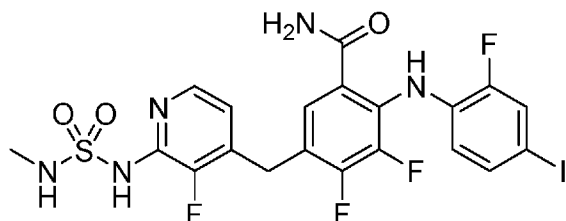
LCMS m/z : 536 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.18 分 (分析条件 E)

[0166] 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56]



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、10.0 mg、0.019 mmol) を無水 DMA (0.1 mL) に溶解させ、0℃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。

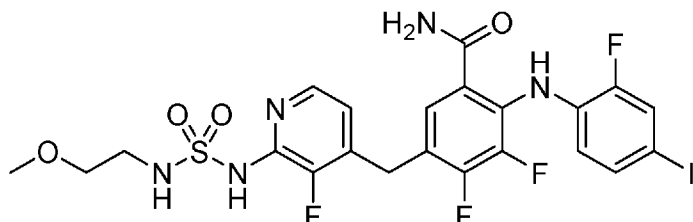
LCMS m/z : 610 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.15 分 (分析条件 E)

[0167] 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57]



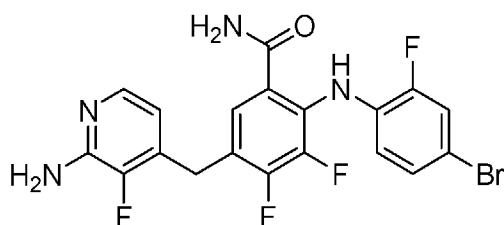
化合物 A-25 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド (化合物 a 8) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 654 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.17分 (分析条件E)

[0168] 化合物 a 21 :

5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(4-ブromo-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロベンズアミド
[化58]



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℃で24時間攪拌した。反応混合物を分取HPLC (TSK-gel ODS 80TS 5 μ m、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。

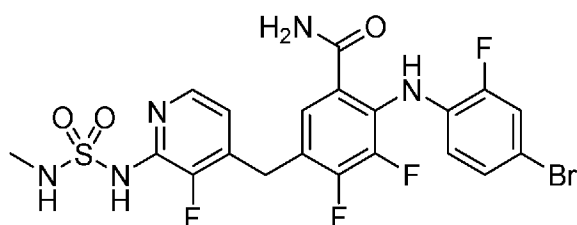
LCMS m/z : 469 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.61分 (分析条件B)

[0169] 化合物 A-27 :

2-(4-ブromo-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59]



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-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 (化合物 a21) より表題化合物を合成した。

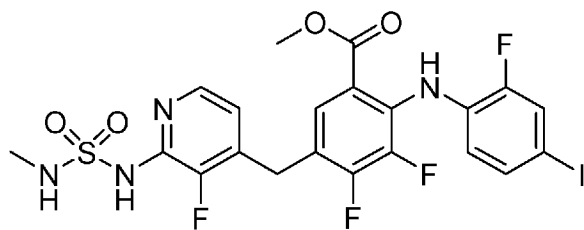
LCMS m/z : 562 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.13 分 (分析条件 E)

[0170] 化合物 b1:

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60]



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 a6) 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。

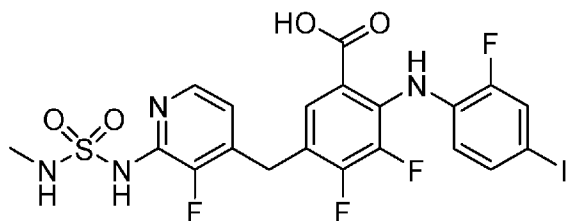
LCMS m/z : 436 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.00 分 (分析条件 I)

[0171] 化合物 b2:

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61]



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b1、158mg、0.253mmol)
 のTHF(4.8mL)及び水(2.4mL)混合溶液を0℃に冷却し、
 水酸化リチウム一水和物(60.6mg、2.53mmol)を加え、室
 温で2時間攪拌した。反応混合物に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た。乾燥剤
 をろ去後、減圧濃縮して、表題化合物(161mg)を泡状物質として得た。
 。

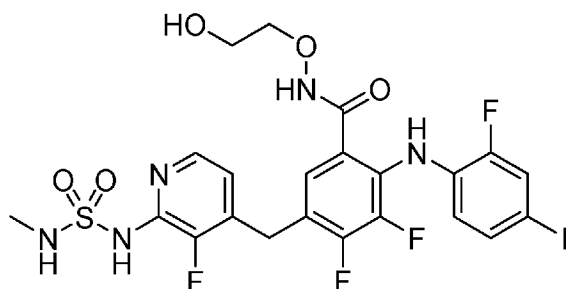
LCMS m/z : 611 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.67分(分析条件I)

[0172] 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62]



化合物a8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。

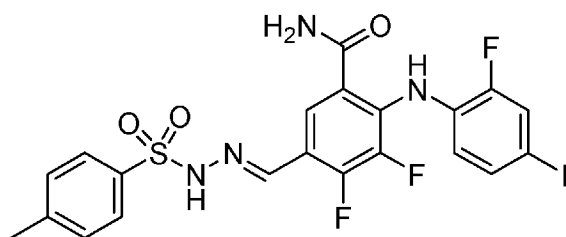
LCMS m/z : 670 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.07 分 (分析条件 E)

[0173] 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63]



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 (5.00 g、11.9 mmol) の無水 DMF 溶液 (59 mL) に 4-メチルベンゼンスルホニルヒドラジド (2.21 g、11.9 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。次いで、HOBt (1.94 g、11.9 mmol) 及び EDC·HCl (2.28 g、11.9 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に 7 M アンモニア MeOH 溶液 (3.39 mL、23.8 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、固体をろ去し、DMF (30 mL) で洗浄した。ろ液にアセトニトリル (90 mL) 及び 0.1 M 塩酸 (90 mL) 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 (6.27 g、90%) を無色固体として得た。

LCMS m/z : 589 $[M+H]^+$

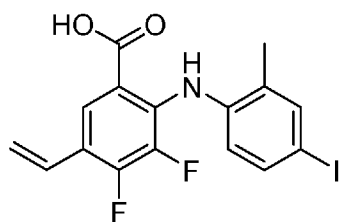
HPLC 保持時間: 0.90 分 (分析条件 B)

[0174] 化合物 c 5:

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64]



4-ヨード-2-メチルアニリン (636 mg、2.73 mmol) の無水THF溶液 (1.8 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 (5.08 mL、6.60 mmol) 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 (460 mg、2.28 mmol) の無水THF溶液 (3.9 mL) を加え、0℃で2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 (631 mg、67%) を褐色固体として得た。

LCMS m/z : 416 $[M+H]^+$

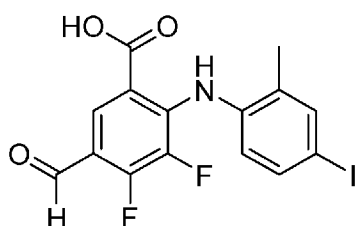
HPLC保持時間 : 0.99分 (分析条件D)

[0175] 化合物 c 6 :

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65]



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TH

F 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) (1.1 mL)、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。

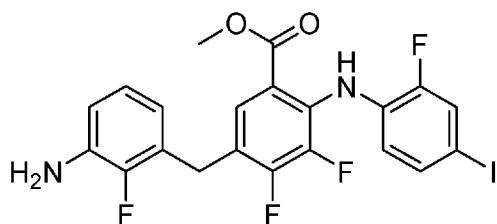
LCMS m/z : 418 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.86 分 (分析条件 B)

[0176] 化合物 d1:

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66]



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。

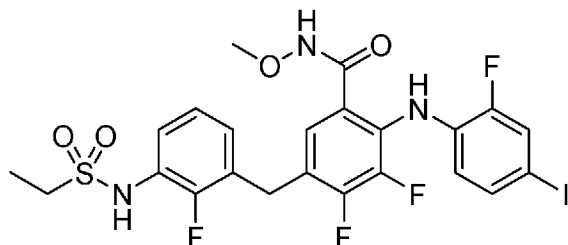
LCMS m/z : 531 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.96 分 (分析条件 I)

[0177] 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-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67]



化合物 A-25、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-[(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 1 2 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。

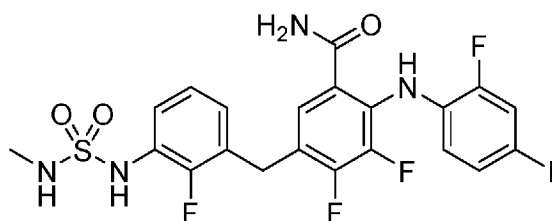
LCMS m/z : 638 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.68 分 (分析条件 H)

[0178] 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68]



化合物 A-25、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-[(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。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。

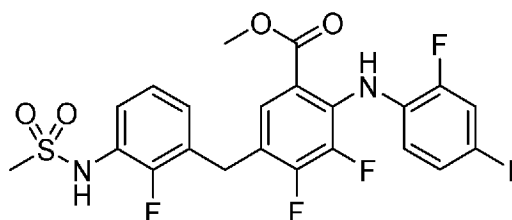
LCMS m/z: 609 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.23分(分析条件E)

[0179] 化合物e20:

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-(メタンサルホンアミド)フェニル]メチル]安息香酸メチル

[化69]



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、溶媒としてピリジンを用いた。

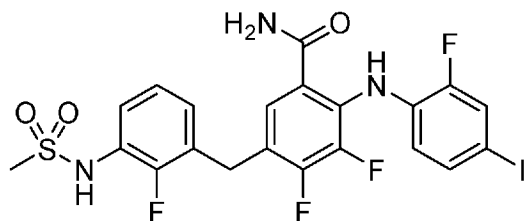
LCMS m/z: 609 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.01分(分析条件B)

[0180] 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-(メタンサルホンアミド)フェニル]メチル]ベンズアミド

[化70]



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- (メタンサルホンアミド) フェニル] メチル] 安息
 香酸メチル (化合物 e 20、23.0 mg、0.038 mmol) の THF
 (0.7 mL) 及び水 (0.3 mL) 混合溶液に水酸化リチウム-水和物 (7.9 mg、0.19 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、1 M塩酸 (0.76 mL) 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 (0.3 mL) に HOOBt (9.3 mg、0.057 mmol) 及び EDC·HCl (10.9 mg、0.057 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。次いで、0℃で7 MアンモニアMeOH溶液 (22 µL、0.15 mmol) 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 (1 mL) 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 (19.7 mg、97%) を無色固体として得た。
 。

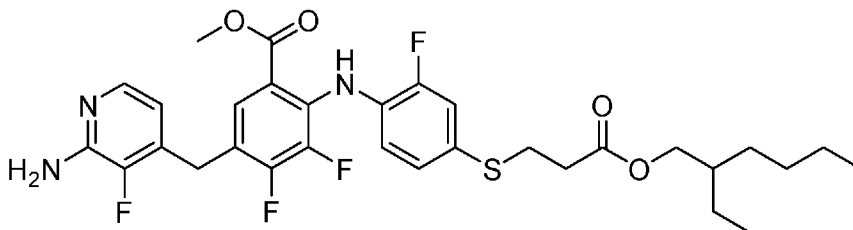
LCMS m/z : 594 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.61分 (分析条件H)

[0181] 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71]



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a6、500mg、0.941mmol)、3-メルカプトプロピオン酸2-エチルヘキシル(226mg、1.04mmol)、Xantphos(109mg、0.188mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(86mg、0.094mmol)及びDIPEA(0.492mL、2.82mmol)の1,4-ジオキサン懸濁液(17mL)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(584mg、quant.)を黄色粘性油状物質として得た。

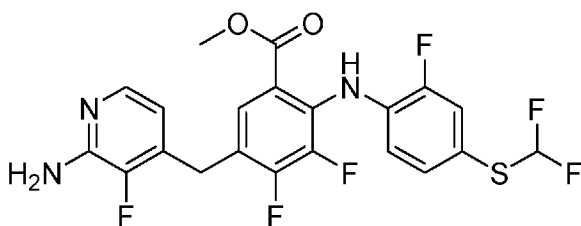
LCMS m/z : 622 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.14分(分析条件G)

[0182] 化合物h2:

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72]



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(化合物h1、584mg、0.939mmol)のメタノール溶液(9mL)を0℃に冷却し、25%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(1.29mL、5.64mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。次いで、0℃で(ブロモジフルオロメチル)ホスホン酸ジエチル(1.00g、3.76mmol)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(1.29mL、5.64mmol)及び(ブロモジフルオロメチル)ホスホン酸ジエチル(1.51g、5.64mmol)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(0.213mL、5.64mmol)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(195mg、43%)を無色固体として得た。

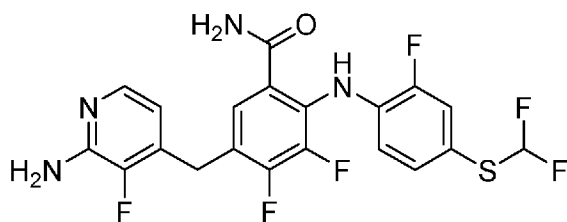
LCMS m/z: 488 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.81分(分析条件G)

[0183] 化合物h3:

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73]



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h2、60.0mg、0.123mmol）及び7MアンモニアMeOH溶液（1.80mL、12.6mmol）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（53.2g、91%）を黄色油状物質として得た。

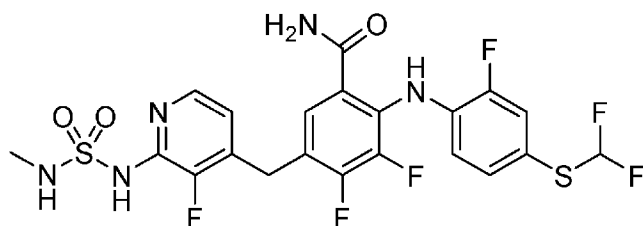
LCMS m/z : 473 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 0.63分（分析条件B）

[0184] 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74]



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h3）より表題化合物を合成した。

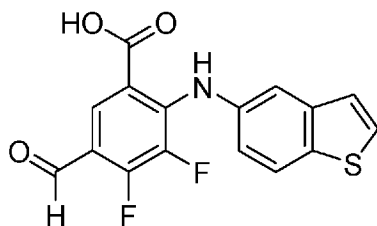
LCMS m/z : 566 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 1.49分（分析条件H）

[0185] 化合物h4 :

2-（1-ベンゾチオフェン-5-イルアミノ）-3,4-ジフルオロ-5-ニホルミル安息香酸

[化75]



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°C 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 (9.0 mL) に -78°C 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°C 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°C 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2 M 塩酸を加え、24時間攪拌した後、水及び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、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。

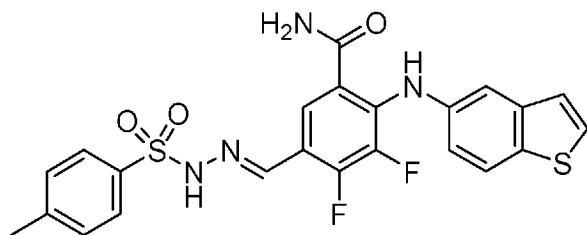
LCMS m/z : 334 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

HPLC保持時間 : 0.80分 (分析条件B)

[0186] 化合物 h 5 :

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76]



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 h 4、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 7 M 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 0.1 M 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。

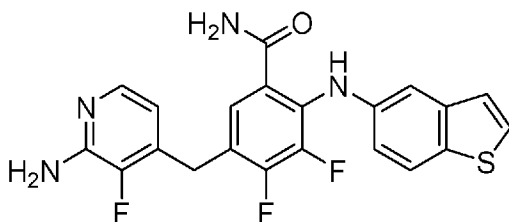
LCMS m/z : 501 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.83 分 (分析条件 B)

[0187] 化合物 h 7 :

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77]



化合物 a 5 及び化合物 a 6 の製造例と同様の条件で、2-((1-ベンゾチ

オフエン-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。

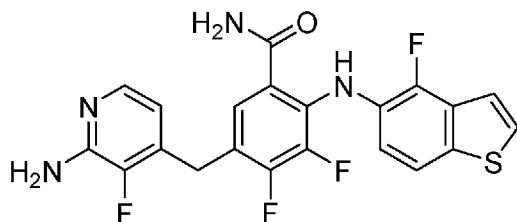
LCMS m/z : 429 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.57分(分析条件B)

[0188] 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-ベンゾチオフエン-5-イル)アミノ]ベンズアミド

[化78]



5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(1-ベンゾチオフエン-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%)を褐色固体として得た。

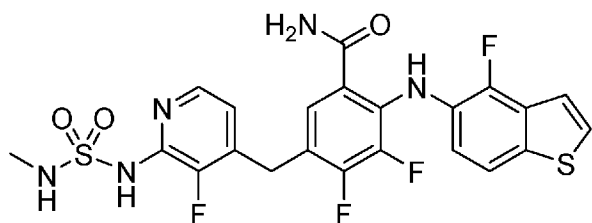
LCMS m/z : 447 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.61分(分析条件B)

[0189] 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-[(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。

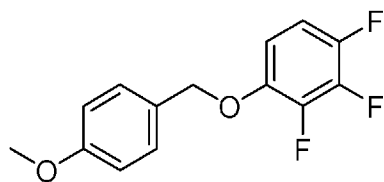
LCMS m/z : 540 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 1.10分(分析条件E)

[0190] 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80]



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（100 mL）を加え、得られた固体を洗浄して、表題化合物（8.72 g、95%）を灰色固体として得た。

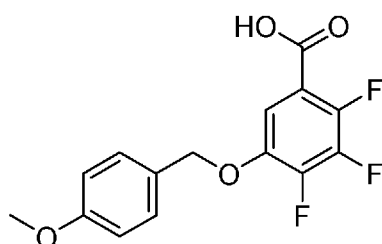
LCMS m/z : 267 $[M-H]^-$

HPLC保持時間 : 0.92分（分析条件B）

[0191] 化合物 h 10 :

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81]



2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン（4.15 mL、24.6 mmol）の無水THF溶液（15 mL）を -78°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）アミドヘキサン溶液（15.4 mL、24.6 mmol）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 h 9、3.00 g、11.2 mmol）の無水THF溶液（15 mL）に -78°C 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1 M 塩酸（60 mL）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%ギ酸アセトニトリル溶液）で精製して、表題化合物（1.32 g、34%）を灰色固体として得た。

LCMS m/z : 311 $[M-H]^-$

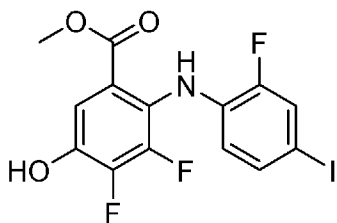
HPLC保持時間 : 0.80分（分析条件B）

[0192] 化合物 h 13 :

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82]



化合物 c 5、化合物 a 1 及び化合物 a 6 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 h 1 0) 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、化合物 a 1 の製造例で用いたトルエンの代わりに無水 THF を用いた。

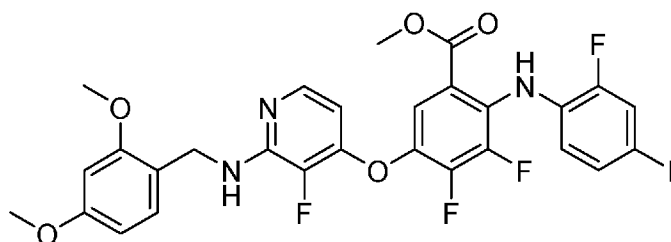
LCMS m/z : 424 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.91 分 (分析条件 B)

[0193] 化合物 h 1 4 :

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83]



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 h 1 3、375 mg、0.886 mmol) の DCM 溶液 (15 mL) 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 a 4、814 mg、2.66 mmol)、モレキュラーシーブス 4 A (375 m

g)、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(495 mg、1.33 mmol)及びピリジン(0.287 mL、3.55 mmol)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、231 mg、0.753 mmol)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(434 mg、2.66 mmol)を加え、3時間攪拌した。固形物をろ過し、DCM(10 mL)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(168 mg、28%)を泡状物質として得た。

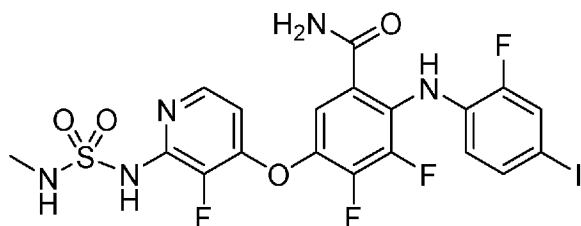
LCMS m/z: 684 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.07分(分析条件B)

[0194] 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84]



化合物a6、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h14)より表題化合物を合成した。

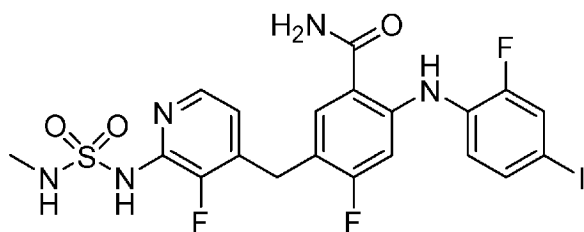
LCMS m/z: 612 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.55分(分析条件H)

[0195] 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85]



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-フルオロ-4-ヨードアニリンを用いた。

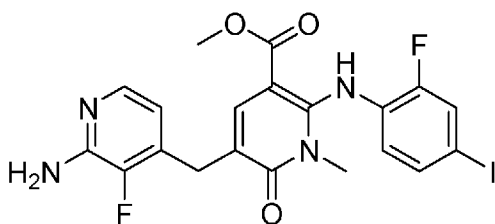
LCMS m/z : 592 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.17 分 (分析条件 E)

[0196] 化合物 j 1 :

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-カルボキシレート

[化86]



(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メタノール (10.3 g、72.7 mmol) の DCM 懸濁液 (91 mL) に塩化チオニル (10.6 mL、145 mmol) 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(10.3 g)を得た。

[0197] 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(7.90 g、19.7 mmol)及びテトラブチルアンモニウムヨード(0.726 g、1.97 mmol)の1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン溶液(39 mL)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(3.47 g)及びリン酸三カリウム(5.00 g、23.6 mmol)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(10.3 g、60%)を得た。

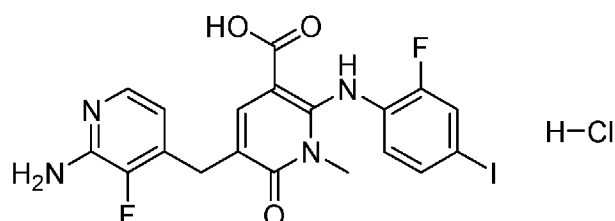
LCMS m/z: 527 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.63分(分析条件B)

[0198] 化合物 j 2:

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87]



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-カルボキシレート(化合物 j 1)より表題化合物を合成した。

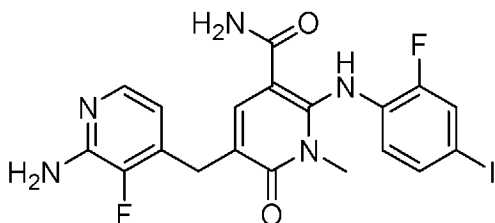
LCMS m/z : 513 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.76分 (分析条件D)

[0199] 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88]



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。

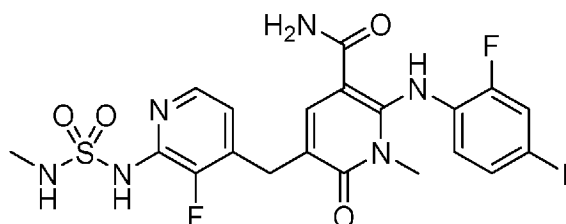
LCMS m/z : 512 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.84分 (分析条件D)

[0200] 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89]



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。

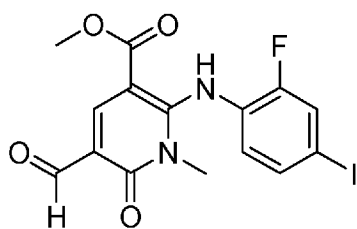
LCMS m/z : 605 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.95 分 (分析条件 E)

[0201] 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90]



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) を加え、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。

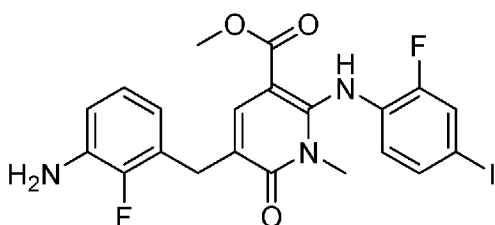
LCMS m/z : 431 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.80 分 (分析条件 B)

[0202] 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91]



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。

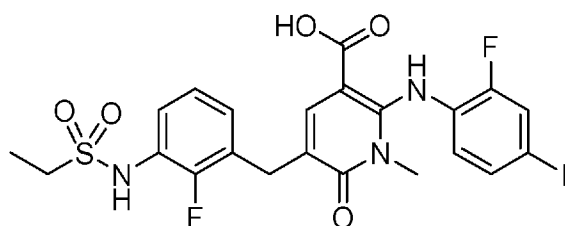
L C M S m/z : 526 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.90 分（分析条件 B）

[0203] 化合物 k 11 :

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92]



化合物 A-25 及び化合物 b 2 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。

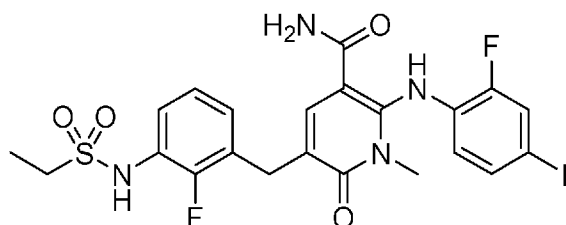
L C M S m/z : 604 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.77 分（分析条件 B）

[0204] 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93]



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 DMF 溶液 (0.264 mL) に HOOBt (8.92 mg、0.055 mmol) 及び EDC・HCl (10.5 mg、0.055 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。次いで、0℃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。

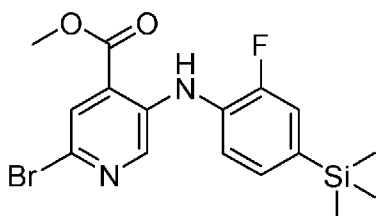
LCMS m/z : 603 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.42 分 (分析条件 H)

[0205] 化合物 I 2 :

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94]



化合物 c 5 及び化合物 a 1 の製造例と同様の条件で、2-ブロモ-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。

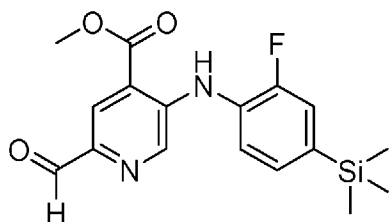
L C M S m/z : 397 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 1.17 分 (分析条件 G)

[0206] 化合物 l 3 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

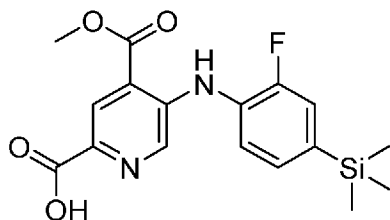
[化95]



化合物 l 3 b :

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96]



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 l 2、2.5 g、6.29 mmol)、1,1,3-トリオキソ-1,2-ベンゾチアゾール-2-カルバルデヒド (2.66 g、612.6 mmol)、Xantphos (728 mg、1.26 mmol)、酢酸パラジウム (141 mg、0.629 mmol) 及び炭酸ナトリウム (1.67 g、15.7 mmol) の無水 DM

F懸濁液（63 mL）にトリエチルシラン（2.01 mL、12.6 mmol）の無水DMF溶液（63 mL）を加え、室温で10分間、次いで75℃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、18%）及び化合物13b（1.4 g、61%）を各々黄色固体として得た。

化合物13a

LCMS m/z : 347 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.06分（分析条件G）

化合物13b

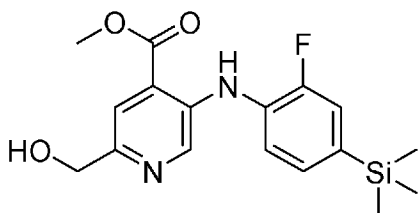
LCMS m/z : 363 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.92分（分析条件G）

[0207] 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97]



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、500 mg、1.44 mmol）の無水THF溶液（14 mL）に1MボランテトラヒドロフランコンプレックスTHF溶液（4.33 mL、4.33 mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸（0.496 mL、8.66 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（360 mg、72%）を淡黄色固体として得た。

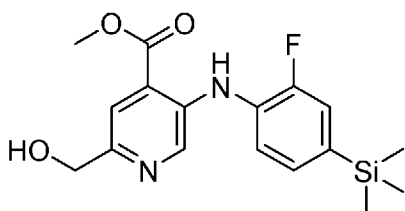
LCMS m/z : 349 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.91分 (分析条件G)

[0208] 化合物 I 4 :

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98]



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 I 3b、570mg、1.57mmol) の無水THF溶液 (16mL) にボランジメチルスルフィドコンプレックス (0.747mL、7.86mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (1.58mL、27.6mmol) 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 (350mg、64%) を淡黄色固体として得た。

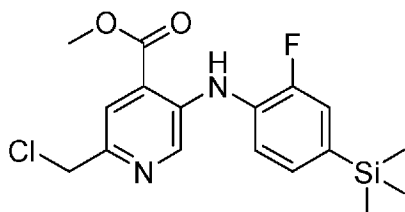
LCMS m/z : 349 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.91分 (分析条件G)

[0209] 化合物 I 5 :

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99]



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I 4、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。

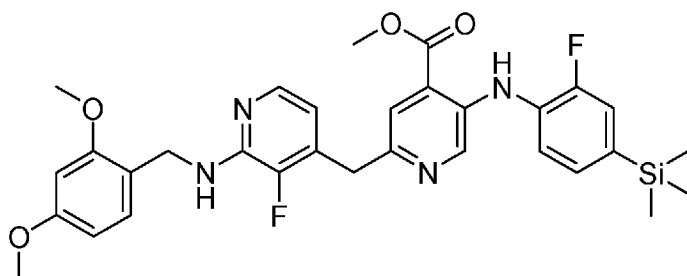
LCMS m/z : 367 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 1.11分（分析条件G）

[0210] 化合物I 6：

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100]



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I 5、584 mg、1.59 mmol）、[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℃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。

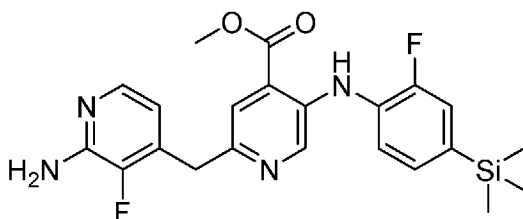
LCMS m/z : 593 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.13分 (分析条件G)

[0211] 化合物 I 7 :

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101]



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 I 6) より表題化合物を合成した。

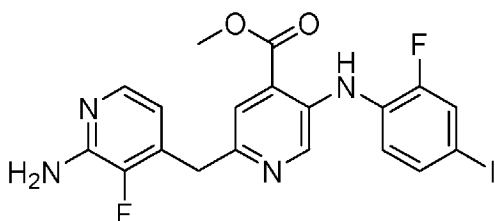
LCMS m/z : 443 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.83分 (分析条件G)

[0212] 化合物 I 8 :

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102]



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 I 7、300 mg、0.678 mmol）の無水 DCM 溶液（14 mL）を 0℃ に冷却し、一塩化ヨウ素（220 mg、1.36 mmol）を加え、0℃ 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。

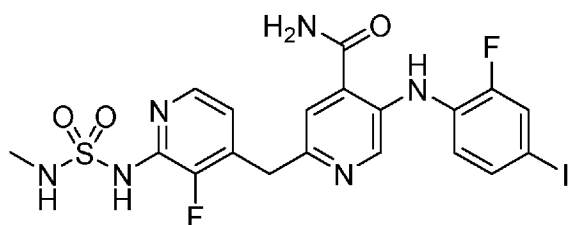
LCMS m/z : 497 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.69 分（分析条件 G）

[0213] 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

[化103]



化合物 a 7、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 I 8）より表題化合物を合成した。

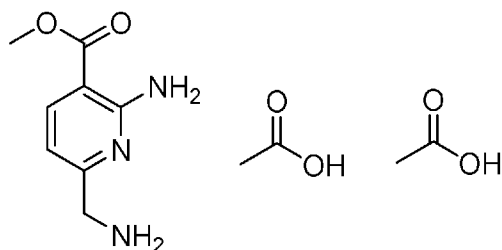
LCMS m/z : 575 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.36 分（分析条件 H）

[0214] 化合物 m 1 :

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104]



メチル 2-アミノ-6-シアノピリジン-3-カルボキシレート (9.14 g、51.6 mmol) の酢酸 (100 mL) 及びメタノール (100 mL) 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) (933 mg、0.877 mmol) 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 (15.3 g) を得た。

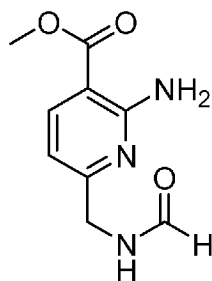
LCMS m/z : 182 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.26分 (分析条件G)

[0215] 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-カルボキシレート

[化105]



メチル 2-アミノ-6-(アミノメチル)ピリジン-3-カルボキシレート二酢酸塩 (化合物m1、14.7 g、48.8 mmol) のギ酸溶液 (230 mL) に無水酢酸 (115 mL、1.22 mol) 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（8.16 g、80%）を黄色固体として得た。

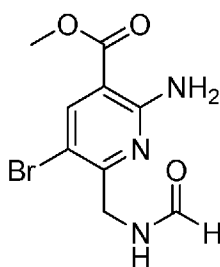
LCMS m/z : 210 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.29分（分析条件G）

[0216] 化合物m3 :

メチル 2-アミノ-5-ブロモ-6-(ホルムアミドメチル)ピリジン-3-カルボキシラート

[化106]



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、9.25 g、44.2 mmol）の無水アセトニトリル溶液（400 mL）にN-ブロモスクシンイミド（7.87 g、44.2 mmol）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（12.0 g、94%）を黄色固体として得た。

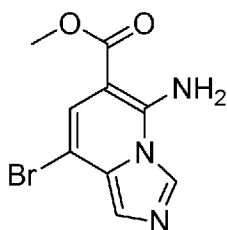
LCMS m/z : 288 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.52分（分析条件G）

[0217] 化合物m4 :

メチル 5-アミノ-8-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシラート

[化107]



メチル 2-アミノ-5-ブロモ-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。

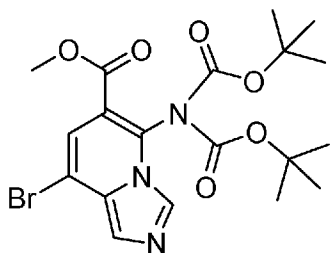
LCMS m/z : 270 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.65分 (分析条件G)

[0218] 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-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシラート

[化108]



メチル 5-アミノ-8-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシラート (化合物m4、1.58g、5.85mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (3.19g、14.6mmol) の無水DCM溶液 (50mL) に4-ジメチルアミノピリジン (143mg、1.17mmol) 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 (2.5g、91%) を黄色固体として得た。

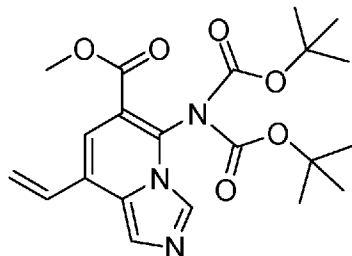
LCMS m/z : 470 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.95分 (分析条件G)

[0219] 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109]



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-ブロモイミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-6-カルボキシラート (化合物 m 5、2.5 g、5.32 mmol)、カリウムビニルトリフルオロボラート (1.07 g、7.97 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (614 mg、0.532 mmol) 及び炭酸セシウム (5.20 g、16.0 mmol) の 1, 4-ジオキサン (40 mL) 及び水 (10 mL) 混合懸濁液を 100℃ 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 (1.68 g、76%) を黄色固体として得た。

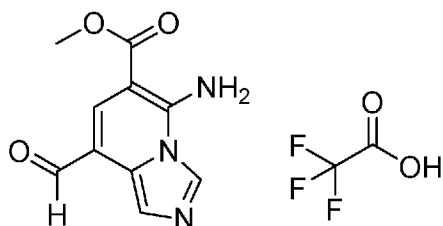
LCMS m/z : 418 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.89 分 (分析条件 G)

[0220] 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110]



化合物 c 6 及び化合物 a 6 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 m 6）より表題化合物を合成した。

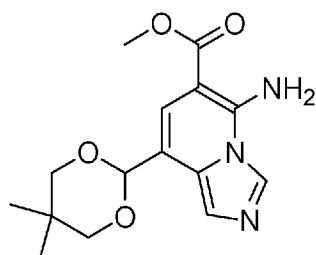
LCMS m/z : 220 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.48 分（分析条件 G）

[0221] 化合物 m 9 :

メチル 5-アミノ-8-〔(5, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサソラン-2-イル)イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-6-カルボキシラート

[化111]



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 m 8、475 mg、1.43 mmol）、p-トルエンスルホン酸一水和物（54.2 mg、0.285 mmol）及び 2, 2-ジメチル-1, 3-プロパンジオール（742 mg、7.13 mmol）のトルエン懸濁液（30 mL）を 110℃ で終夜攪拌した。反応混合物に DIPEA（1 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で精製して、表題化合物（340 mg、78%）を赤色固体として得た。

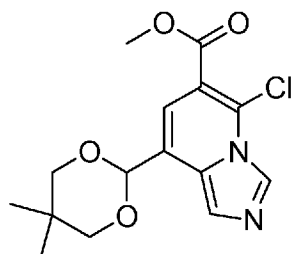
LCMS m/z : 306 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 0.66分（分析条件G）

[0222] 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-カルボキシレート

[化112]



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-カルボキシレート（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）を加えた。次いで、亜硝酸tert-ブチル（172mg、1.67mmol）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（237mg、66%）を赤色固体として得た。

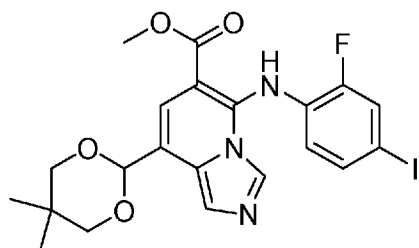
LCMS m/z： 325 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 0.77分（分析条件G）

[0223] 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-カルボキシレート

[化113]



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-カルボキシレート (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。

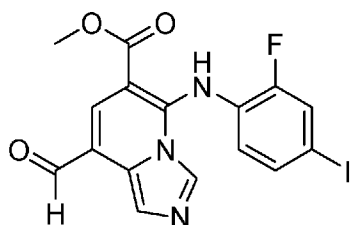
LCMS m/z : 526 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.02 分 (分析条件 G)

[0224] 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-カルボキシレート

[化114]



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-カルボキシレート (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（168mg、96%）を黄色固体として得た。

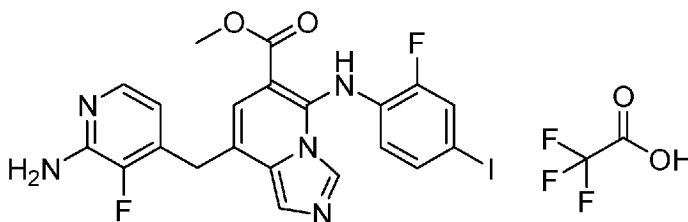
LCMS m/z : 440 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.84分（分析条件G）

[0225] 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-カルボキシラートトリフルオロ酢酸塩

[化115]



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。

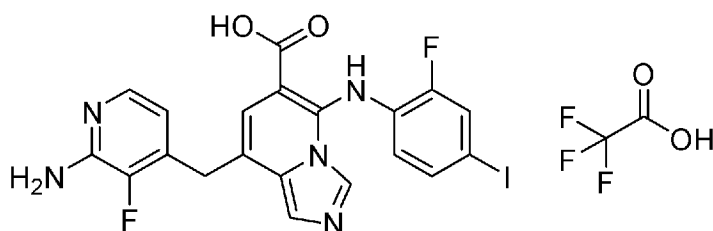
LCMS m/z : 536 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.54分（分析条件F）

[0226] 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116]



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一水和物(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。

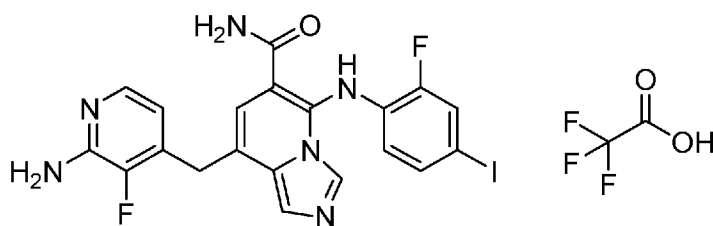
LCMS m/z: 522 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.45分(分析条件F)

[0227] 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117]



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(化合物m16、42mg、0.066

mmol) の DMF 溶液 (1.6 mL) を 0℃ に冷却し、HATU (390 mg、1.03 mmol)、塩化アンモニウム (67.2 mg、1.26 mmol) 及び DIPEA (0.253 mL、1.45 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 (25 mg、60%) を黄色固体として得た。

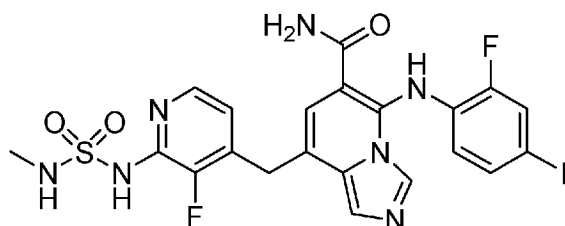
LCMS m/z : 521 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.41 分 (分析条件 F)

[0228] 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118]



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 m17) より表題化合物を合成した。

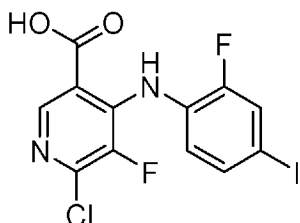
LCMS m/z : 614 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.18 分 (分析条件 H)

[0229] 化合物 n1 :

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119]



2-フルオロ-4-ヨードアニリン (2.26 g、9.52 mmol) の無水THF溶液 (8 mL) を -78°C に冷却し、2 M LDA THF/ヘプタン/エチルベンゼン溶液 (7.14 mL、14.3 mmol) を加え、30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 (1.00 g、4.76 mmol) の無水THF溶液 (8 mL) を加え、 -78°C で30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 (850 mg、44%) を淡褐色固体として得た。

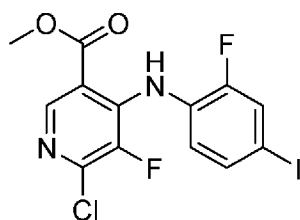
LCMS m/z : 411 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

HPLC保持時間 : 0.85分 (分析条件G)

[0230] 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-カルボキシレート

[化120]



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。

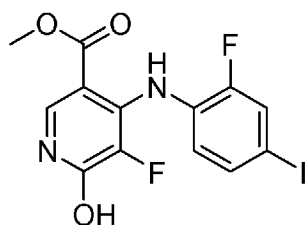
LCMS m/z : 425 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.04分 (分析条件G)

[0231] 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121]



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℃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。

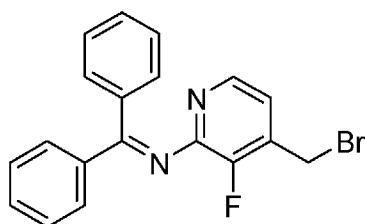
LCMS m/z : 407 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.72分 (分析条件G)

[0232] 化合物 n 4 :

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122]



[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 DIPEA (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、37.5 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。

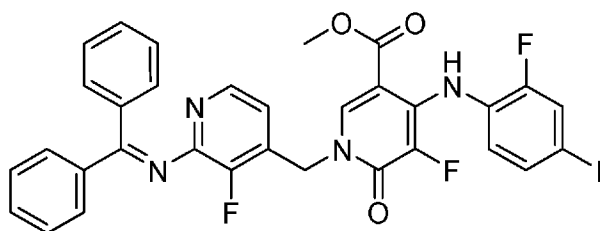
LCMS m/z : 369 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.94 分 (分析条件 G)

[0233] 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123]



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。

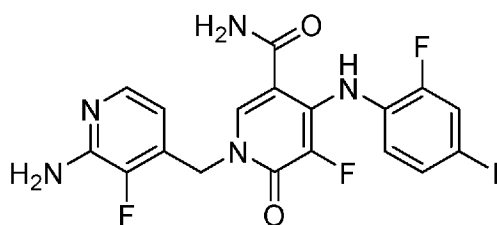
LCMS m/z : 695 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 1.05分（分析条件G）

[0234] 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124]



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。

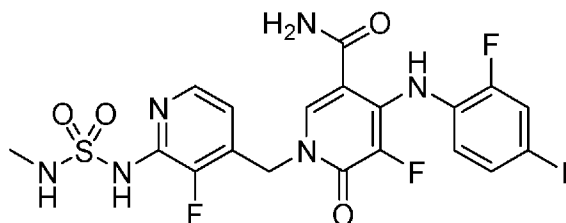
LCMS m/z : 516 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 0.52分（分析条件B）

[0235] 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125]



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n8)より表題化合物を合成した。

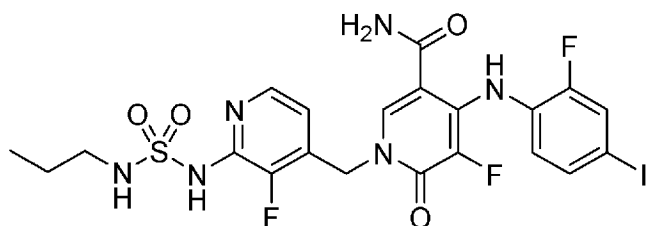
LCMS m/z : 609 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.94分(分析条件E)

[0236] 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

[化126]



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n8)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。

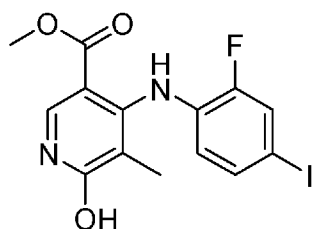
LCMS m/z : 637 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.04分(分析条件E)

[0237] 化合物p3:

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127]



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。

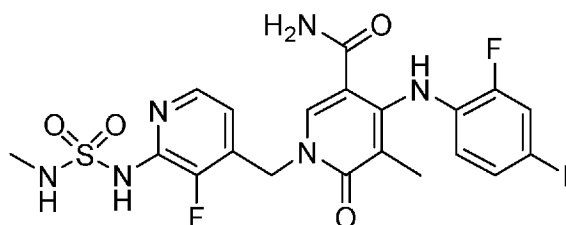
LCMS m/z : 403 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.76 分 (分析条件 G)

[0238] 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128]



化合物 n 4、化合物 b 2、化合物 m 1 7、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

サン溶液を用いた。

LCMS m/z : 605 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.66分 (分析条件B)

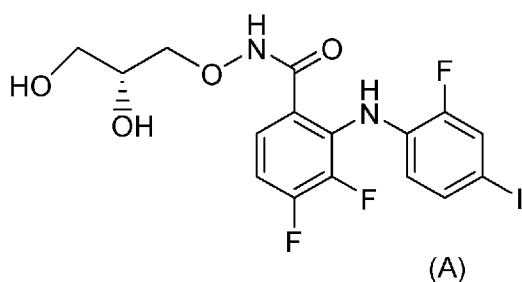
[0239] [試験例]

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 Medchem. 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。

[0240] 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 (PD0325901)

[化129]

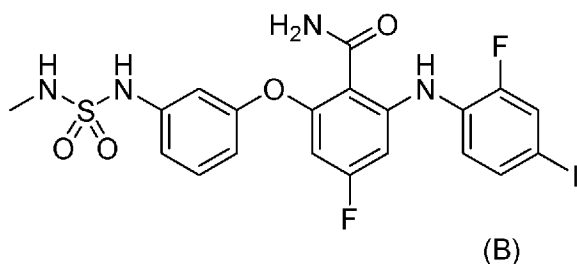


[0241] ref-2 :

4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-6-[3-(

メチルスルファモイルアミノ) フェノキシ] ベンズアミド

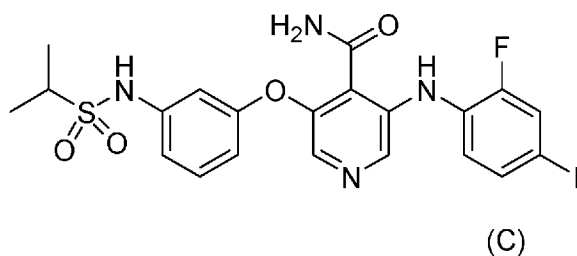
[化130]



[0242] ref-3 :

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)フェノキシ]ピリジン-4-カルボキサミド

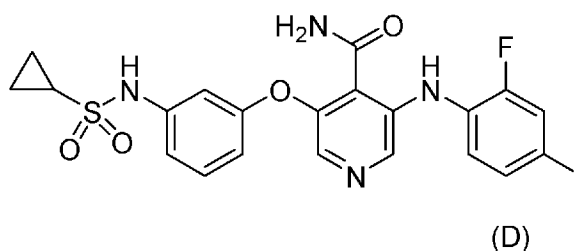
[化131]



[0243] ref-4 :

3-[3-(シクロプロピルスルホニルアミノ)フェノキシ]-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

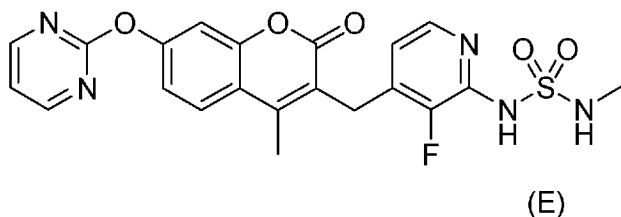
[化132]



[0244] 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 (CH₅126766)

[化133]



[0245] (試験例1)

RAF1とMEK1との相互作用に対する影響

図4～7に記載の化合物がRAF1とMEK1との相互作用にどのような影響を与えるかを、Biacore 8K (GE Healthcare) を用いて以下のように調べた。

[0246] GSTタグが融合されたRAF1 (Carna Biosciences) を、Anti-GST Antibody (GE Healthcare) を用いてSensor Chip CM5 (GE Healthcare) 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 (ブランク)、40 nM MEK1溶液、又は40 nM MEK1と3 μM被験化合物との混合溶液を120秒間流し、次いでランニングバッファーを流した。MEK1としては、MEK1 Recombinant Human protein, Inactive (Thermo Fisher Scientific) を用いた。ランニングバッファーとしては、1 mM DTT (Wako)、10 mM MgCl₂ (Wako)、500 μM ATP (Wako)、0.01% Tween20 (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。RAF1及びMEK1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、MEK1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。

[0247] 得られたセンサーグラム（固定化 R A F 1 に結合している M E K 1 の量の経時的推移を示すグラフ）に B i a c o r e I n s i g h t E v a l u a t i o n S o f t w a r e でダブルリファレンス（double-referencing）を行い、さらに、T I B C O S p o t f i r e を用いて R A F 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 ～ 7 に示す。各センサーグラムの上には、実験 I D 、 B i a c o r e 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 M E K 1 の結合量を表す。

[0248] （試験例 2）

M E K 及び E R K のリン酸化に対する影響

図 8 に記載の化合物（r e f - 5 及び化合物 A - 1）が細胞内における M E K 及び E R K 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ブロット法により調べた。

[0249] A 5 4 9 細胞を 1 ウェル当たり 4 0 0 0 0 細胞となるように 1 2 ウェルプレートに播種し、3 7 ℃の 5 %炭酸ガスインキュベーター中、1 0 %牛胎児血清（シグマ社製）が添加されたダルベッコ改変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 r e f - 5 又は 0. 0 5 μM 化合物 A - 1）又は D M S O を添加し、3 0 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 S D S - P A G E により分離し、P V D F メンブレンに転写した。ブロッキング後、P V D F メンブレンを P h o s p h o - M E K 1 / 2 （S e r 2 1 7 / 2 2 1）抗体、M E K 1 / 2 抗体、P h o s p h o - E R K 1 / 2 （T h r 2 0 2 / T y r 2 0 4）抗体、又は E R K 1 / 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、H R P 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、C h e m i - L u m i O n e S u p e r （ナカライ社製）を用いた化学発光法により

シグナルを検出した。図8は、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8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。

[0250] (試験例3)

MEK1阻害活性

下記表6に記載の化合物のMEK1阻害活性を以下のように蛍光偏光法により評価した。

[0251] 被験化合物、CRAF（サーモフィッシャー社製）、MEK1（サーモフィッシャー社製）及びERK2（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Erktide（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）を算出した。結果を表6に示す。

[0252] (試験例4)

BRAF阻害活性

下記表6に記載の化合物のBRAF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。

[0253] 被験化合物、BRAF（ユーロフィン社製）及びMEK1（サーモフィッシャー社製）をATPを含む緩衝液中で混合し、30℃で90分間反応させた。次いで、LANCER（登録商標）Eu-Phospho-MEK1/2（Ser217/221）抗体（パーキンエルマー社製）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（IC₅₀）を算出した。結果を表6に示す。

[0254] (試験例5)

細胞増殖阻害活性

下記表 6 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 ATP 量を測定することによって評価した。

- [0255] 被験化合物を DMSO で系列希釈後、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 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 $5\ \mu\text{L}$ 分注した。ヒト肺がん細胞株 A549、Calu-6 又は NC1-H2122 (いずれも ATCC 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 $95\ \mu\text{L}$ 分注し、 37°C の 5% 炭酸ガスインキュベーターで培養した。4 日後、 $80\ \mu\text{L}$ の CellTiter-Glo (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 (IC_{50}) を算出した。結果を表 6 に示す。

A549: ダルベッコ改変イーグル培地 (シグマ社製); 2000 細胞/ $95\ \mu\text{L}$

Calu-6: イーグル最小必須培地 (シグマ社製); 4000 細胞/ $95\ \mu\text{L}$

NC1-H2122: RPMI-1640 培地 (シグマ社製); 2000 細胞/ $95\ \mu\text{L}$

- [0256] (試験例 6)

ヒト肝ミクロソーム代謝安定性

下記表 6 に記載の化合物について、ヒト肝ミクロソーム中での代謝安定性試験を Biomek 3000 (Beckman Coulter) を用いて以下のように行った。

- [0257] $1\ \text{mg/mL}$ ヒト肝ミクロソーム (XENOTECH) / $0.1\ \text{M}$ リン酸カリウム緩衝液 ($\text{pH}\ 7.4$) を 96 ウェルプレートに 1 ウェル当たり $400\ \mu\text{L}$ 分注した。次いで、 $200\ \mu\text{M}$ 被験化合物の DMSO 溶液 ($4\ \mu\text{L}$

）を加え、37℃に到達するまでインキュベーションした。この反応溶液（200 μL）に、2 mM NADPH（ORIENTAL YEAST）／0.1 M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（200 μL）を添加した。添加0分、5分、15分又は30分後に反応溶液（50 μL）をアセトニトリル（100 μL）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1 μMワルファリン水溶液（50 μL）を添加した。反応溶液をろ過し、LC／MS／MS（LC：SHIMADZU製NEXERA；MS：ABSciex製4000Qtrap；カラム：Ascentis Express C18 HPLCカラム（5 cm×2.1 mm、2.7 μm）；イオン化法：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（ CL_{int} ）を算出した。結果を表6に示す。

$CL_{int} (\mu L / \text{分} / \text{mg}) = k_e (\text{分}^{-1}) / \text{ヒト肝ミクロソーム濃度 (mg タンパク質} / \mu L)$

[0258]

[表6]

表 6

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-8	3	4	0.4	2	0.1	33
A-18	8	4	5	7	2	53
A-20	23	2	7	ND	6	14
A-25	5	2	0.5	2	0.2	7
A-27	32	7	24	ND	10	4
A-33	10	2	27	68	8	6
B-1	2	5	6	11	2	15
E-1	40	12	2	6	0.4	17
E-7	334	6	1	8	0.4	5
E-13	290	1	30	84	6	25
H-1	7	2	9	21	5	39
H-3	2	4	5	ND	1	149
H-4	8	12	9	6	1	11
I-1	25	3	5	15	3	19
J-1	58	4	38	29	8	11
K-10	128	8	25	81	16	69
L-1	6	2	21	41	17	10
M-1	5	4	27	28	13	59
N-1	1	2	20	ND	28	8
N-2	1	1	193	ND	60	11
P-1	2	ND	ND	22	6	15
ref-1	7	17	7	91	7	20
ref-2	364	12	8	35	3	12
ref-3	5	12	2	10	1	11
ref-4	11	9	2	18	2	32
ref-5	292	11	113	418	27	<1

ND: 未測定

[0259] (試験例 7)

i n v i v o 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。

[0260] 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26 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、チャールス・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。腫瘍体積がおおよそ200 mm³に達した移植後17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、10% DMSO / 10% C r e m o p h o r E L / 15% P E G 400 / 15% H P C Dを溶媒 (v e h i c l e) として用いて、0.0625 mg / k g、0.25 mg / k g、1 mg / k g又は4 mg / k g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。

[0261] 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9に示す。図9は、腫瘍体積 (平均±標準偏差) の経時的変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。

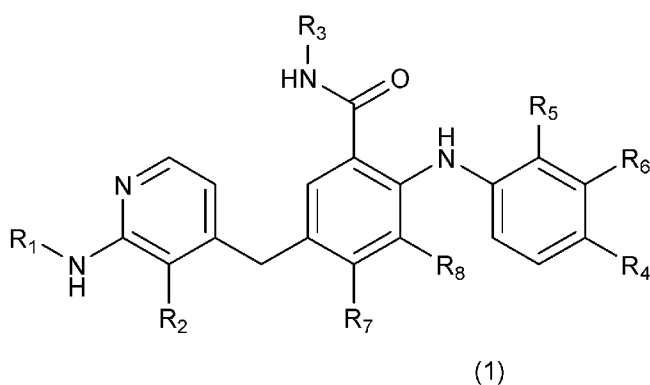
腫瘍体積 (mm³) = $1/2 \times \text{長径 (mm)} \times \text{短径 (mm)} \times \text{短径 (mm)}$

請求の範囲

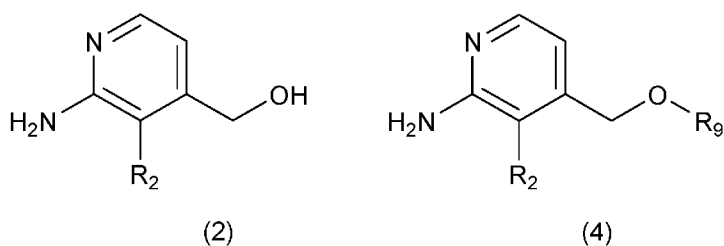
〔請求項1〕 下記一般式（1）で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物を製造する方法であって、

（1）下記一般式（2）で表される化合物を、溶媒中、 X_1-R_9 で表される化合物及び塩基と反応させて、下記一般式（4）で表される化合物を得る工程を含む方法。

〔化1〕



〔化2〕



〔式中、

R_1 は $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 又は $-S(=O)_2-R_{11}$ であり、

、

R_{11} 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_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_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、

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_7 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_8 は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、

X_1 はハロゲン原子又は $-O-R_9$ であり、

R_9 は $-C(=O)-R_{12}$ 、 $-C(=O)-O-R_{12}$ 又は $-P(=O)(-O-R_{12})_2$ であり、

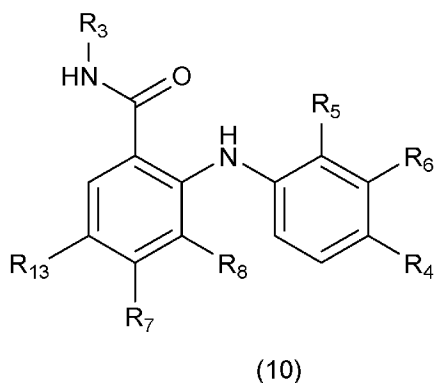
R_{12} はC 1～6 アルキル基又はアリール基である。]

[請求項2] 工程（I）で使用される前記塩基は、N，N－ジメチルアミノピリジン及び1－メチルイミダゾールからなる群より選択される少なくとも1種である、請求項1に記載の方法。

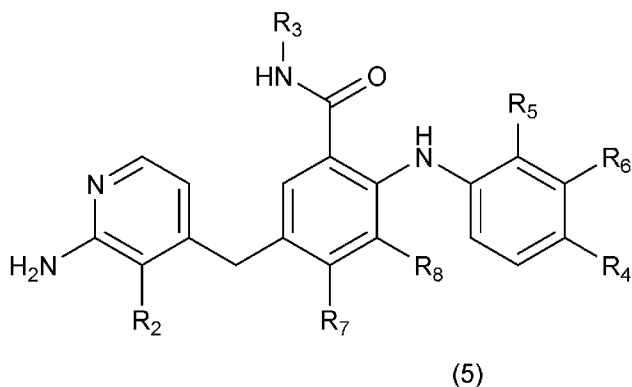
[請求項3] 工程（I）で使用される前記溶媒は、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、2－メチルテトラヒドロフラン、4－メチルテトラヒドロピラン、シクロペンチルメチルエーテル、及びtert－ブチルメチルエーテルからなる群より選択される少なくとも1種である、請求項1又は2に記載の方法。

[請求項4] (11) 一般式(4)で表される化合物を、溶媒中、触媒の存在下、下記一般式(10)で表される化合物と反応させて、下記一般式(5)で表される化合物を得る工程をさらに含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

[化3]



[化4]



[式中、

R_{13} は $-B$ ($-OR_{14}$) ($-OR_{15}$) 又は $-BF_3K$ であり、

R_{14} 及び R_{15} は各々独立して水素原子又は C 1 ～ 6 アルキル基 (当該 C 1 ～ 6 アルキル基は C 1 ～ 6 アルコキシ基又はアリール基で置換されていてもよい。) であるか、又は R_{14} 及び R_{15} は、介在する酸素原子及びホウ素原子と一緒になって 5 ～ 8 員の飽和又は不飽和環 (当該環は、C 1 ～ 6 アルキル基、C 1 ～ 6 アルコキシ基又はアリール基で置換されていてもよいし、また、ベンゼン環と縮合していてもよい。) を形成しており、

$R_2 \sim R_9$ は上記と同義である。]

[請求項5]

工程(11)で使用される前記触媒は、

ビス(アリルクロロパラジウム)と2', 6'-ジメトキシ-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニルの組み合わせ、

ビス(アリルクロロパラジウム)と2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニルの組み合わせ、

ビス(アリルクロロパラジウム)と2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニルの組み合わせ、

(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム(11)メタンスルホン酸塩、

2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(11)メタンスルホン酸塩、及び

(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム(11)メタンスルホン酸塩

からなる群より選択される少なくとも1つである、請求項4に記載の方法。

[請求項6]

工程(11)で使用される前記溶媒はC1~6アルコールを含む、請求項4又は5に記載の方法。

[請求項7]

(111)一般式(5)で表される化合物を $X_2-S(=O)_2-NH-R_{11}$ 又は $X_2-S(=O)_2-R_{11}$ で表される化合物と反応させて、一般式(1)で表される化合物若しくはその塩又は前記化合物若しくは塩の溶媒和物を得る工程をさらに含む、請求項4~6のいずれか一項に記載の方法。

[式中、 X_2 はハロゲン原子であり、 R_{11} は上記と同義である。]

[請求項8]

R_9 は $-C(=O)-O-R_{12}$ であり、

R_{12} はC 1 ～ 6 アルキル基又はアリール基である、
請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項9]

R_2 はフッ素原子であり、
 R_1 は $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ であり、
 R_{11} はC 1 ～ 4 アルキル基であり、
 R_3 は水素原子又はシクロプロピル基であり、
 R_5 はフッ素原子であり、
 R_6 は水素原子であり、
 R_4 はヨウ素原子又はシクロプロピル基であり、
 R_7 はフッ素原子であり、
 R_8 はフッ素原子であり、
 X_1 は塩素原子である、
請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

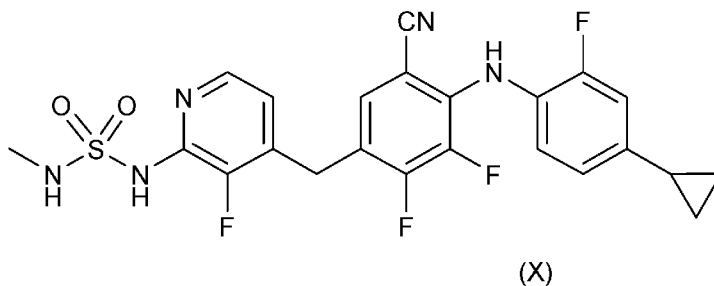
[請求項10]

一般式 (1) で表される化合物は 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] ベンズアミドである、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。

[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] ベンズアミドのナトリウム塩と下記式 (X) で表される化合物又はそのナトリウム塩とを含む組成物であって、組成物に含まれる式 (X) の化合物又はそのナトリウム塩の量が組成物に含まれる 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の重量に対して 3.0 w/w % 以下である組成物。

[化5]

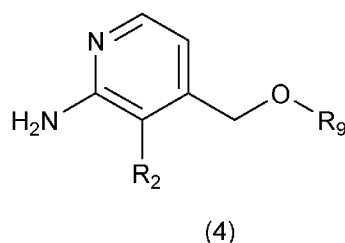
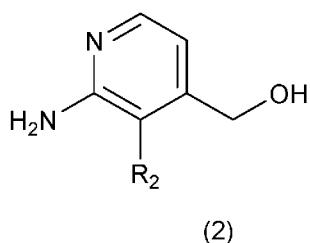


[請求項12]

下記一般式（４）で表される化合物を製造する方法であって、

（１）下記一般式（２）で表される化合物を、溶媒中、 X_1-R_9 で表される化合物及び塩基と反応させて、一般式（４）で表される化合物を得る工程を含む方法。

[化6]



[式中、

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、

X₁はハロゲン原子又は-O-R₉であり、

R₉は-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-O-R₁₂又は-P(=O)(-O-R₁₂)₂であり、

R₁₂はC 1～6 アルキル基又はアリール基である。]

[請求項13]

工程（１）で使用される前記塩基は、N，N-ジメチルアミノピリジン及び1-メチルイミダゾールからなる群より選択される少なくとも１種である、請求項１２に記載の方法。

[請求項14]

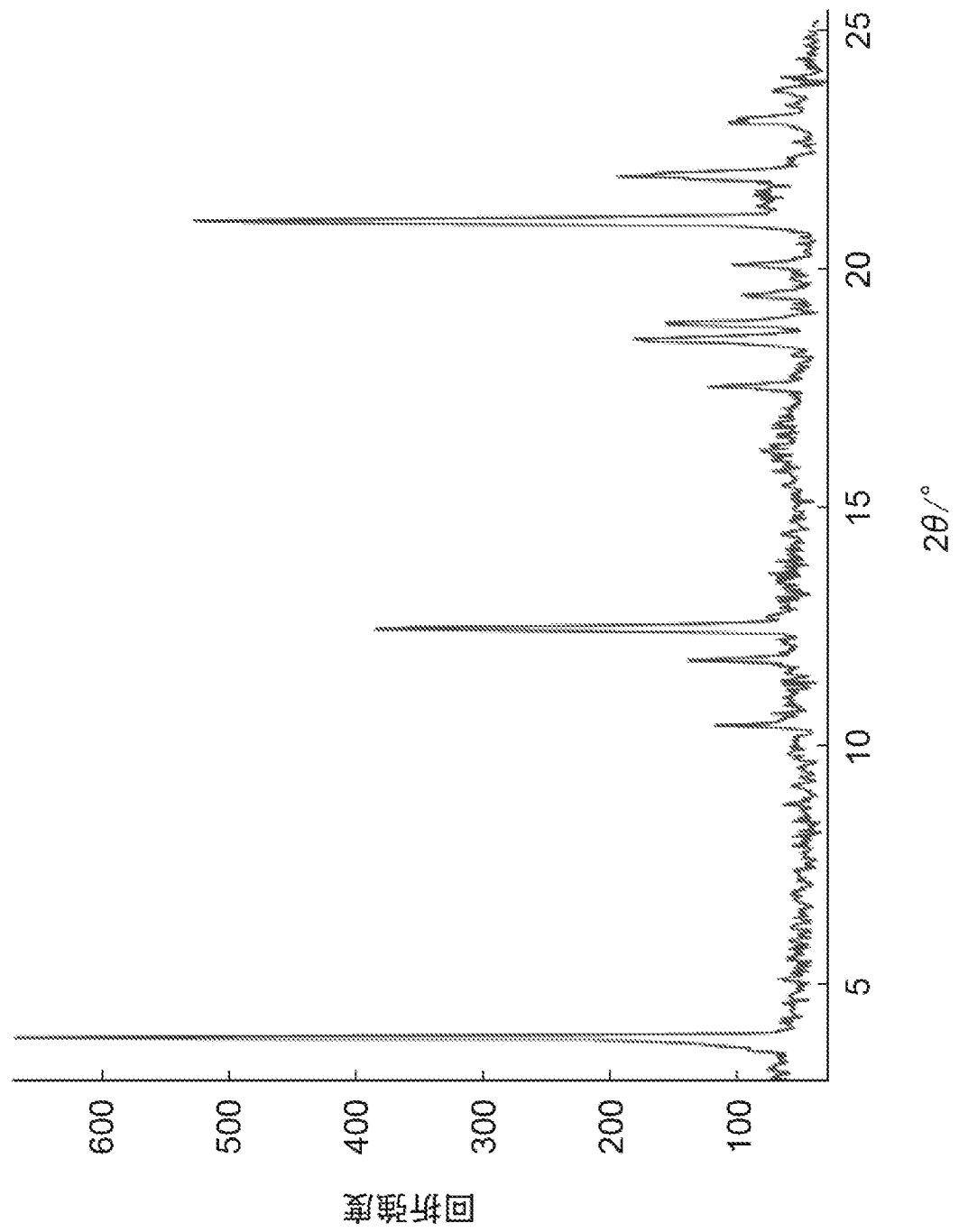
工程（１）で使用される前記溶媒は、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、4-メチルテトラヒドロピラン、シクロペンチルメチルエーテル、及びtert-ブチルメチ

ルエーテルからなる群より選択される少なくとも1種である、請求項12又は13に記載の方法。

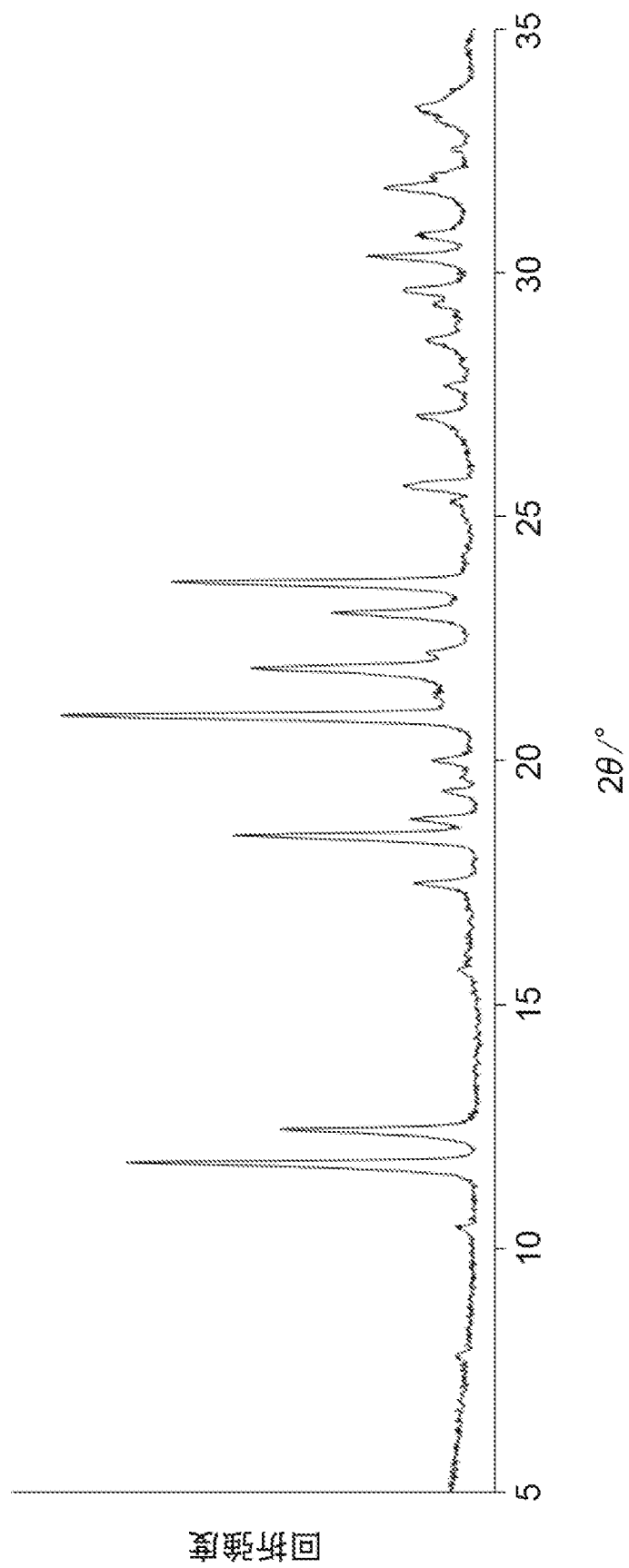
[請求項15] R_9 は $-C(=O)-O-R_{12}$ であり、
 R_{12} はC1～6アルキル基又はアリール基である、
請求項12～14のいずれか一項に記載の方法。

[請求項16] (2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチルメチルカーボネート。

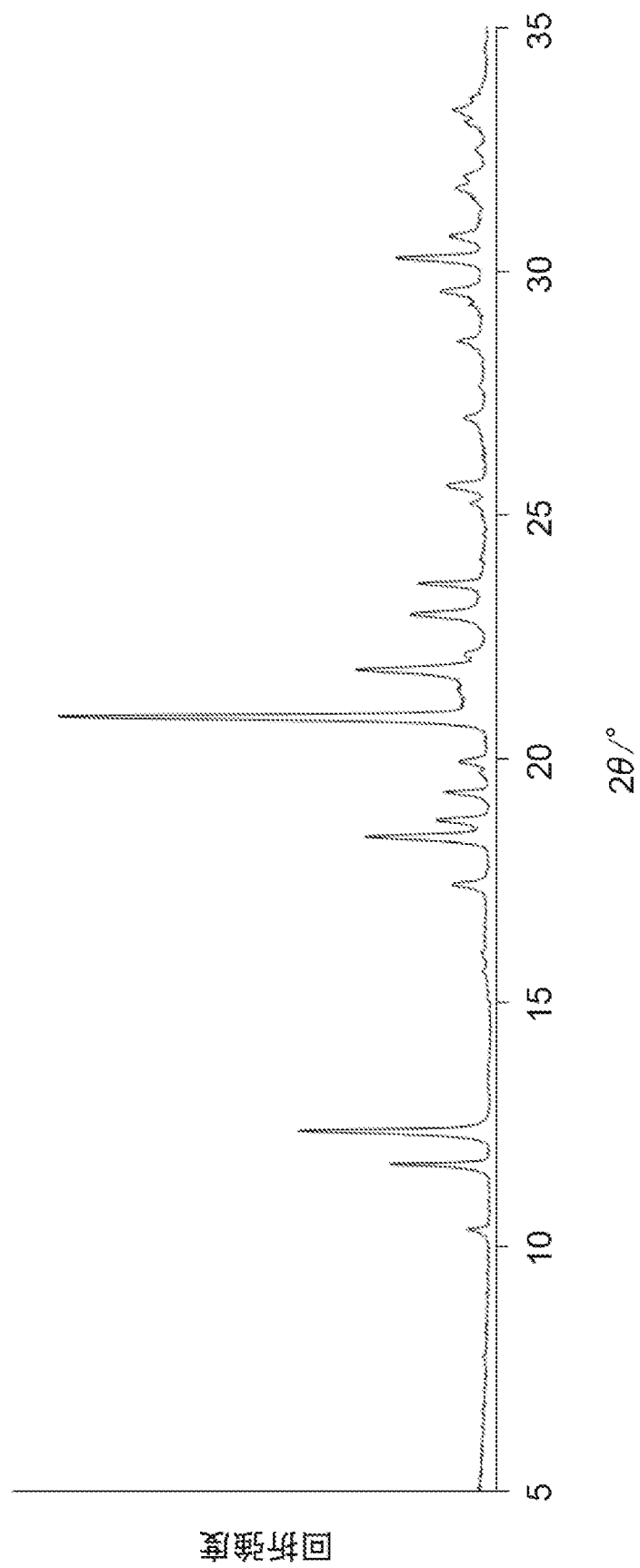
[図1]



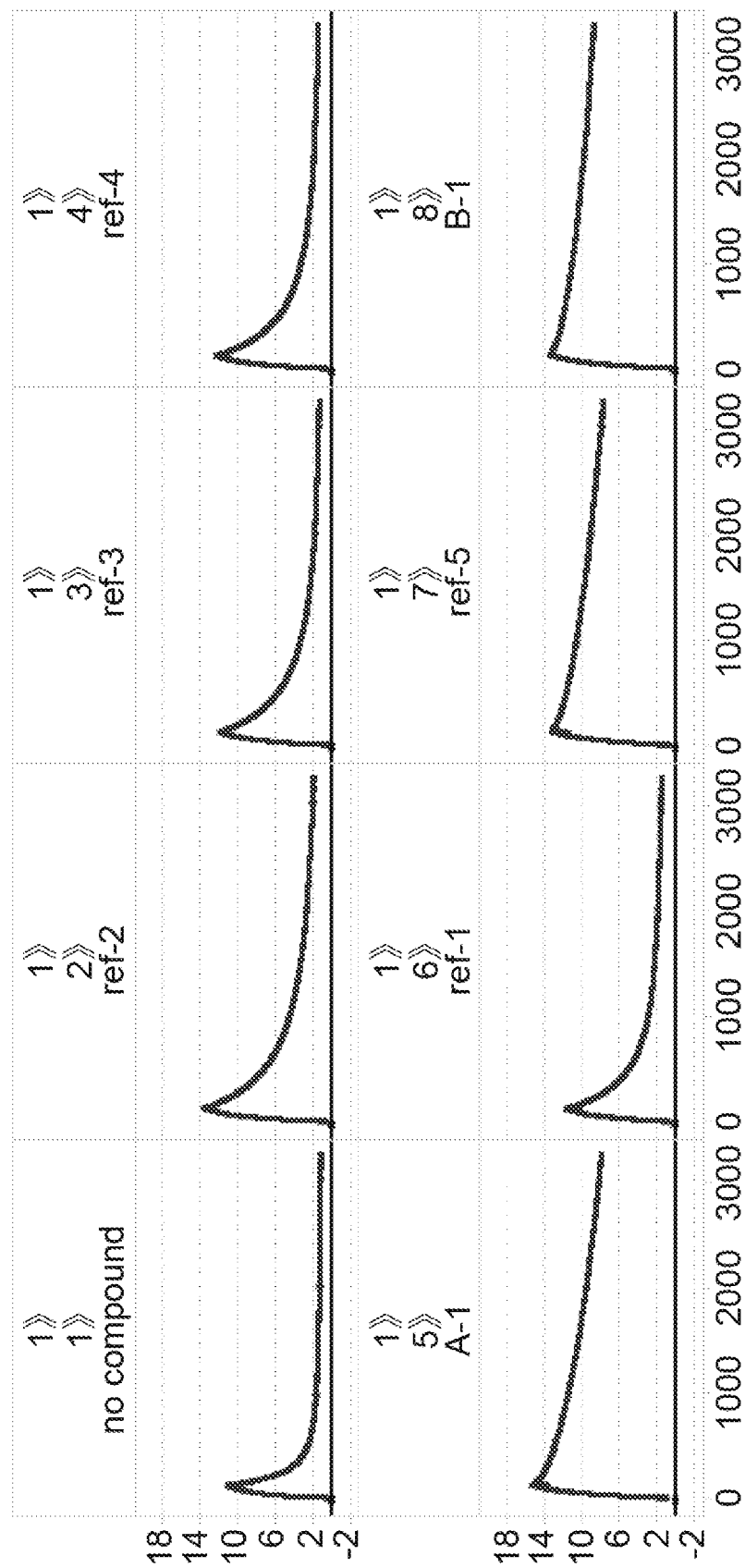
[図2]



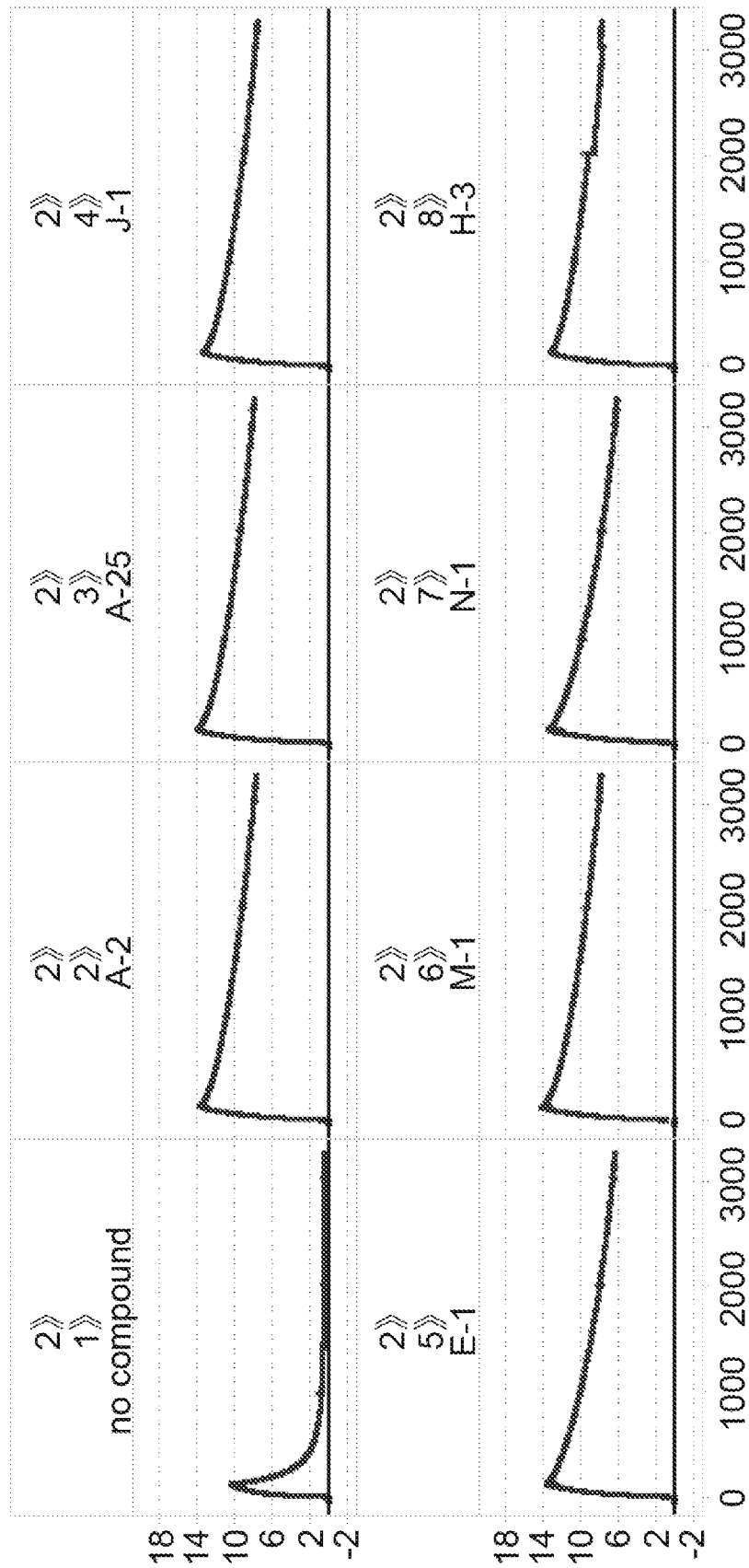
[図3]



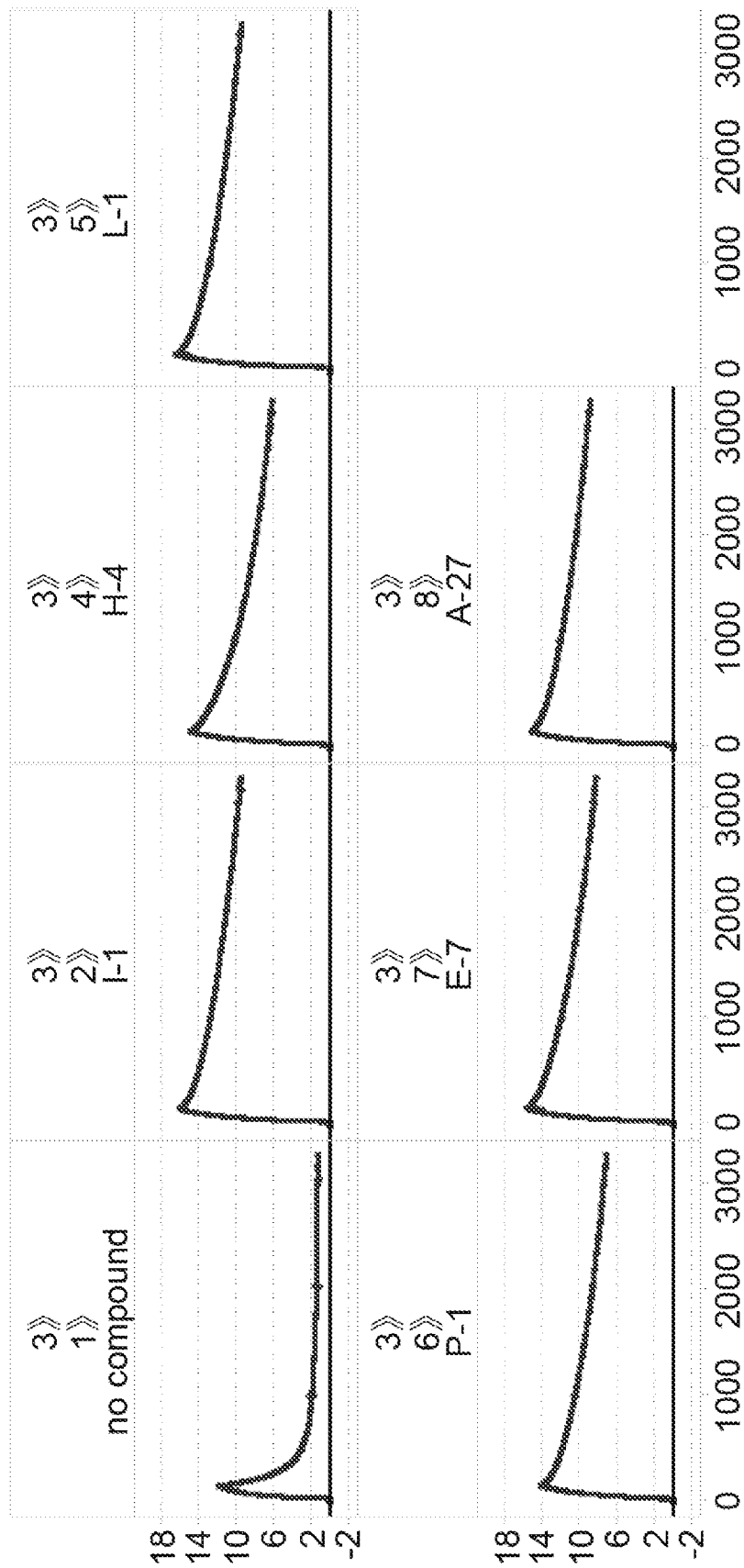
[図4]



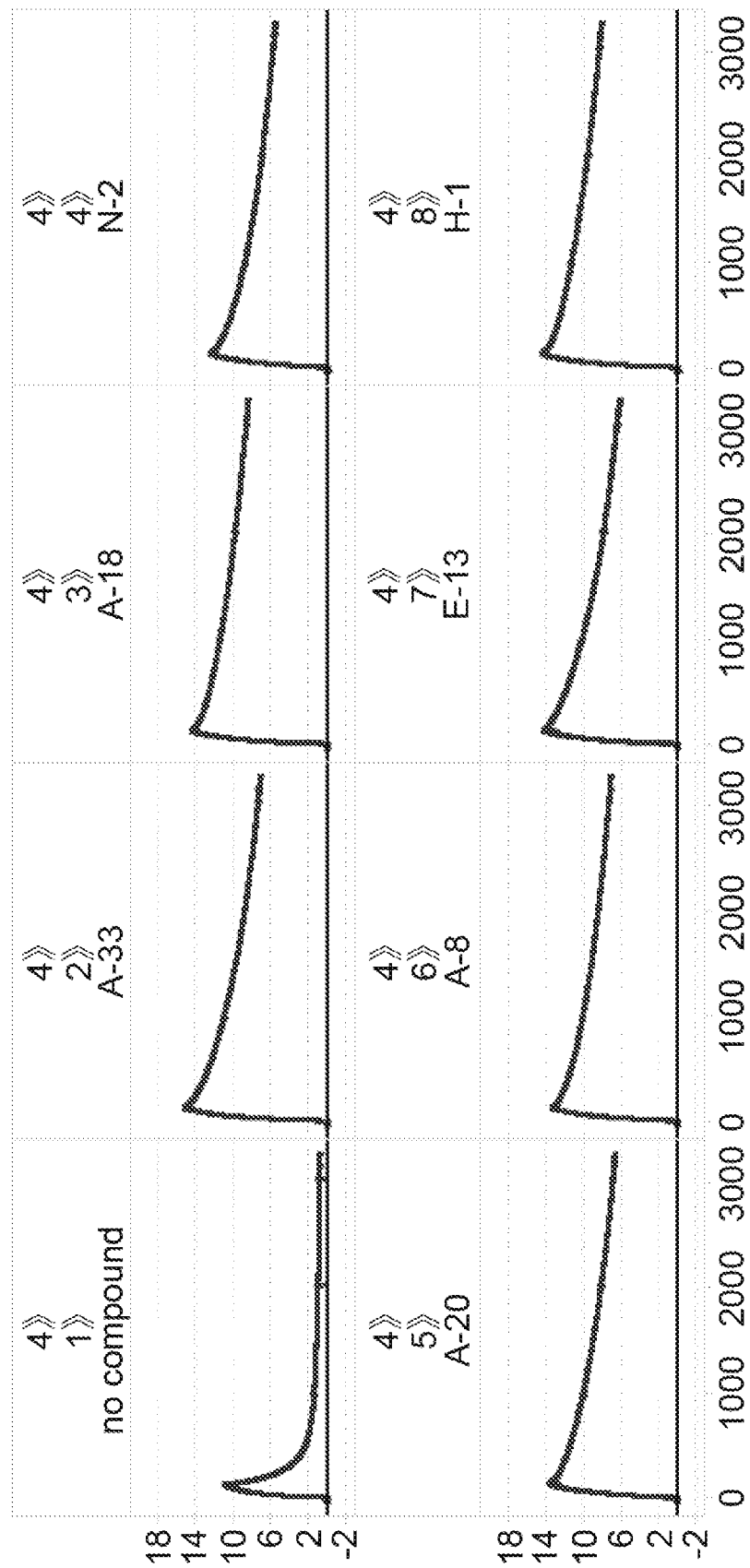
[図5]



[図6]

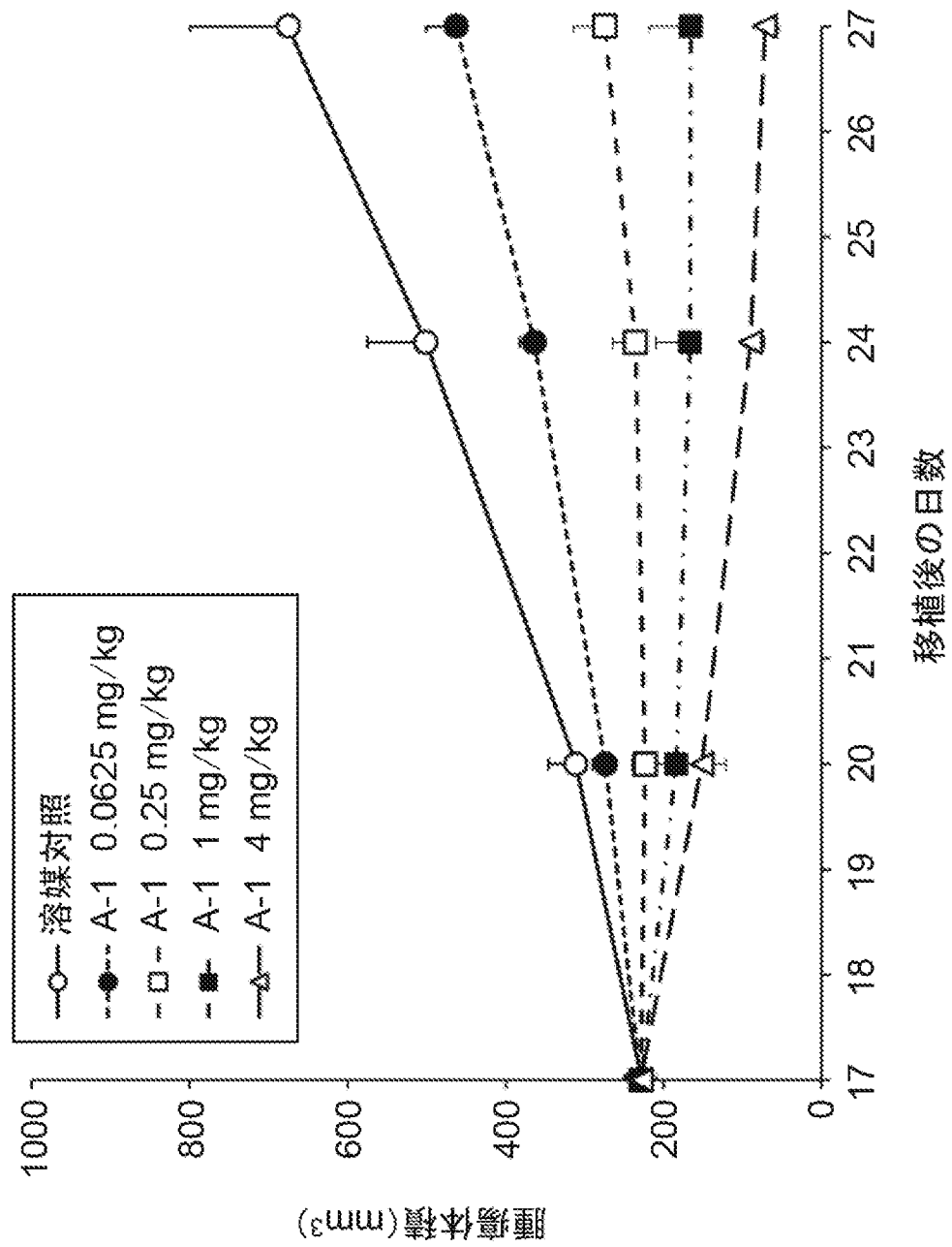


[図7]



	0h	0.5h			2h		
	DMSO	DMSO	ref-5	A-1	DMSO	ref-5	A-1
p-MEK							
MEK							
p-ERK							
ERK							

[図9]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/028187

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 213/76(2006.01)i; **A61K 31/44**(2006.01)i; **A61K 31/4436**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **B01J 31/22**(2006.01)i; **B01J 31/24**(2006.01)i; **C07B 61/00**(2006.01)i; **C07D 213/73**(2006.01)i; **C07D 333/66**(2006.01)i; **C07D 409/12**(2006.01)i
 FI: C07D213/76; A61K31/44; A61K31/4436; A61P35/00; B01J31/22 Z; B01J31/24 Z; C07B61/00 300; C07D213/73 CSP; C07D333/66; C07D409/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D213/76; A61K31/44; A61K31/4436; A61P35/00; B01J31/22; B01J31/24; C07B61/00; C07D213/73; C07D333/66; C07D409/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

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

Caplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2016-034900 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD) 17 March 2016 (2016-03-17) entire text	1-16
A	WO 2006/011466 A1 (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD) 02 February 2006 (2006-02-02) entire text	1-16
A	WO 2005/028426 A1 (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD) 31 March 2005 (2005-03-31) entire text	1-16
P, A	WO 2021/149776 A1 (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD) 29 July 2021 (2021-07-29) entire text	1-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 August 2022

Date of mailing of the international search report

30 August 2022

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/028187

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
JP	2016-034900	A	17 March 2016	WO	2014/081024	A1	
				entire text			
WO	2006/011466	A1	02 February 2006	US	2009/0233915	A1	
				entire text			
				US	2010/0197676	A1	
				EP	1780197	A1	
				CN	101124199	A	
				KR	10-2007-0041752	A	
WO	2005/028426	A1	31 March 2005	US	2007/0105859	A1	
				entire text			
				EP	1674452	A1	
				TW	200520745	A	
WO	2021/149776	A1	29 July 2021	JP	6971432	B1	
				entire text			

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07D 213/76(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61K 31/4436(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; B01J 31/22(2006.01)i; B01J 31/24(2006.01)i; C07B 61/00(2006.01)i; C07D 213/73(2006.01)i; C07D 333/66(2006.01)i; C07D 409/12(2006.01)i FI: C07D213/76; A61K31/44; A61K31/4436; A61P35/00; B01J31/22 Z; B01J31/24 Z; C07B61/00 300; C07D213/73 CSP; C07D333/66; C07D409/12																	
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07D213/76; A61K31/44; A61K31/4436; A61P35/00; B01J31/22; B01J31/24; C07B61/00; C07D213/73; C07D333/66; C07D409/12 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2022年</td> </tr> </table> 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY (STN)			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2022年	日本国実用新案登録公報	1996-2022年	日本国登録実用新案公報	1994-2022年							
日本国実用新案公報	1922-1996年																
日本国公開実用新案公報	1971-2022年																
日本国実用新案登録公報	1996-2022年																
日本国登録実用新案公報	1994-2022年																
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>JP 2016-034900 A（中外製薬株式会社）17.03.2016（2016-03-17） 全文</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2006/011466 A1（中外製薬株式会社）02.02.2006（2006-02-02） 全文</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2005/028426 A1（中外製薬株式会社）31.03.2005（2005-03-31） 全文</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>P, A</td> <td>WO 2021/149776 A1（中外製薬株式会社）29.07.2021（2021-07-29） 全文</td> <td>1-16</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	A	JP 2016-034900 A（中外製薬株式会社）17.03.2016（2016-03-17） 全文	1-16	A	WO 2006/011466 A1（中外製薬株式会社）02.02.2006（2006-02-02） 全文	1-16	A	WO 2005/028426 A1（中外製薬株式会社）31.03.2005（2005-03-31） 全文	1-16	P, A	WO 2021/149776 A1（中外製薬株式会社）29.07.2021（2021-07-29） 全文	1-16
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号															
A	JP 2016-034900 A（中外製薬株式会社）17.03.2016（2016-03-17） 全文	1-16															
A	WO 2006/011466 A1（中外製薬株式会社）02.02.2006（2006-02-02） 全文	1-16															
A	WO 2005/028426 A1（中外製薬株式会社）31.03.2005（2005-03-31） 全文	1-16															
P, A	WO 2021/149776 A1（中外製薬株式会社）29.07.2021（2021-07-29） 全文	1-16															
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。																	
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献																	
国際調査を完了した日 09.08.2022		国際調査報告の発送日 30.08.2022															
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 三木 寛 4P 4151 電話番号 03-3581-1101 内線 3492															

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/028187

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2016-034900	A	17.03.2016	WO	2014/081024	A1	
				全文			
WO	2006/011466	A1	02.02.2006	US	2009/0233915	A1	
				全文			
				US	2010/0197676	A1	
				EP	1780197	A1	
				CN	101124199	A	
				KR	10-2007-0041752	A	
WO	2005/028426	A1	31.03.2005	US	2007/0105859	A1	
				全文			
				EP	1674452	A1	
				TW	200520745	A	
WO	2021/149776	A1	29.07.2021	JP	6971432	B1	
				全文			