



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I788763 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：110102277

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 01 月 21 日

(51)Int. Cl.：

*C07C307/10 (2006.01)**C07C311/01 (2006.01)**C07D213/76 (2006.01)**C07D401/06 (2006.01)**C07D409/12 (2006.01)**A61K31/166 (2006.01)**A61K31/18 (2006.01)**A61K31/44 (2006.01)**A61K31/4436 (2006.01)**A61K31/444 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/01/22

日本

2020-008757

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

(JP)

日本

(72)發明人：一色義明 ISSHIKI, YOSHIKI (JP)；渡辺史郎 WATANABE, FUMIO (JP)；富澤

正樹 TOMIZAWA, MASAKI (JP)；羽田樹人 HADA, KIHITO (JP)；服部一夫

HATTORI, KAZUO (JP)；川崎健一 KAWASAKI, KENICHI (JP)；兵藤郁美

HYODO, IKUMI (JP)；青木紀裕 AOKI, TOSHIHIRO (JP)

(74)代理人：洪澄文；洪茂

(56)參考文獻：

TW 200526582A

TW 200526658A

US 8993630B2

審查人員：陳世芹

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：13 共 275 頁

(54)名稱

具有抗腫瘤活性之芳醯胺衍生物

(57)摘要

本開示提供例如下述通式 (6) [式中， X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 係各自獨立且為 $-CR_2 =$ 或 $-N =$ ， R_2 例如為鹵素原子， R_1 例如為 $-S(=O)_2-NH-R_8$ ， R_8 例如為 C1 ~ 6 烷基， R_3 例如為氫原子， R_5 例如為鹵素原子， R_6 例如為氫原子， R_4 例如為環丙基] 所表示之化合物或者其藥學上可接受的鹽或前述化合物或者鹽的藥學上可接受的溶劑合物。由本開示所提供之化合物、鹽或溶劑合物，具有高的 RAF/MEK 複合體穩定化活性，可使用於細胞增殖性疾病，尤其癌的治療或預防。

指定代表圖：

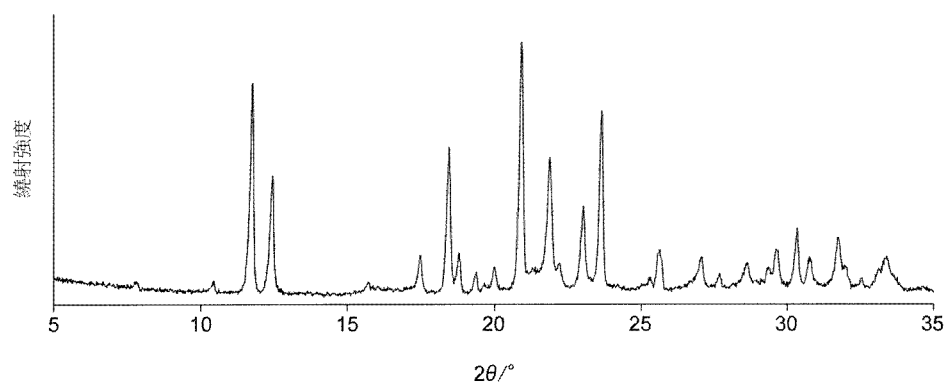
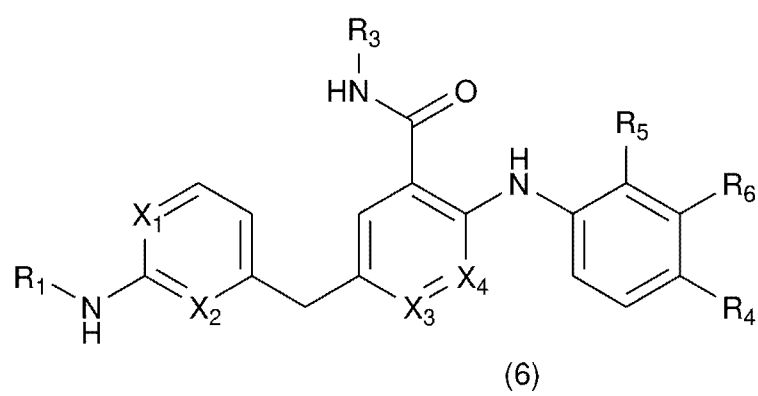


圖1

特徵化學式：





I788763

【發明摘要】

【中文發明名稱】 具有抗腫瘤活性之芳醯胺衍生物

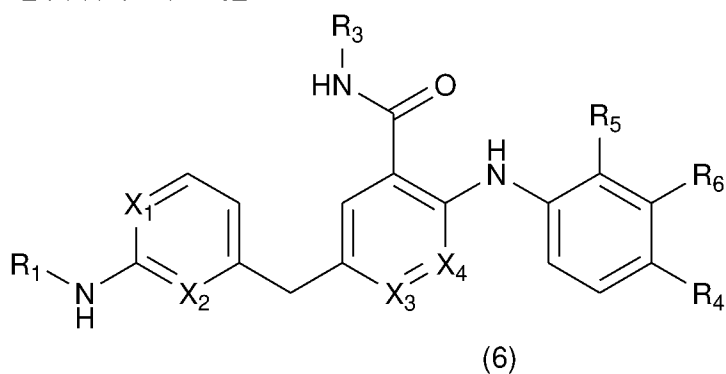
【中文】

本開示提供例如下述通式(6)〔式中， X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 係各自獨立且為 $-\text{CR}_2=$ 或 $-\text{N}=$ ， R_2 例如為鹵素原子， R_1 例如為 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-R_8$ ， R_8 例如為C1~6烷基， R_3 例如為氫原子， R_5 例如為鹵素原子， R_6 例如為氫原子， R_4 例如為環丙基〕所表示之化合物或者其藥學上可接受的鹽或前述化合物或者鹽的藥學上可接受的溶劑合物。由本開示所提供之化合物、鹽或溶劑合物，具有高的RAF/MEK複合體穩定化活性，可使用於細胞增殖性疾病，尤其癌的治療或預防。

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 具有抗腫瘤活性之芳醯胺衍生物

【技術領域】

【0001】 本開示係關於具有RAF/MEK複合體穩定化活性及/或MEK抑制活性且對於細胞增殖性疾病、尤其癌的治療或預防為有用之芳醯胺衍生物、及含有此種芳醯胺衍生物作為有效成分之RAF/MEK複合體穩定化劑或MEK抑制劑。

【先前技術】

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

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

【0004】 CH5126766不僅作為MEK抑制劑，亦已知作為RAF/MEK複合體的穩定化劑（參照專利文獻2以及非專利文獻7及8），其已被報導對於具有RAS變異的非小細胞肺癌會顯示臨床上的效果（參照非專利文獻9）。又，亦已報導

CH5126766在穩定化RAF/MEK複合體的同時會抑制MEK磷酸化的亢進（MAPK訊號路徑的回饋活化）（參照非專利文獻10）（參照非專利文獻7及8）。此回饋活化被認為是MEK抑制劑在臨床上對於具有RAS變異的癌之效果未必充分的原因之一（參照非專利文獻10）。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0005】

[專利文獻1]國際公開第2006/011466號

[專利文獻2]國際公開第2007/091736號

[非專利文獻]

【0006】

[非專利文獻1]Nature.2018, vol.15, p.709-720

[非專利文獻2]Molecules.2017, vol.22, e1551

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

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

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

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

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

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

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

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

【發明內容】

[發明所欲解決的課題]

第 2 頁，共 256 頁(發明說明書)

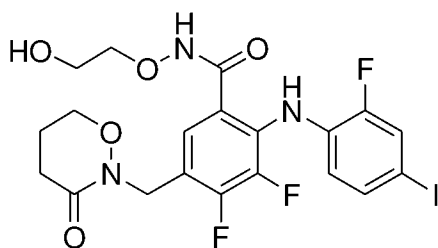
【0007】 雖已知一些對於細胞增殖性疾病尤其癌的治療或預防而言為有用的RAF/MEK複合體穩定化劑或MEK抑制劑，但目前的實際情況是，無法聲稱存在充分的選擇項以滿足消費者各式各樣的需要。

【0008】 於是，本開示之目的為提供一種具有RAF/MEK複合體穩定化活性及/或MEK抑制活性且對於細胞增殖性疾病尤其癌的治療或預防而言為有用的新穎化合物，或一種對於細胞增殖性疾病尤其癌的治療或預防而言為有用的新穎的RAF/MEK複合體穩定化劑或MEK抑制劑。

[用於解決課題的手段]

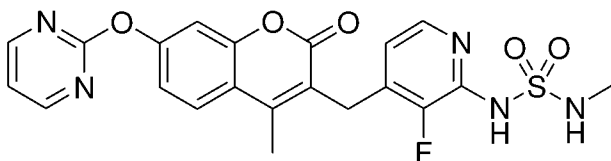
【0009】 本發明人為了創造如上述般的新穎化合物，而注目於公知的MEK抑制劑亦即下述CH4987655與公知的RAF/MEK複合體穩定化劑亦即下述CH5126766。

[化1]



CH4987655

[化2]



CH5126766

【0010】 若相較於別的MEK抑制劑亦即PD0325901，則CH4987655在非細胞系中之MEK抑制活性雖為同等，但顯示更慢從MEK分離。而且，在食蟹獼猴末梢血液中顯示較PD0325901更強的MEK抑制活性（IC₅₀低），並實現持續較長的MEK抑制。此等被認為是起因於包含存在於CH4987655的苯甲醯胺骨架的5'

位之3－側氧基－[1,2]噁嗪（oxazinan）環結構之特徵性取代基（參照Bioorg.Med.Chem.Lett.2011, vol.21, no.6, p.1795-1801）。

【0011】 CH5126766與MEK形成特徵性結構之複合體。亦即，若CH5126766與MEK結合，則MEK活化段（segment）會移動，伴隨於此，MEK的Asn221及Ser222被配置在空間上不同於PD0325089（PD0325901的鏡像異構物）進行結合時的地方。在複合體中，CH5126766的磺醯胺基會與MEK的Asn221直接氫鍵結，並與Ser222隔著水而氫鍵結。Ser222因是藉由RAF而被磷酸化的2個胺基酸之一，故CH5126766的RAF/MEK複合體穩定化作用與MEK磷酸化的亢進（MAPK訊號路徑的回饋活化）抑制作用被認為是起因於此種複合體結構（參照Cancer Cell.2014, vol.25, no.5, p.697-710（非專利文獻8））。

【0012】 CH4987655若與MEK結合，則具有與CH5126766類似的Asn221及Ser222的空間上的配置。又，就與Asn221進行相互作用之點而言亦與CH5126766類似。雖然弱，但CH4987655確實具有MEK磷酸化的亢進抑制作用，此被認為是起因於此種複合體結構（參照Cancer Cell.2014, vol.25, no.5, p.697-710（非專利文獻8））。

【0013】 CH4987655與Ser222具有距離而不會相互作用，又，就與Asn221的相互作用因隔著3－側氧基－[1,2]噁嗪環結構而微弱之點而言亦與CH5126766不同。另一方面，CH5126766係與CH4987655、PD0325901等MEK抑制劑不同，不會與Lys97進行相互作用。

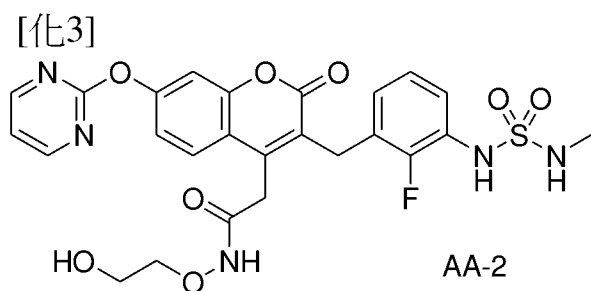
【0014】 本發明人基於如以上般的分析而建立下述2個假說。

（假說1）若將能與Lys97進行氫鍵結之化學結構導入CH5126766，則可維持CH5126766所具有的RAF/MEK複合體穩定化活性與MEK磷酸化的亢進（MAPK訊號路徑的回饋活化）抑制活性，且可獲得與CH4987655同等的MEK抑制活性。

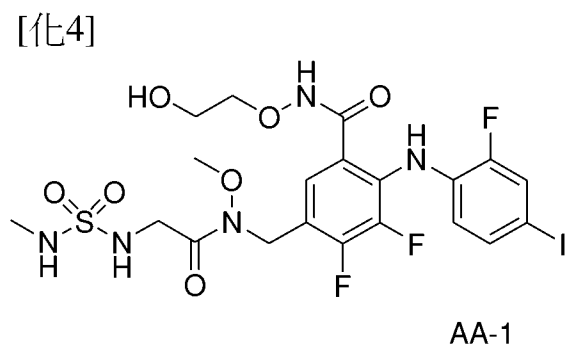
（假說2）若將能與Asn221及Ser222形成強氫鍵之化學結構導入

CH4987655，則可維持CH4987655所具有的MEK抑制活性，且可獲得與CH5126766同等的RAF/MEK複合體穩定化活性與MEK磷酸化的亢進（MAPK訊號路徑的回饋活化）抑制活性。

【0015】 在CH4987655與MEK的複合體中，CH4987655的醯基羥胺（hydroxamate）結構與MEK的Lys97進行相互作用。於是，基於假說1，製造將具有醯基羥胺結構的取代基導入CH5126766的結構之下述化合物AA-2。



【0016】 在CH5126766與MEK的複合體中，CH5126766的磺醯胺結構與MEK的Asn221及Ser222進行相互作用。於是，基於假說2，製造將磺醯胺結構導入CH4987655之相當於5' 位側鏈的結構的末端部位之下述化合物AA-1。



【0017】 針對化合物AA-2及化合物AA-1，與後述的試驗例3、4或5同樣地測定MEK1抑制活性（IC₅₀）、BRAF抑制活性（IC₅₀）、HCT-116增殖抑制活性（IC₅₀）及/或Colo-205增殖抑制活性（IC₅₀）（HCT-116及Colo-205係從ATCC取得）。將結果揭示於下述表1。此外，HCT-116及Colo-205係分別具有RAS變異及BRAF變異的人類癌細胞。

[表1]

表 1

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

ND: 未測定

【0018】 如由表1可知，化合物AA－2未獲得期待的概貌（profile）。另一方面，化合物AA－1顯示顯著的MEK1抑制活性、BRAF抑制活性、HCT－116增殖抑制活性及Colo－205增殖抑制活性。

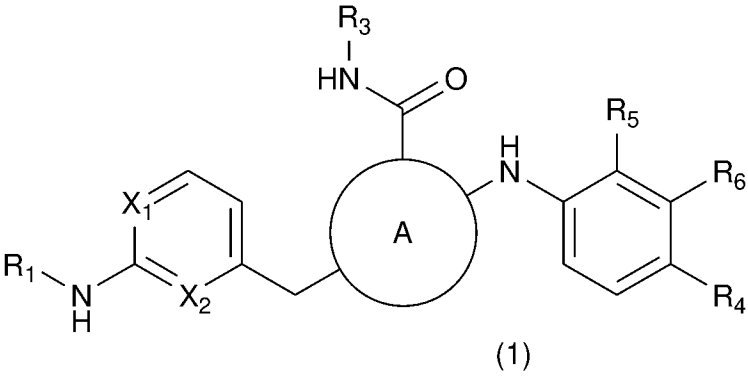
【0019】 本發明人將化合物AA－1作為先導化合物而反覆專心致志地探討的結果，發現特定的芳醯胺衍生物具有RAF/MEK複合體穩定化活性及/或MEK抑制活性，對於細胞增殖性疾病尤其癌的治療或預防而言為有用。

【0020】 本開示提供下述（A1）～（A6）所記載之化合物、鹽或溶劑合物。

（A1）

下述通式（1）所表示之化合物或者其藥學上可接受的鹽或前述化合物或者鹽的藥學上可接受的溶劑合物。

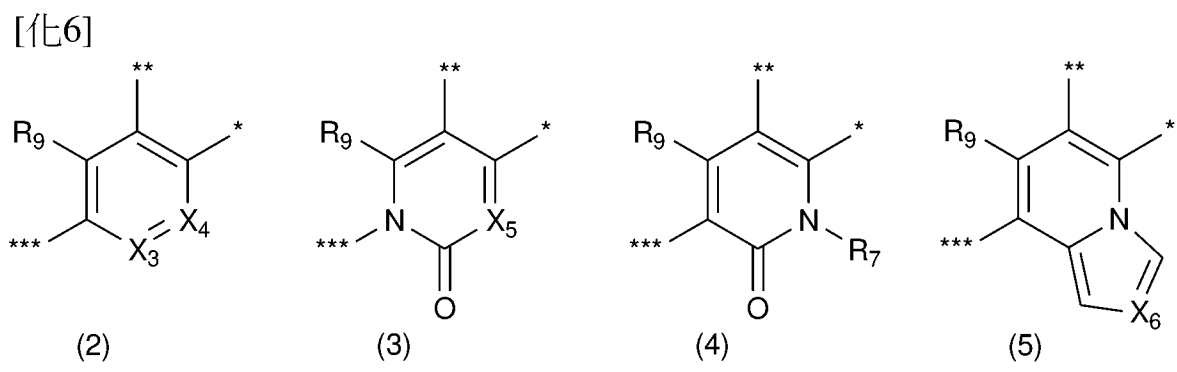
[化5]



〔式中，

環A為下述通式（2）、（3）、（4）或（5）（於此，標示*、**及***的原子鍵結（atomic bonding）係分別與－NH－、－CONH－及－CH₂－結合）

所表示之基，



X₁、X₂、X₃、X₄、X₅及X₆係各自獨立且為—CR₂=或—N=，

R₂為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，

R₁為—S(=O)₂—NH—R₈或—S(=O)₂—R₈，

R₈為氫原子、C1～6烷基（該C1～6烷基可被鹵素原子、羥基、C1～6烷氧基、C3～6環烷基或C3～6雜環烷基取代）、單環式或者二環式的C3～6環烷基（該C3～6環烷基可被C1～6烷基或C1～6烷氧基取代）或單環式或者二環式的C3～6雜環烷基，

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

R₅為鹵素原子或C1～6烷基，

R₆為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，R₄為氫原子、鹵素原子、C1～6烷基、C2～7烯基、C2～7炔基、C3～6環烷基或C1～6烷硫基，或R₆及R₄與其等所結合之碳原子一起形成不飽和雜5員環，

R₇為氫原子或C1～6烷基，

R₉為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基。]

【0021】 (A2)

如(A1)所記載之化合物、鹽或溶劑合物，其中，

環A為通式(2)或(4)所表示之基，

R_8 為氫原子、C1~6烷基(該C1~6烷基可被鹵素原子、羥基或C1~6烷氧基取代)或單環式的C3~6環烷基(該C3~6環烷基可被C1~6烷基取代)，

R_3 為氫原子、C1~6烷基、C3~6環烷基或C1~6烷氧基(該C1~6烷氧基可被羥基取代)，

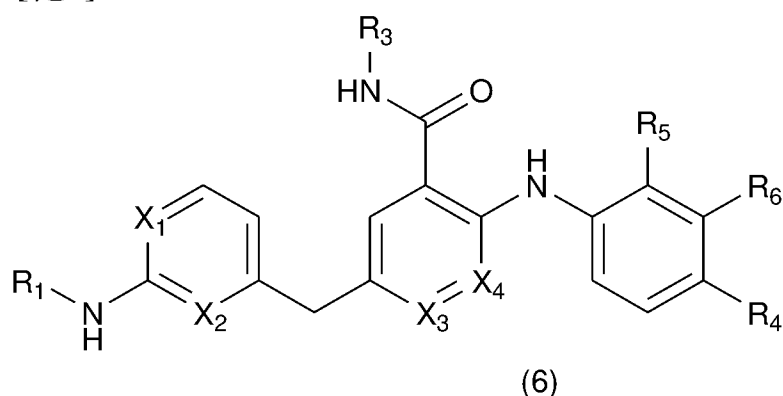
R_6 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基， R_4 為鹵素原子或環丙基，

R_7 為氫原子或甲基。

【0022】 (A3)

如(A1)所記載之化合物、鹽或溶劑合物，其中，通式(1)所表示之化合物為下述通式(6)所表示之化合物。

[化7]



[式中，

X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 係各自獨立且為 $-CR_2=$ 或 $-N=$ ，

R_2 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基，

R_1 為 $-S(=O)_2-NH-R_8$ 或 $-S(=O)_2-R_8$ ，

R_8 為氫原子、C1~6烷基(該C1~6烷基可被鹵素原子、羥基或C1~6烷氧基取代)或單環式的C3~6環烷基(該C3~6環烷基可被C1~6烷基取代)，

R_3 為氫原子、C1~6烷基、C3~6環烷基或C1~6烷氧基(該C1~6烷氧基可被羥基取代)，

R_5 為鹵素原子或C1～6烷基，

R_6 為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基， R_4 為鹵素原子或環丙基。]

【0023】 (A4)

如(A1)～(A3)中任一項所記載之化合物、鹽或溶劑合物，其中，

R_2 為氫原子或鹵素原子，

R_8 為C1～6烷基（該C1～6烷基可被鹵素原子或C1～6烷氧基取代）或單環式的C3～6環烷基（該C3～6環烷基可被C1～6烷基取代），

R_3 為氫原子、C1～6烷基、C3～6環烷基或C1～6烷氧基（該C1～6烷氧基可被羥基取代），

R_5 為鹵素原子，

R_6 為氫原子， R_4 為鹵素原子或環丙基。

【0024】 (A5)

如(A1)～(A3)中任一項所記載之化合物、鹽或溶劑合物，其中，

R_2 為氫原子或氟原子，

R_8 為C1～4烷基（該C1～4烷基可被氟原子或C1～4烷氧基取代）或環丙基（該環丙基可被C1～4烷基取代），

R_3 為氫原子、C1～4烷基、環丙基或C1～4烷氧基（該C1～4烷氧基可被羥基取代），

R_5 為氟原子，

R_6 為氫原子， R_4 為碘原子或環丙基。

【0025】 (A6)

如(A1)～(A3)中任一項所記載之化合物、鹽或溶劑合物，其中，

R_2 為氟原子，

R_1 為 $-S(=O)_2-NH-R_8$ ，

R_8 為 C1~4 烷基，

R_3 為氫原子或環丙基，

R_5 為氟原子，

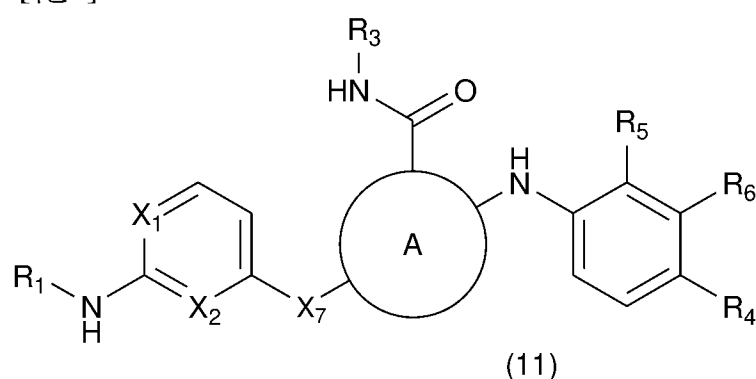
R_6 為氫原子， R_4 為碘原子或環丙基。

【0026】 本開示亦提供下述 (A7) ~ (A10) 所記載之劑。此外，下述 (A7) 所記載之化合物、鹽或溶劑合物包含 (A1) ~ (A6) 所記載之化合物、鹽或溶劑合物。

(A7)

含有下述通式 (11) 所表示之化合物或者其藥學上可接受的鹽或前述化合物或者鹽的藥學上可接受的溶劑合物作為有效成分之 RAF/MEK 複合體的穩定化劑。

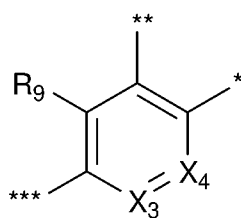
[化8]



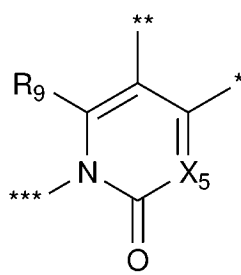
[式中，

環A為下述通式 (2)、(3)、(4) 或 (5) (於此，標示*、**及***的原子鍵結係分別與—NH—、—CONH—及—X₇—結合) 所表示之基，

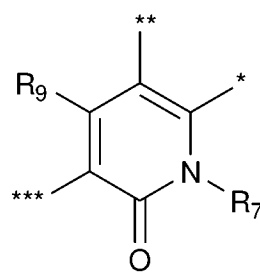
[化9]



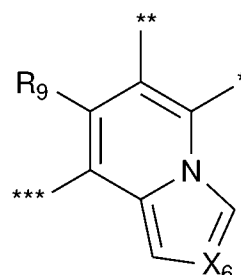
(2)



(3)



(4)



(5)

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 及 X_6 係各自獨立且為 $-CR_2=$ 或 $-N=$ ，

R_2 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基，

X_7 為 $-(CH_2)_m-$ 或 $-O-$ ， m 為1、2或3，

R_1 為 $-S(=O)_2-NH-R_8$ 或 $-S(=O)_2-R_8$ ，

R_8 為氫原子、C1~6烷基（該C1~6烷基可被鹵素原子、羥基、C1~6烷氧基、C3~6環烷基或C3~6雜環烷基取代）、單環式或者二環式的C3~6環烷基（該C3~6環烷基可被C1~6烷基或C1~6烷氧基取代）或單環式或者二環式的C3~6雜環烷基，

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

R_5 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基，

R_6 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基， R_4 為氫原子、鹵素原子、C1~6烷基、C2~7烯基、C2~7炔基、C3~6環烷基或C1~6烷硫基，或 R_6 及 R_4 與其等所結合之碳原子一起形成不飽和雜5員環，

R_7 為氫原子或C1~6烷基，

R_9 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基。]

【0027】 (A8)

如(A7)所記載之RAF/MEK複合體的穩定化劑，其中，

環A為通式(2)或(4)所表示之基，

X_7 為 $-\text{CH}_2-$ ，

R_8 為氫原子、C1～6烷基（該C1～6烷基可被鹵素原子、羥基或C1～6烷氧基取代）或單環式的C3～6環烷基（該C3～6環烷基可被C1～6烷基取代），

R_3 為氫原子、C1～6烷基、C3～6環烷基或C1～6烷氧基（該C1～6烷氧基可被羥基取代），

R_5 為鹵素原子或C1～6烷基，

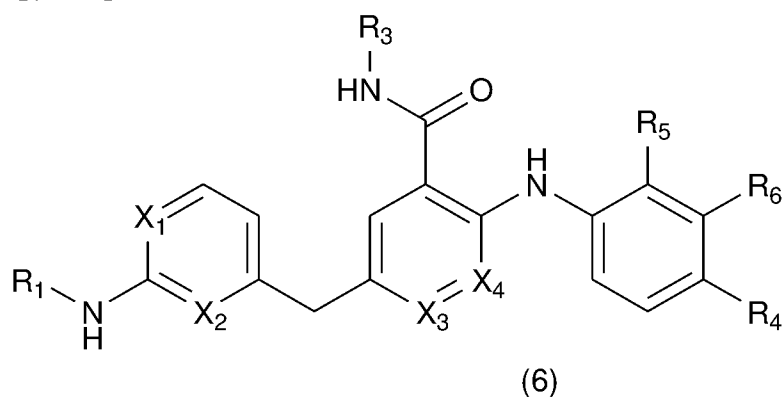
R_6 為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基， R_4 為鹵素原子或環丙基，

R_7 為氫原子或甲基。

【0028】 (A9)

如(A7)所記載之RAF/MEK複合體的穩定化劑，其中，通式(11)所表示之化合物為下述通式(6)所表示之化合物。

[化10]



[式中，

X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 係各自獨立且為 $-\text{CR}_2=$ 或 $-\text{N}=$ ，

R_2 為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，

R_1 為 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-R_8$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2-R_8$ ，

R_8 為氫原子、C1～6烷基（該C1～6烷基可被鹵素原子、羥基或C1～6烷氧基取代）或單環式的C3～6環烷基（該C3～6環烷基可被C1～6烷基取代），

R_3 為氫原子、C1～6烷基、C3～6環烷基或C1～6烷氧基（該C1～6烷氧基可

被羥基取代)，

R₅為鹵素原子或C1～6烷基，

R₆為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，R₄為鹵素原子或環丙基。]

【0029】 (A10)

如(A7)～(A9)中任一項所記載之RAF/MEK複合體的穩定化劑，其中，

R₂為氫原子或鹵素原子，

R₈為C1～6烷基（該C1～6烷基可被鹵素原子或C1～6烷氧基取代）或單環式的C3～6環烷基（該C3～6環烷基可被C1～6烷基取代），

R₃為氫原子、C1～6烷基、C3～6環烷基或C1～6烷氧基（該C1～6烷氧基可被羥基取代），

R₅為鹵素原子，

R₆為氫原子，R₄為鹵素原子或環丙基。

【0030】 本開示亦提供下述(A11)～(A15)所記載之化合物、鹽或溶劑合物。此外，(A7)所記載之化合物、鹽或溶劑合物包含下述(A11)～(A15)所記載之化合物、鹽或溶劑合物。

(A11)

選自N-環丙基-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺（化合物A-2）、

2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺（化合物J-1）、

2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺（化合物A-1）、

N-環丙基-5-〔〔2-（乙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物A-4）、

N-環丙基-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(2-氟乙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-6)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-N-〔(2-甲基丙烷-2-基)氧基〕苯甲醯胺(化合物A-8)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物A-13)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-25)、

5-〔〔2-(環丙基胺磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-30)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(丙烷-2-基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-31)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(2-甲氧基乙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-33)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(2-甲基丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-34)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-〔(1-甲基環丁基)胺磺醯基胺基〕吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-35)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-41)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-N-(2-羥基乙氧基)苯甲醯胺(化合物B-1)、

5-〔〔3-(乙基磺醯基胺基)-2-氟苯基〕甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物D-4)、

5-〔〔3-(乙基磺醯基胺基)-2-氟苯基〕甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物E-1)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-氟-3-(甲基胺磺醯基胺基)苯基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物E-7)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-氟-3-(甲烷磺醯胺)苯基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物E-13)、

4-氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物I-1)、

N-環丙基-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物J-5)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-〔(1-甲基環丁基)胺磺醯基胺基〕吡啶-4-基〕甲基〕-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物A-15)、

3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-2-(2-氟-4-甲基氫硫基苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-18)、

2-(4-乙炔基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-20)、

2-(4-溴-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-27)、

2-(2-氯-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-(乙基磺醯基胺基)-2-氟苯基〕甲基〕-3,4-二氟-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物E-9)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[[2-氟-3-([口号]烷-4-基磺醯基胺基)苯基]甲基]苯甲醯胺(化合物E-23)、

2-[4-(二氟甲基氫硫基)-2-氟苯胺基]-3,4-二氟-5-[[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物H-1)、

3,4-二氟-2-[(4-氟-1-苯并噻吩-5-基)胺基]-5-[[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物H-3)、

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

2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-N-甲氧基-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物J-8)、

2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-1-甲基-N-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基]-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物J-10)、

5-[[[2-(乙基胺磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基]甲基]-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物J-14)、

5-(2-氟-4-碘苯胺基)-2-[[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]吡啶-4-甲醯胺(化合物L-1)、

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

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

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

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

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

之化合物或者其藥學上可接受的鹽或前述化合物或者鹽的藥學上可接受的溶劑合物。

【0031】 (A12)

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

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

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

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

N-環丙基-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(2-氟乙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-6)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-N-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基]苯甲醯胺(化合物A-8)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物A-13)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺

醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-25)、

5-[[2-(環丙基胺磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-30)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(丙烷-2-基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-31)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(2-甲氧基乙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-33)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(2-甲基丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-34)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-[(1-甲基環丁基)胺磺醯基胺基]吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-35)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-41)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-N-(2-羥基乙氧基)苯甲醯胺(化合物B-1)、

5-[[3-(乙基磺醯基胺基)-2-氟苯基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物D-4)、

5-[[3-(乙基磺醯基胺基)-2-氟苯基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物E-1)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[2-氟-3-(甲基胺磺醯基胺基)苯基]甲基]苯甲醯胺(化合物E-7)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[2-氟-3-(甲磺醯胺)苯基]甲基]苯甲醯胺(化合物E-13)、

4-氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物I-1)、及

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

之化合物或者其藥學上可接受的鹽或前述化合物或者鹽的藥學上可接受的溶劑合物。

【0032】 (A13)

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

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

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

之化合物或者其藥學上可接受的鹽或前述化合物或者鹽的藥學上可接受的溶劑合物。

【0033】 (A14)

2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-[[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-1)或者其藥學上可接受的鹽或前述化合物或者鹽的藥學上可接受的溶劑合物。

【0034】 (A15)

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

鉀鹽或前述化合物或者鹽的藥學上可接受的溶劑合物。

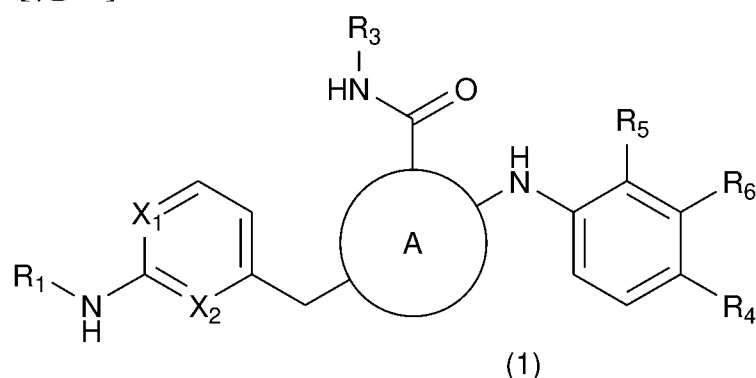
【0035】 (A1) ~ (A15) 所記載之化合物、鹽或溶劑合物具有高的RAF/MEK複合體穩定化活性，可使用作為細胞增殖性疾病尤其癌（更具體而言例如具有RAS變異的癌）的治療或預防劑的有效成分。亦即，藉由本開示，亦提供包含(A1) ~ (A15) 中任一項所記載之化合物、鹽或溶劑合物作為有效成分之醫藥組合物。又，提供含有(A1) ~ (A15) 中任一項所記載之化合物、鹽或溶劑合物作為有效成分之細胞增殖性疾病尤其癌的治療或預防劑。

【0036】 本開示亦提供下述(B1) ~ (B3) 所記載之化合物、鹽或溶劑合物以及下述(B4) 所記載之劑。

(B1)

下述通式(1) 所表示之化合物或者其藥學上可接受的鹽或前述化合物或者鹽的藥學上可接受的溶劑合物。

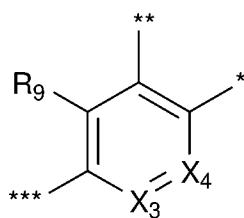
[化11]



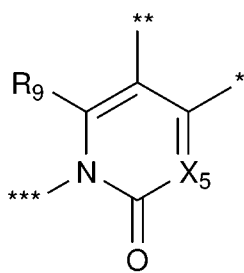
[式中，

環A為下述通式(2)、(3)或(4)（於此，標示*、**及***的原子鍵結係分別與—NH—、—CONH—及—CH₂—結合）所表示之基，

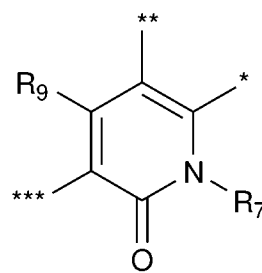
[化12]



(2)



(3)



(4)

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及 X_5 係各自獨立且為 $-\text{CR}_2=$ 或 $-\text{N}=\text{}$ ，

R_2 為氫原子、鹵素原子或C1~4烷基，

R_1 為 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-R_8$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2-R_8$ ，

R_8 為C1~4烷基（該C1~4烷基可被鹵素原子、羥基、C1~4烷氧基、C3~6環烷基或C3~6雜環烷基取代）或C3~6環烷基（該C3~6環烷基可被C1~4烷基取代），

R_3 為氫原子、C3~6環烷基或C1~6烷氧基，

R_5 為鹵素原子，

R_6 為氫原子， R_4 為鹵素原子或C3~6環烷基，

R_7 為C1~4烷基，

R_9 為氫原子。]

【0037】 (B2)

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

(+/-)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(2-羥基丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-17)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(氧環丁烷-3-基甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-21)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-25)、

5-〔〔2-(環丙基胺磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-30)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(2-甲氧基乙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-33)、

5-〔〔2-(乙基胺磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-40)、

3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(2-氟乙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-42)、

5-〔〔2-(乙基磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物B-16)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物C-3)、

2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-1-甲基-N-〔(2-甲基丙烷-2-基)氧基〕-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物J-10)、

5-(2-氟-4-碘苯胺基)-2-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕吡啶-4-甲醯胺(化合物L-1)、

5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-1-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物N-1)、

1-〔〔2-(乙基磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物P-2)、

1-〔〔2-(乙基磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-甲氧基-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物P-5)、及

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

之化合物或者其藥學上可接受的鹽或前述化合物或者鹽的藥學上可接受的溶劑合物。

【0038】 (B3)

選自(+/-)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(2-羥基丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-17)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(氧環丁烷-3-基甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-21)、

5-[[2-(乙基胺磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-40)、

3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(2-氟乙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-42)、

5-[[2-(乙基磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物B-16)、

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

1-[[2-(乙基磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基]甲基]-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-甲氧基-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物P-5)、及

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

合物P-6)

之化合物或者其藥學上可接受的鹽或前述化合物或者鹽的藥學上可接受的溶劑合物。

【0039】 (B4)

含有(B1)~(B3)中任一項所記載之化合物、鹽或溶劑合物作為有效成分之MEK抑制劑。

【0040】 (B1)~(B3)所記載之化合物、鹽或溶劑合物具有高的MEK抑制活性，可使用作為細胞增殖性疾病尤其癌（更具體而言例如具有RAF變異的癌）的治療或預防劑的有效成分。亦即，藉由本開示，亦提供含有(B1)~(B3)中任一項所記載之化合物、鹽或溶劑合物作為有效成分之醫藥組合物。又，提供含有(B1)~(B3)中任一項所記載之化合物、鹽或溶劑合物作為有效成分之細胞增殖性疾病尤其癌的治療或預防劑。

[發明效果]

【0041】 藉由本開示，提通具有RAF/MEK複合體穩定化活性及/或MEK抑制活性且對於細胞增殖性疾病尤其癌的治療或預防而言為有用的新穎化合物、或對於細胞增殖性疾病尤其癌的治療或預防而言為有用的新穎的RAF/MEK複合體穩定化劑或MEK抑制劑。

【圖式簡單說明】

【0042】

圖1表示樣本A-1a (FormI) 的粉末X射線繞射圖案。

圖2表示樣本A-1b的粉末X射線繞射圖案。

圖3表示樣本A-1c的粉末X射線繞射圖案。

圖4為表示已將RAF1固定化之感測晶片表面上受驗化合物 (ref-2、ref-3、ref

—4、A—1、ref—1、ref—5或B—1）與所添加之MEK1的結合量的經時推移之感測圖（sensor gram）。

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

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

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

圖8為表示已將RAF1固定化之感測晶片表面上受驗化合物（P—2、A—41、E—9、A—6、J—14、A—31或A—34）與所添加之MEK1的結合量的經時推移之感測圖。

圖9為表示已將RAF1固定化之感測晶片表面上受驗化合物（A—35、A—30、D—4、A—15、J—8、J—5或A—4）與所添加之MEK1的結合量的經時推移之感測圖。

圖10為表示已將RAF1固定化之感測晶片表面上受驗化合物（A—13、E—23或J—10）與所添加之MEK1的結合量的經時推移之感測圖。

圖11為表示已將RAF1固定化之感測晶片表面上受驗化合物（ref—4、A—1、P—2或A—6）與所添加之MEK1的結合量的經時推移之感測圖。

圖12為表示在受驗化合物（ref—5或化合物A—1）的存在下從所培養之A549細胞萃取的蛋白質（p—MEK、MEK、p—ERK、及ERK）的西方印漬術的結果之電泳影像。

圖13為表示在已皮下移植人類肺癌細胞株Calu—6的裸小鼠中之腫瘤體積（平均±標準偏差）的經時變化之圖表。

【實施方式】

【0043】 以下，說明本開示的例示的實施形態。

【0044】 在本開示中，所謂鹵素原子，意指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

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

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

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

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

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

【0050】 在本開示中，所謂C3～6環烷基，意指構成環之原子數為3～6的環狀烷基。雖能為單環式或二環式，但只要未特別限定則意指單環式者。作為單環式者，可列舉例如，環丙基、環丁基、環戊基及環己基。作為二環式者，可列舉的例如雙環〔1.1.1〕戊基及雙環〔2.1.1〕己基。

【0051】 在本開示中，所謂C3～6雜環烷基，意指構成環之碳原子中的至少1個被氮原子、氧原子或硫原子取代之C3～6環烷基。雖能為單環式或二環式，但只要未特別限定則意指單環式者。作為單環式者，可列舉例如，四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡咯啉基、哌啉基（piperidinyl）、哌[口井]基及[口末]啉基。作為二環式者，可列舉的例如氧雜雙環〔3.1.0〕己烷-6-基及氮雜雙環〔2.1.1〕己烷基。

【0052】 在本開示中，所謂不飽和雜5員環，意指包含選自氮原子、氧原子及硫原子之至少1個雜原子的不飽和5員環。可列舉例如，呋喃、噻吩、吡咯、咪唑及噻唑。

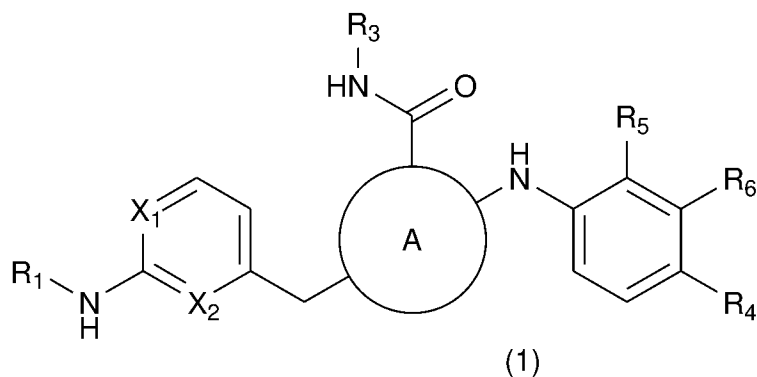
【0053】 在本開示中，作為藥學上可接受的鹽，可列舉例如，鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽；甲磺酸鹽、苯磺酸、甲苯磺酸鹽等磺酸鹽；甲酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、蘋果酸鹽、丁二酸鹽、丙二酸鹽、葡萄糖酸鹽、苯乙醇酸鹽、苯甲酸鹽、柳酸鹽、氟乙酸鹽、三氟乙酸鹽、酒石酸鹽、丙酸鹽、戊二酸鹽等羧酸鹽；鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、銻鹽、銻鹽等鹼金屬鹽；鎂鹽、鈣鹽等鹼土類金屬鹽；及銨鹽、烷基銨鹽、二烷基銨鹽、三烷基銨鹽、四烷基銨鹽等銨鹽。其中，較佳為鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、銻鹽、銻鹽等鹼金屬鹽，更佳為鈉鹽及鉀鹽。

【0054】 在本開示中，所謂藥學上可接受的溶劑合物，係指與例如水、醇（例如，甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇）、丙酮、二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺之溶劑合物。可為與單獨溶劑之溶劑合物，亦可為與多種溶劑之溶劑合物。

作為較佳的溶劑合物，可列舉例如水合物。

【0055】 本開示的第一態樣提供下述通式（1）所表示之化合物或者其藥學上可接受的鹽或前述化合物或者鹽的藥學上可接受的溶劑合物。

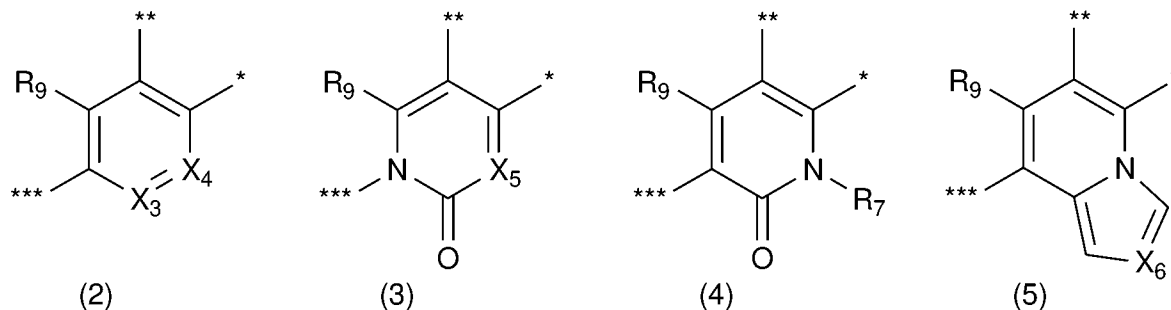
[化13]



[式中，

環A為下述通式（2）、（3）、（4）或（5）（於此，標示*、**及***的原子鍵結係分別與—NH—、—CONH—及—CH₂—結合）所表示之基，

[化14]



X₁、X₂、X₃、X₄、X₅及X₆係各自獨立且為—CR₂=或—N=，

R₂為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，

R₁為—S(=O)₂—NH—R₈或—S(=O)₂—R₈，

R₈為氫原子、C1～6烷基（該C1～6烷基可被鹵素原子、羥基、C1～6烷氧基、C3～6環烷基或C3～6雜環烷基取代）、單環式或者二環式的C3～6環烷基（該C3～6環烷基可被C1～6烷基或C1～6烷氧基取代）或單環式或者二環式的C3～6雜環烷基，

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

R_5 為鹵素原子或C1~6烷基，

R_6 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基， R_4 為氫原子、鹵素原子、C1~6烷基、C2~7烯基、C2~7炔基、C3~6環烷基或C1~6烷硫基，或 R_6 及 R_4 與其等所結合之碳原子一起形成不飽和雜5員環，

R_7 為氫原子或C1~6烷基，

R_9 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基。]

【0056】 第一態樣的化合物、鹽或溶劑合物具有高的RAF/MEK複合體穩定化活性，可用於細胞增殖性疾病尤其癌（更具體而言例如具有RAS變異的癌）的治療或預防。又，例如亦有許多具有高的MEK抑制活性者，此種化合物、鹽或溶劑合物亦適用於例如具有RAF變異的癌。

【0057】 環A較佳為通式（2）或（4）所表示之基，更佳為通式（2）所表示之基。

R_2 較佳為氫原子或鹵素原子，更佳為氫原子或氟原子，再佳為氟原子。

R_1 較佳為 $-S(=O)_2-NH-R_8$ 。

R_8 較佳為氫原子、C1~6烷基（該C1~6烷基可被鹵素原子、羥基或C1~6烷氧基取代）或單環式的C3~6環烷基（該C3~6環烷基可被C1~6烷基取代），更佳為C1~6烷基（該C1~6烷基可被鹵素原子或C1~6烷氧基取代）或單環式的C3~6環烷基（該C3~6環烷基可被C1~6烷基取代），再佳為C1~4烷基（該C1~4烷基可被氟原子或C1~4烷氧基取代）或環丙基（該環丙基可被C1~4烷基取代），再佳為C1~4烷基。

R_3 較佳為氫原子、C1~6烷基、C3~6環烷基或C1~6烷氧基（該C1~6烷氧

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

R₅較佳為鹵素原子，更佳為氟原子。

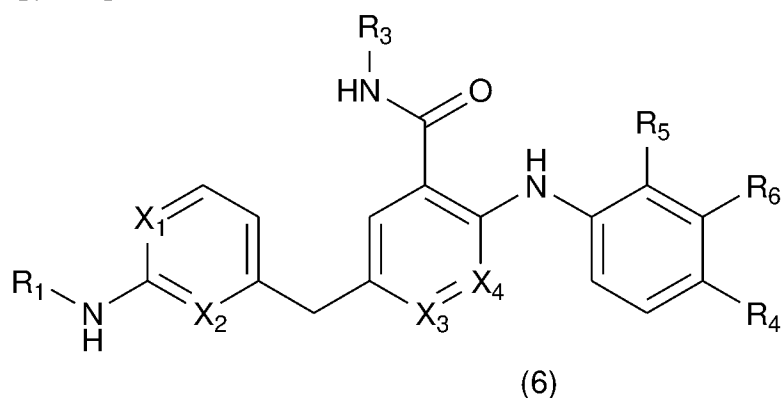
R₆較佳為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，更佳為氫原子。

R₄較佳為鹵素原子或環丙基，更佳為碘原子或環丙基。

R₇較佳為氫原子或甲基。

【0058】 通式（1）所表示之化合物較佳為例如下述通式（6）所表示之化合物。

[化15]



[式中，

X₁、X₂、X₃及X₄係各自獨立且為—CR₂=或—N=，

R₂為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，

R₁為—S(=O)₂—NH—R₈或—S(=O)₂—R₈，

R₈為氫原子、C1～6烷基（該C1～6烷基可被鹵素原子、羥基或C1～6烷氧基取代）或單環式的C3～6環烷基（該C3～6環烷基可被C1～6烷基取代），

R₃為氫原子、C1～6烷基、C3～6環烷基或C1～6烷氧基（該C1～6烷氧基可被羥基取代），

R₅為鹵素原子或C1～6烷基，

R₆為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，R₄為鹵素原子或環丙基。]

【0059】 作為通式（1）所表示之化合物，可列舉例如，

N-環丙基-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺（化合物A-2）、

2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺（化合物J-1）、

2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺（化合物A-1）、

N-環丙基-5-〔〔2-（乙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物A-4）、

N-環丙基-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（2-氟乙基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物A-6）、

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-N-〔（2-甲基丙烷-2-基）氧基〕苯甲醯胺（化合物A-8）、

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-N-甲氧基苯甲醯胺（化合物A-13）、

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺（化合物A-25）、

5-〔〔2-（環丙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物A-30）、

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（丙烷-2-基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺（化合物A-31）、

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（2-甲氧基乙基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺（化合物A-33）、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(2-甲基丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-34)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-[(1-甲基環丁基)胺磺醯基胺基]吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-35)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-41)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-N-(2-羥基乙氧基)苯甲醯胺(化合物B-1)、

5-[[3-(乙基磺醯基胺基)-2-氟苯基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物D-4)、

5-[[3-(乙基磺醯基胺基)-2-氟苯基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物E-1)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[2-氟-3-(甲基胺磺醯基胺基)苯基]甲基]苯甲醯胺(化合物E-7)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[2-氟-3-(甲磺醯胺)苯基]甲基]苯甲醯胺(化合物E-13)、

4-氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物I-1)、

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

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-[(1-甲基環丁基)胺磺醯基胺基]吡啶-4-基]甲基]-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物

A-15)、

3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-2-(2-氟-4-甲基氫硫基苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-18)、

2-(4-乙炔基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-20)、

2-(4-溴-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-27)、

2-(2-氯-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-(乙基磺醯基胺基)-2-氟苯基〕甲基〕-3,4-二氟-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物E-9)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-氟-3-([口号]烷-4-基磺醯基胺基)苯基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物E-23)、

2-〔4-(二氟甲基氫硫基)-2-氟苯胺基〕-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物H-1)、

3,4-二氟-2-〔(4-氟-1-苯并噁吩-5-基)胺基〕-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物H-3)、

2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-N-甲氧基-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物J-8)、

2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-1-甲基-N-〔(2-甲基丙烷-2-基)氧基〕-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物J-10)、

5-〔〔2-(乙基胺磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物J-14)、

5-(2-氟-4-碘苯胺基)-2-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)

吡啶-4-基〕甲基〕吡啶-4-甲醯胺（化合物L-1）、

5-（2-氟-4-碘苯胺基）-8-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）

吡啶-4-基〕甲基〕咪唑并〔1,5-a〕吡啶-6-甲醯胺（化合物M-1）、

5-氟-4-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺（化合物N-1）、

5-氟-4-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-〔〔3-氟-2-（丙基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺（化合物N-2）、

4-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺（化合物P-1）、
及

1-〔〔2-（乙基磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-4-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺（化合物P-2）。

【0060】 在所述的化合物之中，例如就MEK抑制活性、RAF抑制活性、細胞增殖抑制活性及/或代謝穩定性之點而言，較佳為例如，

N-環丙基-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺（化合物A-2）、

2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺（化合物J-1）、

2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺（化合物A-1）、

N-環丙基-5-〔〔2-（乙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物A-4）、

N-環丙基-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（2-氟乙基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物A-6）、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-N-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基]苯甲醯胺(化合物A-8)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物A-13)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-25)、

5-[[2-(環丙基胺磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-30)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(丙烷-2-基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-31)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(2-甲氧基乙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-33)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(2-甲基丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-34)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-[(1-甲基環丁基)胺磺醯基胺基]吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-35)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-41)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-N-(2-羥基乙氧基)苯甲醯胺(化合物B-1)、

5-[[3-(乙基磺醯基胺基)-2-氟苯基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物D-4)、

5-〔〔3-(乙基磺醯基胺基)-2-氟苯基〕甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物E-1)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-氟-3-(甲基胺磺醯基胺基)苯基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物E-7)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-氟-3-(甲烷磺醯胺)苯基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物E-13)、

4-氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物I-1)、及

N-環丙基-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物J-5)、

更佳為N-環丙基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-2)、

2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物J-1)、及

2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-1)、

特佳為2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-1)。

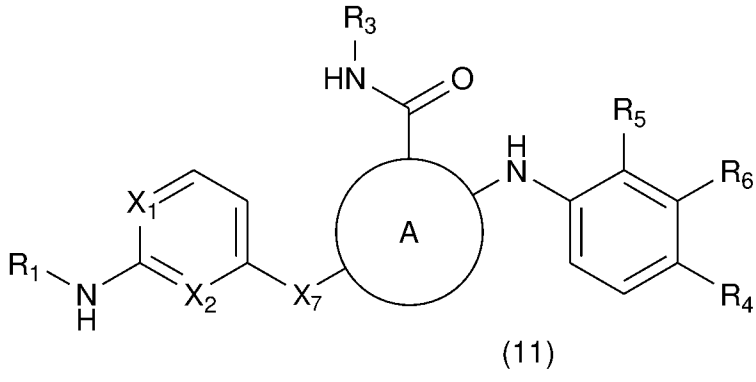
作為2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-1)的藥學上可接受的鹽,較佳為例如鈉鹽或鉀鹽。

【0061】 本開示的第二態樣提供含有下述通式(11)所表示之化合物或者

第 36 頁,共 256 頁(發明說明書)

其藥學上可接受的鹽或前述化合物或者鹽的藥學上可接受的溶劑合物作為有效成分之RAF/MEK複合體的穩定化劑。

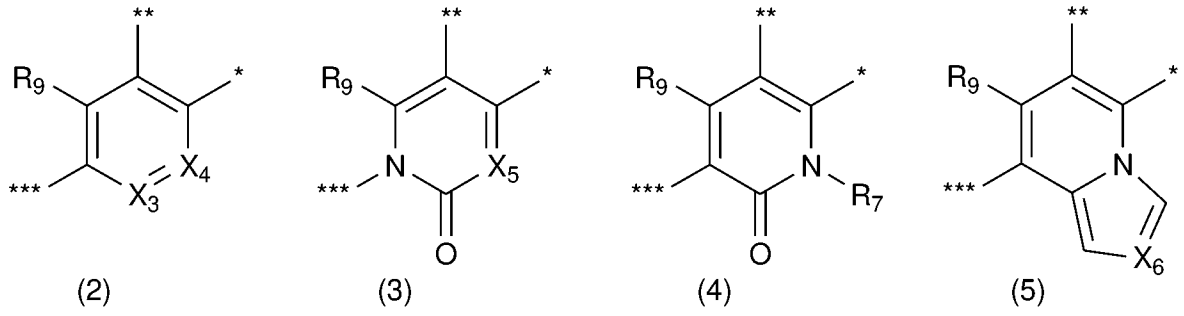
[化16]



[式中，

環A為下述通式（2）、（3）、（4）或（5）（於此，標示*、**及***的原子鍵結係分別與—NH—、—CONH—及—X₇—結合）所表示之基，

[化17]



X₁、X₂、X₃、X₄、X₅及X₆係各自獨立且為—CR₂=或—N=，

R₂為氫原子、鹵素原子或C1～6烷基，

X₇為—（CH₂）_m—或—O—，m為1、2或3，

R₁為—S（=O）₂—NH—R₈或—S（=O）₂—R₈，

R₈為氫原子、C1～6烷基（該C1～6烷基可被鹵素原子、羥基、C1～6烷氧基、C3～6環烷基或C3～6雜環烷基取代）、單環式或者二環式的C3～6環烷基（該C3～6環烷基可被C1～6烷基或C1～6烷氧基取代）或單環式或者二環式的C3～6雜環烷基，

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

R_5 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基，

R_6 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基， R_4 為氫原子、鹵素原子、C1~6烷基、C2~7烯基、C2~7炔基、C3~6環烷基或C1~6烷硫基，或 R_6 及 R_4 與其等所結合之碳原子一起形成不飽和雜5員環，

R_7 為氫原子或C1~6烷基，

R_9 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基。]

【0062】 第二態樣的化合物、鹽或溶劑合物具有高的RAF/MEK複合體穩定化活性，可用於細胞增殖性疾病尤其癌（更具體而言例如具有RAS變異的癌）的治療或預防。又，例如亦有許多具有高的MEK抑制活性者，此種化合物、鹽或溶劑合物亦適用於例如具有RAF變異的癌。

【0063】 環A較佳為通式（2）或（4）所表示之基，更佳為通式（2）所表示之基。

R_2 較佳為氫原子或鹵素原子，更佳為氫原子或氟原子，再佳為氟原子。

X_7 較佳為 $-\text{CH}_2-$ 。

R_1 較佳為 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-R_8$ 。

R_8 較佳為氫原子、C1~6烷基（該C1~6烷基可被鹵素原子、羥基或C1~6烷氧基取代）或單環式的C3~6環烷基（該C3~6環烷基可被C1~6烷基取代），更佳為C1~6烷基（該C1~6烷基可被鹵素原子或C1~6烷氧基取代）或單環式的C3~6環烷基（該C3~6環烷基可被C1~6烷基取代），再佳為C1~4烷基（該C1~4烷基可被氟原子或C1~4烷氧基取代）或環丙基（該環丙基可被C1~4烷基取代），再佳為C1~4烷基。

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

R_5 較佳為鹵素原子或C1~6烷基，更佳為鹵素原子，再佳為氟原子。

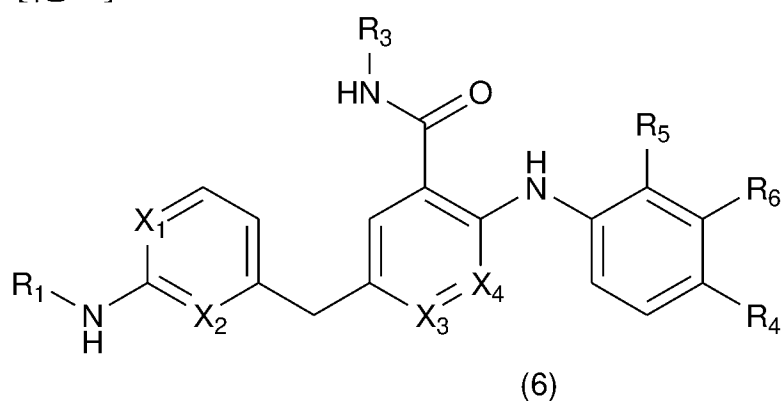
R_6 較佳為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基，更佳為氫原子。

R_4 較佳為鹵素原子或環丙基，更佳為碘原子或環丙基。

R_7 較佳為氫原子或甲基。

【0064】 通式（11）所表示之化合物較佳為例如下述通式（6）所表示之化合物。

[化18]



[式中，

X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 係各自獨立且為 $-\text{CR}_2=$ 或 $-\text{N}=$ ，

R_2 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基，

R_1 為 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{R}_8$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}_8$ ，

R_8 為氫原子、C1~6烷基（該C1~6烷基可被鹵素原子、羥基或C1~6烷氧基取代）或單環式的C3~6環烷基（該C3~6環烷基可被C1~6烷基取代），

R_3 為氫原子、C1~6烷基、C3~6環烷基或C1~6烷氧基（該C1~6烷氧基可被羥基取代），

R_5 為鹵素原子或C1~6烷基，

R_6 為氫原子、鹵素原子或C1~6烷基， R_4 為鹵素原子或環丙基。]

【0065】 作為通式(11)所表示之化合物，可列舉例如，

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

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

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

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

N-環丙基-3,4-二氟-5-[[[3-氟-2-(2-氟乙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-6)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-N-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基]苯甲醯胺(化合物A-8)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物A-13)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-25)、

5-[[[2-(環丙基胺磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-30)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[[3-氟-2-(丙烷-2-基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-31)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[[3-氟-2-(2-甲氧基

乙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-33)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(2-甲基丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-34)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-[(1-甲基環丁基)胺磺醯基胺基]吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-35)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-41)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-N-(2-羥基乙氧基)苯甲醯胺(化合物B-1)、

5-[[3-(乙基磺醯基胺基)-2-氟苯基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物D-4)、

5-[[3-(乙基磺醯基胺基)-2-氟苯基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物E-1)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[2-氟-3-(甲基胺磺醯基胺基)苯基]甲基]苯甲醯胺(化合物E-7)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[2-氟-3-(甲烷磺醯胺)苯基]甲基]苯甲醯胺(化合物E-13)、

4-氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物I-1)、

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

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-[(1-甲基

環丁基)胺磺醯基胺基〕吡啶-4-基〕甲基〕-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物A-15)、

3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-2-(2-氟-4-甲基氫硫基苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-18)、

2-(4-乙炔基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-20)、

2-(4-溴-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-27)、

2-(2-氯-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-(乙基磺醯基胺基)-2-氟苯基〕甲基〕-3,4-二氟-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物E-9)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-氟-3-([口号]烷-4-基磺醯基胺基)苯基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物E-23)、

2-〔4-(二氟甲基氫硫基)-2-氟苯胺基〕-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物H-1)、

3,4-二氟-2-〔(4-氟-1-苯并噻吩-5-基)胺基〕-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物H-3)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕氧基苯甲醯胺(化合物H-4)、

2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-N-甲氧基-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物J-8)、

2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-1-甲基-N-〔(2-甲基丙烷-2-基)氧基〕-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物J-10)、

5-〔〔2-(乙基胺磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物J-14)、

5-(2-氟-4-碘苯胺基)-2-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕吡啶-4-甲醯胺(化合物L-1)、

5-(2-氟-4-碘苯胺基)-8-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕咪唑并〔1,5-a〕吡啶-6-甲醯胺(化合物M-1)、

5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-1-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物N-1)、

5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-1-〔〔3-氟-2-(丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物N-2)、

4-(2-氟-4-碘苯胺基)-1-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物P-1)、
及

1-〔〔2-(乙基磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物P-2)。

【0066】 在所述的化合物之中，例如就MEK抑制活性、RAF抑制活性、細胞增殖抑制活性及/或代謝穩定性之點而言，較佳為例如，

N-環丙基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-2)、

2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物J-1)、

2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物A-1)、

N-環丙基-5-〔〔2-(乙基胺磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕

—3,4—二氟—2—（2—氟—4—碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物A—4）、

N—環丙基—3,4—二氟—5—〔〔3—氟—2—（2—氟乙基胺磺醯基胺基）吡啶—4—基〕甲基〕—2—（2—氟—4—碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物A—6）、

3,4—二氟—2—（2—氟—4—碘苯胺基）—5—〔〔3—氟—2—（甲基胺磺醯基胺基）吡啶—4—基〕甲基〕—N—〔（2—甲基丙烷—2—基）氧基〕苯甲醯胺（化合物A—8）、

3,4—二氟—2—（2—氟—4—碘苯胺基）—5—〔〔3—氟—2—（甲基胺磺醯基胺基）吡啶—4—基〕甲基〕—N—甲氧基苯甲醯胺（化合物A—13）、

3,4—二氟—2—（2—氟—4—碘苯胺基）—5—〔〔3—氟—2—（甲基胺磺醯基胺基）吡啶—4—基〕甲基〕苯甲醯胺（化合物A—25）、

5—〔〔2—（環丙基胺磺醯基胺基）—3—氟吡啶—4—基〕甲基〕—3,4—二氟—2—（2—氟—4—碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物A—30）、

3,4—二氟—2—（2—氟—4—碘苯胺基）—5—〔〔3—氟—2—（丙烷—2—基胺磺醯基胺基）吡啶—4—基〕甲基〕苯甲醯胺（化合物A—31）、

3,4—二氟—2—（2—氟—4—碘苯胺基）—5—〔〔3—氟—2—（2—甲氧基乙基胺磺醯基胺基）吡啶—4—基〕甲基〕苯甲醯胺（化合物A—33）、

3,4—二氟—2—（2—氟—4—碘苯胺基）—5—〔〔3—氟—2—（2—甲基丙基胺磺醯基胺基）吡啶—4—基〕甲基〕苯甲醯胺（化合物A—34）、

3,4—二氟—2—（2—氟—4—碘苯胺基）—5—〔〔3—氟—2—〔（1—甲基環丁基）胺磺醯基胺基〕吡啶—4—基〕甲基〕苯甲醯胺（化合物A—35）、

3,4—二氟—2—（2—氟—4—碘苯胺基）—5—〔〔3—氟—2—（丙基胺磺醯基胺基）吡啶—4—基〕甲基〕苯甲醯胺（化合物A—41）、

3,4—二氟—2—（2—氟—4—碘苯胺基）—5—〔〔3—氟—2—（甲基胺磺醯基胺基）吡啶—4—基〕甲基〕—N—（2—羥基乙氧基）苯甲醯胺（化合物B

—1) 、

5—〔〔3—(乙基磺醯基胺基)—2—氟苯基〕甲基〕—3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基) 苯甲醯胺 (化合物D—4) 、

5—〔〔3—(乙基磺醯基胺基)—2—氟苯基〕甲基〕—3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基)—N—甲氧基苯甲醯胺 (化合物E—1) 、

3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基)—5—〔〔2—氟—3—(甲基胺磺醯基胺基) 苯基〕甲基〕 苯甲醯胺 (化合物E—7) 、

3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基)—5—〔〔2—氟—3—(甲磺醯胺) 苯基〕甲基〕 苯甲醯胺 (化合物E—13) 、

4—氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基)—5—〔〔3—氟—2—(甲基胺磺醯基胺基) 吡啶—4—基〕甲基〕 苯甲醯胺 (化合物I—1) 、及

N—環丙基—2—(2—氟—4—碘苯胺基)—5—〔〔3—氟—2—(甲基胺磺醯基胺基) 吡啶—4—基〕甲基〕—1—甲基—6—側氧基吡啶—3—甲醯胺 (化合物J—5) 、

更佳為N—環丙基—3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基)—5—〔〔3—氟—2—(甲基胺磺醯基胺基) 吡啶—4—基〕甲基〕 苯甲醯胺 (化合物A—2) 、

2—(2—氟—4—碘苯胺基)—5—〔〔3—氟—2—(甲基胺磺醯基胺基) 吡啶—4—基〕甲基〕—1—甲基—6—側氧基吡啶—3—甲醯胺 (化合物J—1) 、
及

2—(4—環丙基—2—氟苯胺基)—3,4—二氟—5—〔〔3—氟—2—(甲基胺磺醯基胺基) 吡啶—4—基〕甲基〕 苯甲醯胺 (化合物A—1) 、

特佳為2—(4—環丙基—2—氟苯胺基)—3,4—二氟—5—〔〔3—氟—2—(甲基胺磺醯基胺基) 吡啶—4—基〕甲基〕 苯甲醯胺 (化合物A—1) 。

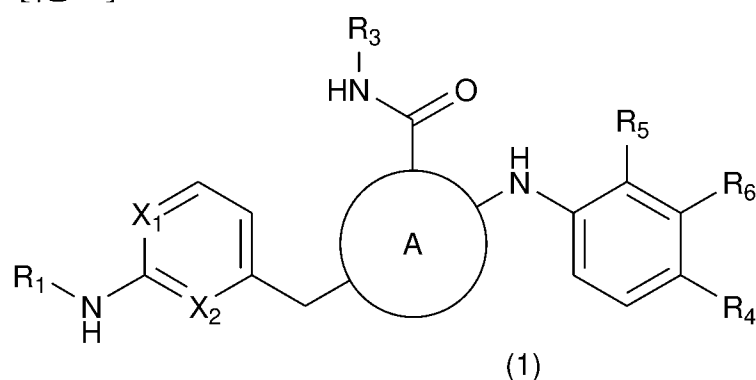
作為2—(4—環丙基—2—氟苯胺基)—3,4—二氟—5—〔〔3—氟—2—(甲

基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-1)的藥學上可接受的鹽,較佳為例如鈉鹽或鉀鹽。

【0067】 本開示的第三態樣提供下述通式(1)所表示之化合物或者其藥學上可接受的鹽或前述化合物或者鹽的藥學上可接受的溶劑合物。

本開示的第四態樣提供含有此種化合物、鹽或溶劑合物作為有效成分之MEK抑制劑。

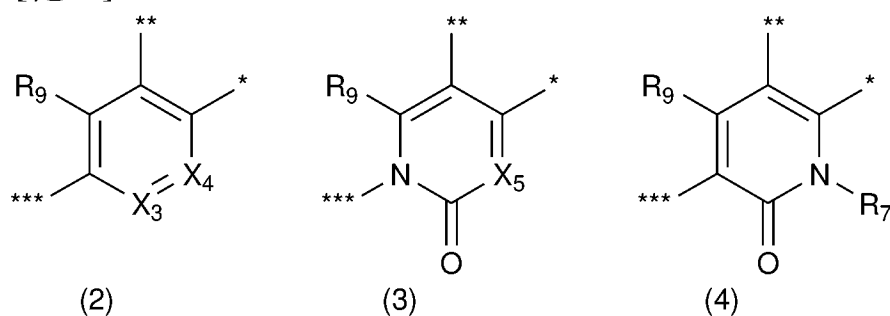
[化19]



[式中,

環A為下述通式(2)、(3)或(4)(於此,標示*、**及***的原子鍵結係分別與-NH-、-CONH-及-CH₂-結合)所表示之基,

[化20]



X₁、X₂、X₃、X₄及X₅係各自獨立且為-CH₂-或-N=,

R₂為氫原子、鹵素原子或C1~4烷基,

R₁為-S(=O)₂-NH-R₈或-S(=O)₂-R₈,

R₈為C1~4烷基(該C1~4烷基可被鹵素原子、羥基、C1~4烷氧基、C3~6

環烷基或C3～6雜環烷基取代)或C3～6環烷基(該C3～6環烷基可被C1～4烷基取代)，

R₃為氫原子、C3～6環烷基或C1～6烷氧基，

R₅為鹵素原子，

R₆為氫原子，R₄為鹵素原子或C3～6環烷基，

R₇為C1～4烷基，

R₉為氫原子。]

【0068】 第三或第四態樣的化合物、鹽或溶劑合物具有高的MEK抑制活性，可用於細胞增殖性疾病、尤其癌(更具體而言例如具有RAF變異的癌)的治療或預防。

【0069】 作為第三或第四態樣的化合物，例如就MEK抑制活性及代謝穩定性之點而言，較佳為例如，

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

(+/-)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(2-羥基丙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基] 甲基]-2-(2-氟-4-碘苯胺基) 苯甲醯胺(化合物A-17)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(氧環丁烷-3-基甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基] 甲基] 苯甲醯胺(化合物A-21)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基] 甲基] 苯甲醯胺(化合物A-25)、

5-[[2-(環丙基胺磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基] 甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基) 苯甲醯胺(化合物A-30)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(2-甲氧基乙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基] 甲基] 苯甲醯胺(化合物A-33)、

5-〔〔2-(乙基胺磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-40)、

3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(2-氟乙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物A-42)、

5-〔〔2-(乙基磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-甲氧基苯甲醯胺(化合物B-16)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物C-3)、

2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-1-甲基-N-〔(2-甲基丙烷-2-基)氧基〕-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物J-10)、

5-(2-氟-4-碘苯胺基)-2-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕吡啶-4-甲醯胺(化合物L-1)、

5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-1-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物N-1)、

1-〔〔2-(乙基磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物P-2)、

1-〔〔2-(乙基磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-甲氧基-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物P-5)、及

N-環丙基-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-1-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(化合物P-6)。

【0070】 以下一併列出本說明書所使用之簡稱的例與其意義。

第 48 頁，共 256 頁(發明說明書)

Boc：tert－丁氧羰基

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

DBU：二吡雙環十一烯

DCC：N,N'－二環己基碳化二亞胺

DCM：二氯甲烷

DIPEA：N,N－二異丙基乙基胺

DMA：N,N－二甲基乙醯胺

DMF：N,N－二甲基甲醯胺

DMSO：二甲亞砜

EDC：1－乙基－3－（3－二甲基胺基丙基）碳化二亞胺

EDC·HCl：1－（3－二甲基胺基丙基）－3－乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

EtOH：乙醇

HATU：O－（7－氮雜苯并三唑－1－基）－N,N,N',N'－四甲基脒六氟磷酸鹽

HOAt：1－羥基－7－氮雜苯并三唑

HOObt：3,4－二氫－3－羥基－4－側氧基－1,2,3－苯并三[口井]

LDA：鋰二異丙基醯胺

MeOH：甲醇

NMP：N－甲基－2－吡咯啉酮

TBS：tert－丁基二甲基矽基

TFA：三氟乙酸

THF：四氫呋喃

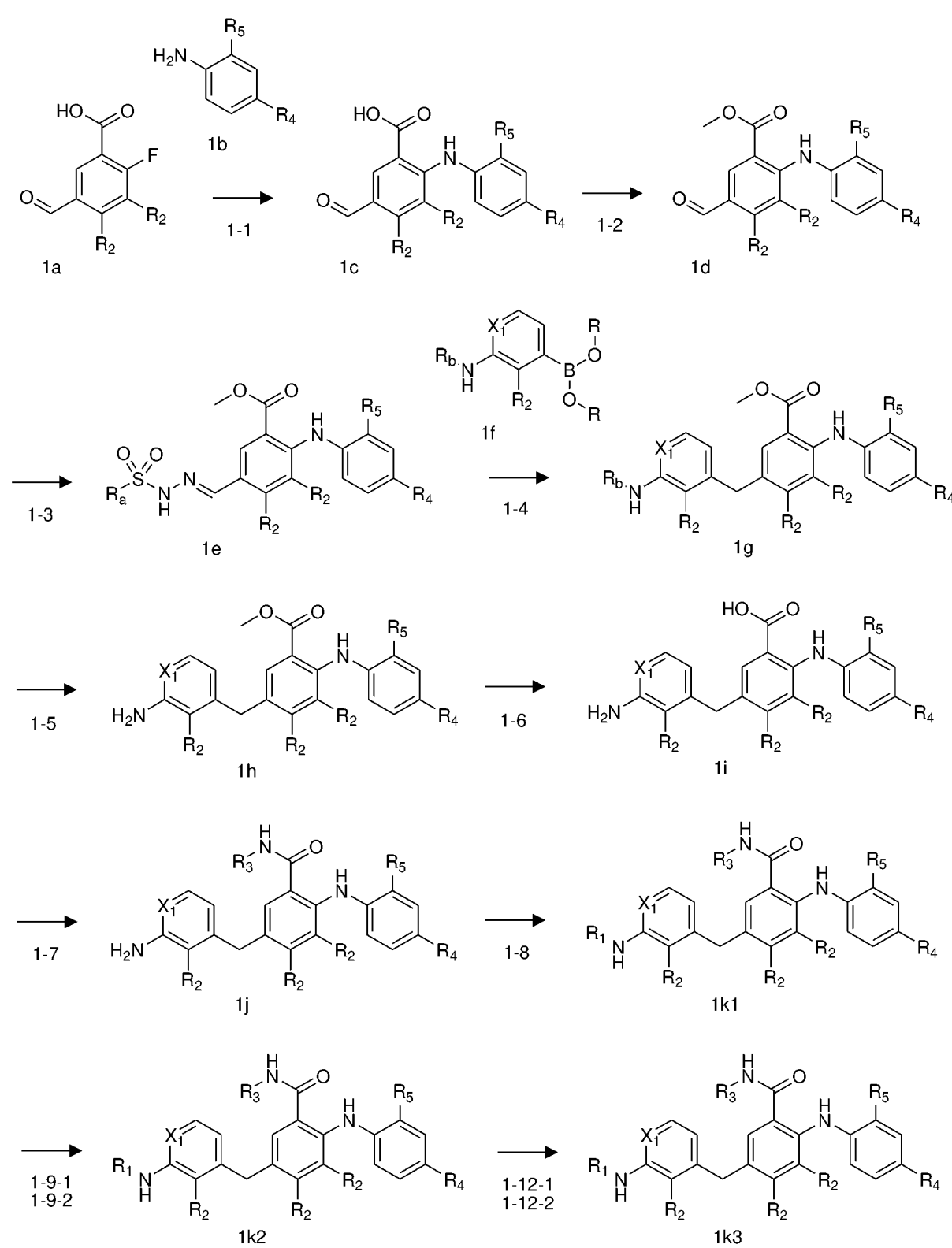
Xantphos：4,5－雙（二苯基膦基）－9,9－二甲基[口+山][口+星]

【0071】 接著，說明本開示的化合物的較佳製造方法之例。在以下中， X_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_7 的定義只要在文句上無歧異則如同前述。又， R_a 例如表示4-甲基苯基或2-硝基苯基， R_b 例如表示Boc基或2,4-二甲氧基苄基。

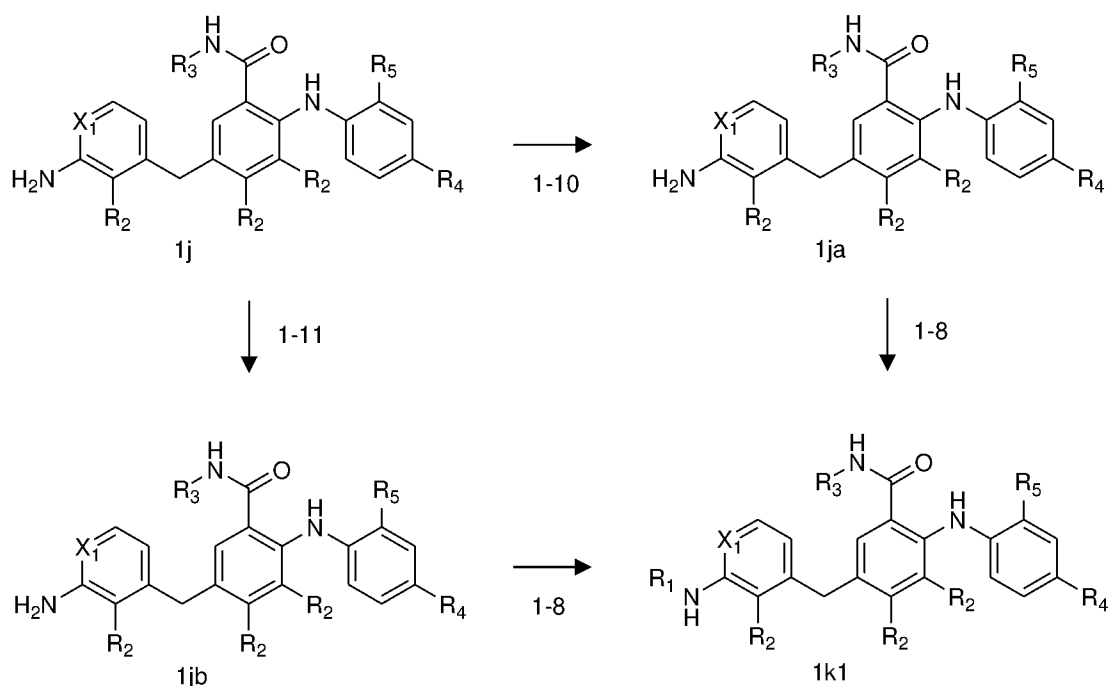
【0072】 (一般製法-1)

一般製法-1係通式(6)所表示之化合物中之 X_2 、 X_3 及 X_4 (X_2 、 X_3 及 X_4 可相同亦可不同)為 $-CR_2=$ 且 R_6 為氫原子之化合物的較佳製造方法。

【0073】 [化21]



[化22]



【0074】 步驟1－1：

苯胺衍生物1b與氟苯衍生物1a之 S_NAr 反應

在鹼的存在下，使苯胺衍生物1b與氟苯衍生物1a進行反應。作為鹼，可列舉例如有機鋰試藥，較佳為鋰雙（三甲基矽基）醯胺及鋰二異丙基醯胺。作為溶劑，可列舉例如，THF、1,4－二[口号]烷、NMP等極性非質子溶劑，較佳為THF。

【0075】 步驟1－2：

苯甲酸衍生物1c的甲基化

使苯甲酸衍生物1c與甲基化試藥進行反應，作為甲基化試藥，可列舉例如二偶氮甲烷衍生物，較佳為二偶氮甲基三甲基矽烷。作為溶劑，可列舉例如，醇、非極性溶劑及其等的混合溶劑，較佳為甲苯與甲醇之混合溶劑及THF與甲醇之混合溶劑。

【0076】 步驟1－3：

醛衍生物1d的脞化

使醛衍生物1d與芳基磺醯基醯肼進行反應。作為芳基磺醯基醯肼，可列舉

例如甲基苯磺醯基醯肼及硝基苯磺醯基醯肼，較佳為4-甲基苯磺醯基醯肼及2-硝基苯磺醯基醯肼。作為溶劑，可列舉例如，醇等極性溶劑，較佳為甲醇及乙醇。

【0077】 步驟1-4：

脞衍生物1e與芳基硼酸衍生物1f之偶合

在鹼的存在下，使脞衍生物1e與芳基硼酸衍生物1f進行反應。作為鹼，可列舉例如碳酸鹽及胺，較佳為碳酸鉀及DIPEA。作為溶劑，可列舉例如，1,4-二[口罅]烷、DMF、NMP、THF等極性溶劑，較佳為1,4-二[口罅]烷。反應溫度較佳為80°C以上。

【0078】 步驟1-5：

苯甲酸甲酯衍生物1g的去保護

藉由將苯甲酸甲酯衍生物1g置於酸性條件下而使保護基R_b脫離。作為酸，可列舉例如，硫酸、鹽酸、甲磺酸及三氟乙酸，較佳為三氟乙酸。作為溶劑，可列舉例如，醇、及DCM等非極性溶劑，較佳為DCM。

【0079】 步驟1-6：

酯衍生物1h的水解

使酯衍生物1h與氫氧化物進行反應。作為氫氧化物，可列舉例如，氫氧化鋰、氫氧化鉀及氫氧化鈉，較佳為氫氧化鋰。作為溶劑，可列舉例如，醇、THF等極性溶劑、水、及其等的混合溶劑，較佳為THF水溶液。

【0080】 步驟1-7：

苯甲酸衍生物1i的醯胺化

在縮合劑的存在下，使苯甲酸衍生物1i與對應之胺或胺鹽酸鹽進行反應。對應之胺或胺鹽酸鹽亦可具有Boc基。作為縮合劑，可列舉例如，DCC、EDC或者EDC·HCl、HATU、COMU、及丙基膦酸酐（環狀三聚物），又可進一步適當

添加例如HOObt或HOAt。較佳為使用例如，EDC或者EDC·HCl與HOObt之組合、或HATU。又，依據情形，除了縮合劑之外，可再使用例如DIPEA、三乙胺等鹼，作為鹼，較佳為DIPEA。作為溶劑，可列舉例如，DMF、DMA、NMP、甲醇、乙醇等極性溶劑、及其等的混合溶劑，較佳為DMF。

【0081】 步驟1－8：

胺衍生物1j、1ja或1jb的磺醯胺化或磺醯胺化

磺醯胺化：

在鹼的存在下，使胺衍生物1j、1ja或1jb與對應之胺磺醯氯或胺磺酸 4－硝基苯酯進行反應。對應之胺磺醯氯或胺磺酸 4－硝基苯酯亦可具有Boc基。作為鹼，可列舉例如胺，較佳為吡啶、三乙胺、DIPEA及咪唑。作為溶劑，可列舉例如，DMF、DMA、NMP、THF、1,4－二[口]烷、乙腈、吡啶等極性溶劑、二氯甲烷、二氯乙烷等非極性溶劑、及其等的混合溶劑，較佳為DMF、DMA、THF及二氯甲烷。

【0082】 磺醯胺化：

在鹼的存在下，使胺衍生物1j、1ja或1jb與對應之磺醯氯進行反應。作為鹼，可列舉例如胺，較佳為吡啶、三乙胺、DIPEA及咪唑。作為溶劑，可列舉例如，DMF、DMA、NMP、THF、1,4－二[口]烷、乙腈、吡啶等極性溶劑、二氯甲烷、二氯乙烷等非極性溶劑、及其等的混合溶劑，較佳為二氯甲烷及吡啶。

【0083】 步驟1－9－1：

磺醯胺或磺醯胺衍生物1k1的去Boc化

磺醯胺或磺醯胺衍生物1k1的R₁或R₃具有Boc基之情形，藉由將化合物1k1置於酸性條件下而使Boc基脫離。作為酸，可列舉例如，硫酸、鹽酸、甲磺酸及三氟乙酸。又，醇中，例如可利用氯三甲基矽烷（TMSCl）使酸生成而進行去Boc化。作為溶劑，可列舉例如，醇、及DCM等非極性溶劑。作為酸與溶劑之組合，

較佳為例如，TMSCl與2,2,2-三氟乙醇之組合或三氟乙酸與DCM之組合。

【0084】 步驟1-9-2：

磺醯胺或磺醯胺衍生物1k1的烷基化、烯基化、炔基化或硫醚化

磺醯胺或磺醯胺衍生物1k1的R₄或R₅為鹵素之情形，例如可利用下述方法進行烷基化、烯基化、炔基化或硫醚化。

【0085】 方法1（由鈴木-宮浦交叉偶合所致之烷基化或烯基化）：

在Pd的存在下，使化合物1k1與對應之硼酸、硼酸酯或硼酸鹽進行反應。例如，能利用Chem.Rev.1995, vol.95, no.7, p.2457或ACC.Chem.Res., vol.40, p.275所記載之方法實施可能。作為鹼，可列舉例如，碳酸鹽、氫氧化物等無機鹽、及三乙胺、DIPEA等胺，較佳為碳酸鈉、碳酸鉀及三乙胺。作為溶劑，可列舉例如，THF、1,4-二[口罈]烷、DMF、DMA、NMP、甲醇、乙醇、2-丙醇、水等極性溶劑、及其等的混合溶劑，較佳為THF與2-丙醇之混合溶劑及THF與水之混合溶劑。作為Pd及配體，可列舉例如，Chem.Rev.1995, vol.95, no.7, p.2457、ACC.Chem.Res., vol.40, p.275、及ACC.Chem.Res., vol.41, p.1461所記載者，較佳為PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、及〔1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵〕二氯化鈣(II)。反應溫度較佳為80℃以上。

【0086】 方法2（由根岸交叉偶合所致之烷基化或烯基化）：

在Pd或Ni的存在下，使化合物1k1與對應之有機鋅試藥進行反應。例如，能利用Tetrahedron.1992, vol.48, no.44, p.9577或Aldrichimica Acta.2005, vol.38, p.71所記載之方法實施可能。作為溶劑，可列舉例如，THF、1,4-二[口罈]烷、DMF、DMA、NMP等極性溶劑、及其等的混合溶劑，較佳為THF。作為Pd及Ni，可列舉例如，Tetrahedron.1992, vol.48, no.44, p.9577及Aldrichimica Acta.2005, vol.38, p.71所記載者、以及PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、及〔1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵〕二氯化鈣(II)，較佳為PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、及〔1,1'-雙

(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈾(II)。

【0087】 方法3(由菌頭交叉偶合所致之炔基化)：

在Pd及Cu的存在下，使化合物1k1與對應之炔進行反應。例如，能利用Chem.Soc.Rev.2011, vol.40, p.5048所記載之方法實施。對應之炔亦可具有矽基，例如能為三甲基矽基乙炔。作為鹼，可列舉例如，三乙胺、DIPEA、DBU、哌啶等胺、及NaOAc等無機鹼，較佳為三乙胺及DIPEA。作為Pd觸媒，可列舉例如，PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、〔1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈾(II)、Pd(OAc)₂、及Pd₂(dba)₃，較佳為PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、及〔1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈾(II)。作為Cu，可列舉例如，碘化銅、溴化銅及氯化銅，較佳為碘化銅。作為溶劑，可列舉例如，THF、1,4-二[口呋]烷、DMF、DMA、NMP、DMSO、甲醇、乙醇、2-丙醇等極性溶劑、及其等的混合溶劑，較佳為THF。

【0088】 方法4(硫醚化)：

在Pd的存在下，使化合物1k1與對應之硫醇或硫醇鹽進行反應。作為鹼，可列舉例如，三乙胺、DIPEA、DBU、哌啶等胺，較佳為三乙胺及DIPEA。作為Pd觸媒，可列舉例如，Pd(PPh₃)₄等0價的Pd錯合物，較佳為〔(4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基[口+山][口+星])-(2' -胺基-1,1'-聯苯基)]鈾(II)甲磺酸鹽。作為溶劑，可列舉例如，THF、1,4-二[口呋]烷、DMF、DMA、NMP、DMSO、甲醇、乙醇、2-丙醇等極性溶劑、及其等的混合溶劑，較佳為1,4-二[口呋]烷。

【0089】 步驟1-10：

胺衍生物1j的溴化或氯化

胺衍生物1j的R₄或R₅為鹵素之情形，可藉由使化合物1j與溴化銅或氯化銅進行反應而進行溴化或氯化。作為溶劑，可列舉例如，THF、1,4-二[口呋]烷、

第 56 頁，共 256 頁(發明說明書)

DMF、DMA、NMP等極性溶劑，較佳為DMF。

【0090】 步驟1－11：

胺衍生物1j的TBS化

胺衍生物1j的 R_3 具有羥基之情形，在鹼的存在下，可藉由使化合物1j與tert－丁基二甲基氯矽烷（TBSCl）進行反應而進行TBS化。作為鹼，可列舉例如，三乙胺、DIPEA、咪唑等鹼，較佳為三乙胺。作為溶劑，可列舉例如，THF、1,4－二[口罅]烷、DMF、DMA、NMP等極性溶劑，較佳為DMF。

【0091】 步驟1－12－1：

磺醯胺或磺醯胺衍生物1k2的去TBS化

磺醯胺或磺醯胺衍生物1k2的 R_3 具有TBS基之情形，藉由使化合物1k2與四丁基氟化銨進行反應而使TBS基脫離。作為溶劑，可列舉例如，THF、1,4－二[口罅]烷、DMF等極性溶劑，較佳為THF。

【0092】 步驟1－12－2：

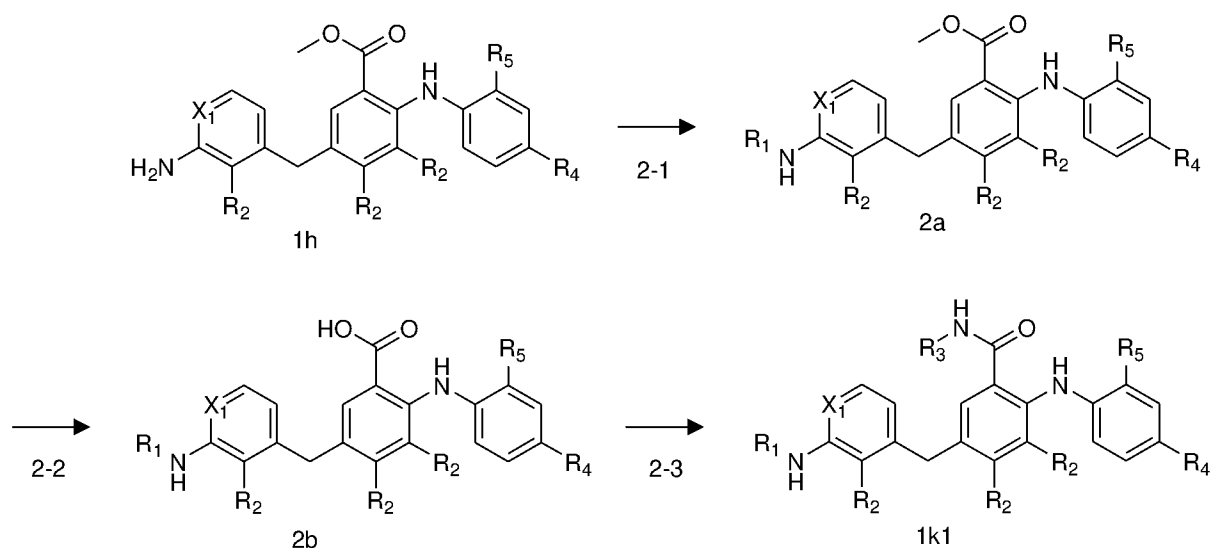
磺醯胺或磺醯胺衍生物1k2的去矽基化

磺醯胺或磺醯胺衍生物1k2的 R_4 或 R_5 具有矽基之情形，藉由使化合物1k2與鹼進行反應而使矽基脫離。作為鹼，可列舉例如碳酸鹽，較佳為碳酸鉀。作為溶劑，可列舉例如，甲醇、乙醇等醇，較佳為甲醇。

【0093】 （一般製法－2）

一般製法－2為製造化合物1k1的另一較佳方法。

[化23]



【0094】 步驟2－1：

與步驟1－8同樣地進行胺衍生物1h的磺醯胺化或磺醯胺化。

步驟2－2：

與步驟1－6同樣地進行酯衍生物2a的水解。

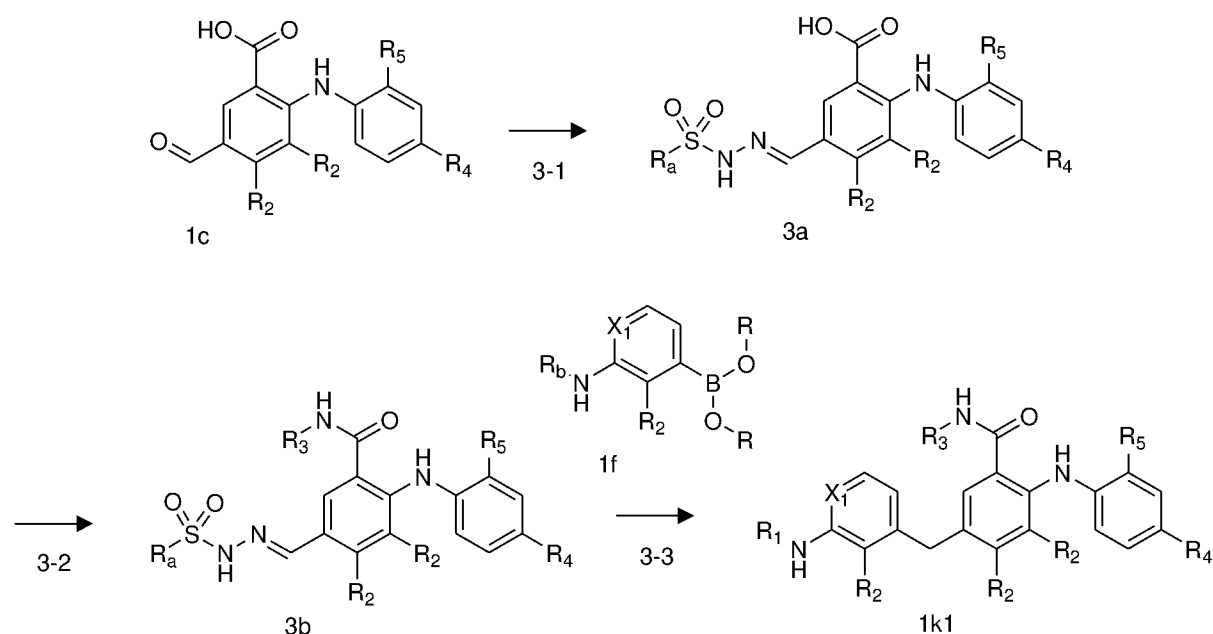
步驟2－3：

與步驟1－7同樣地進行苯甲酸衍生物2b的醯胺化。在進行醯胺化之前，依據情形，亦可與步驟1－9－1、1－9－2或1－10同樣地進行苯甲酸衍生物2b的去Boc化、烷基化、烯基化、炔基化、硫醚化、溴化或氯化。

【0095】 (一般製法－3)

一般製法－3為製造化合物1k1的另一較佳方法。

[化24]



【0096】 步驟3－1：

與步驟1－3同樣地進行醛衍生物1c的腙化。

步驟3－2：

與步驟1－7同樣地進行苯甲酸衍生物3a的醯胺化。

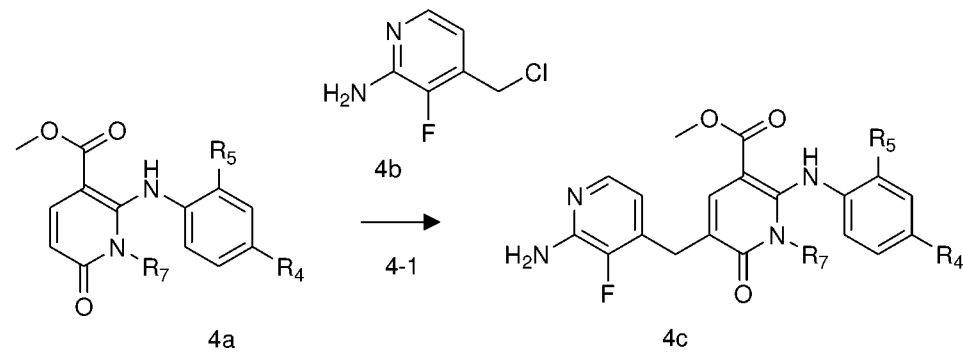
步驟3－3：

與步驟1－4、1－5及1－8同樣地分別依序進行腙衍生物3b與芳基硼酸衍生物1f之偶合、保護基R_b的脫離、及胺衍生物的磺醯胺化或者磺醯胺化。

【0097】 (一般製法－4)

一般製法－4為構築通式(1)所表示之化合物中之環A為通式(4)所表示之基，X₁為－N＝，X₂為－CF＝，R₆及R₉為氫原子之化合物的骨架的較佳方法。

[化25]



【0098】 步驟4-1：

化合物4a的烷基化

在鹼的存在下，使化合物4a與化合物4b進行反應。作為鹼，可列舉例如，磷酸鹽、及三級丁醇鈉等金屬烷氧化物，較佳為磷酸三鉀。又，為了使反應加速，亦可添加例如碘化鉀或四丁基碘化銨，作為此種添加物，較佳為四丁基碘化銨。作為溶劑，可列舉例如，NMP、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮等極性溶劑，較佳為1,3-二甲基-2-咪唑啉酮。反應溫度較佳為40°C以上。

【0099】 在本開示的化合物的製造中，原料化合物或試藥只要不阻礙所期望的反應則亦可形成鹽或溶劑合物。

【0100】 在能以游離體的形式獲得本開示的化合物之情形，可依據常法變換成藥學上可接受的鹽或溶劑合物的形態。又，在能以藥學上可接受的鹽或溶劑合物的形態獲得本開示的化合物之情形，可依據常法變換成游離體。

【0101】 本開示的化合物的分離或精製，例如可使用蒸餾、再結晶或層析法而進行。又，在存在異構物（例如，鏡像異構物、非鏡像異構物或構型異構物）之情形，其分離或精製，例如可使用再結晶、非鏡像異構物鹽法、酵素分割法或層析法（例如，薄層層析法、管柱層析法、高速液體層析法或氣體層析法）而進行。

【0102】 在一態樣中，本開示提供含有第1～第四中之任一態樣的化合物、鹽或溶劑合物作為有效成分之醫藥組合物。

【0103】 又，在另一態樣中，本開示提供含有第1～第四中之任一態樣的化合物、鹽或溶劑合物作為有效成分之細胞增殖性疾病尤其癌的治療或預防劑。

【0104】 投予本開示的化合物、鹽或溶劑合物之對象為動物，較佳為哺乳動物（例如，小鼠、大鼠、兔、狗、猴（例如食蟹獼猴）或人類），特佳為人類。人類可為成人（18歲以上），亦可為小兒（未滿18歲）。小兒較佳為例如

出生後6個月以上。

【0105】 將本開示的化合物、鹽或溶劑合物使用於細胞增殖性疾病的治療或預防之情形，投予量及投予間隔可因應症狀的程度、投予對象的年齡、體重、是否併用藥物、投予方法等而適當決定。例如，投予對象為人類之情形，通常，以體重每1kg為0.00001～5000mg較佳為0.01～100mg的量，在1日～3週期間投予1次。每日投予之情形，可將上述量分成2～4次投予。

【0106】 作為對於對象的投予方法，可列舉例如，經口投予、直腸投予、靜脈內投予、肌肉內投予、皮下投予、槽內投予、腔內投予、腹腔內投予、膀胱內投予、吸入投予等全身投予、及利用軟膏劑、凝膠劑或霜劑之局所投予，但較佳為經口投予。

【0107】 本開示的化合物、鹽或溶劑合物通常被製劑化成一定的製劑（劑形）而使用。作為此種製劑，可列舉例如，錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、細粒劑、丸劑、以及水性或非水性的溶液及懸浮液。溶液及懸浮液可細分成各用量並填充至適當容器而進行保管。

【0108】 上述的各種製劑可將本開示的化合物、鹽或溶劑合物與藥學上可接受的添加劑進行混合並利用周知的方法進行製造。作為此種添加劑，可列舉例如，賦形劑、潤滑劑（塗布劑）、結合劑、崩解劑、穩定劑、矯味矯臭劑、基劑、分散劑、稀釋劑、界面活性劑、及乳化劑。

【0109】 作為賦形劑，可列舉例如，澱粉（澱粉、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉等）、乳糖、結晶纖維素、及磷酸氫鈣。

【0110】 作為潤滑劑（塗布劑），可列舉例如，乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、蟲膠、滑石、棕櫚蠟、及石蠟。

【0111】 作為結合劑，可列舉例如，聚乙炔基吡咯啉酮及聚乙二醇之外，與上述賦形劑同樣的化合物。

【0112】 作為崩解劑，可列舉例如，交聯羧甲纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉（Sodium carboxymethyl starch）、交聯聚乙烷基吡咯啉酮等、經化學修飾之澱粉類及纖維素類之外，與上述賦形劑同樣的化合物。

【0113】 作為穩定劑，可列舉例如，對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯等對位氧基苯甲酸酯類；氯化苄烷銨；酚、甲酚等酚類；乙汞硫柳酸鈉；去氫乙酸；及山梨酸。

【0114】 作為矯味矯臭劑，可列舉例如，通常使用之甜味料、酸味料及香料。

【0115】 作為基劑，可列舉例如，豬脂等脂肪類；橄欖油、芝麻油等植物油；硬脂醇、鯨蠟醇等高級醇類；動物油；羊毛脂酸；凡士林；石蠟；膨土；甘油；及二醇油。

【0116】 作為分散劑，可列舉例如，纖維素衍生物（例如，阿拉伯膠、黃蓍膠、及甲基纖維素）、硬脂酸聚酯類、去水山梨醇倍半油酸酯（sorbitan sesquioleate）、單硬脂酸鋁、海藻酸鈉、聚山梨醇酯類、及山梨糖醇酐脂肪酸酯類。

【0117】 作為液劑中之溶劑或稀釋劑，可列舉例如，酚、氯甲酚、純水、及蒸餾水。

【0118】 作為界面活性劑或乳化劑，可列舉例如，聚山梨醇酯80、聚氧乙烯硬脂酸酯40、及聚桂醇（lauromacrogol）。

【0119】 製劑中之本開示的化合物、鹽或溶劑化合物的較佳含有比例係因應劑形而異，但通常，相對於製劑的全部重量為0.01～100重量％。

【0120】 作為使用本開示的化合物、鹽或溶劑化合物所治療或預防之細胞增殖性疾病，可列舉癌、風濕病及發炎，較佳為癌。

【0121】 作為癌，可列舉例如，白血病（急性骨髓性白血病、急性淋巴性

白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴性白血病等）、惡性淋巴瘤（何杰金氏病（Hodgkin disease）、非何杰金氏淋巴瘤等）、多發性骨髓瘤、骨髓異形成症候群等血液及淋巴的癌；腦腫瘤、神經膠腫瘤等中樞神經系統的癌；以及頭頸部癌（咽癌、喉頭癌、舌癌等）、食道癌、胃癌、大腸癌（盲腸癌、結腸癌、直腸癌等）、肺癌（小細胞癌、非小細胞癌等）、甲狀腺癌、乳癌、膽囊癌、胰臟癌、肝臟癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮癌（子宮內膜癌、子宮頸癌等）、睪丸癌、腎細胞癌、膀胱癌、腎盂・尿道癌、惡性黑色素瘤、皮膚癌（基底細胞癌、棘細胞癌、乳房外Paget氏病、Merkel氏細胞癌、汗腺癌（例如頂漿腺癌或外分泌腺癌）、脂腺癌、毛囊上皮瘤等）等固形癌。

【0122】 癌可具有基因變異，亦可不具有基因變異，亦可不確定為其中何者。作為產生變異的基因，可列舉例如，EGFR、FGFR、ALK、ROS1、PI3K、BRAF、HRAS、KRAS及NRAS。

【0123】 使用第一或第二態樣的化合物、鹽或溶劑合物之情形，作為癌，較佳為例如具有RAS變異的癌，特佳為例如具有KRAS變異的固形癌（尤其非小細胞肺癌）。又，在一實施形態中，亦能使用於具有RAF變異的癌，尤其具有RAF變異與RAS變異的癌。

使用第三或第四態樣的化合物、鹽或溶劑合物之情形，作為癌，較佳為例如具有RAF變異的癌，特佳為例如具有BRAF變異的固形癌（尤其惡性黑色素瘤）。

[實施例]

【0124】 以下，基於實施例（製造例及試驗例）更進一步詳細地說明本開示，但本開示不受限於以下的實施例。

【0125】 〔製造例〕

NMR解析係使用BRUKER公司製AVANCE III HD400（400MHz）而進行。

NMR資料係以ppm（百萬分率(parts per million)）（ δ ）表示，並參照來自樣本溶劑的氘鎖定訊號（deuterium lock signal）。

【0126】 質量光譜資料係使用島津製作所公司製附有超高速液體層析法（Nexera UC）之單四重極質量分析計（LCMS—2020）或Waters公司製附有Acquity超高速液體層析法（UPLC或UPLC I—Class）之單四重極質量分析計（SQD或SQD2）而得。

【0127】 高速液體層析法係使用下述表2所記載之分析條件A～G之任一者而進行。在下述表2中，「TFA」意指三氟乙酸，「FA」意指甲酸，「AA」意指乙酸銨。

[表2－1]

表2

分析條件	裝置	管柱	管柱溫度	檢測波長 (PDA)
A	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
B	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
C	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, 2.7 μ m	35°C	210-400 nm
E	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2－2]

表2 (續)

分析條件	移動相	梯度		流速 (mL/分鐘)
		注入後的 時間(分鐘)	A/B	
A	A) 0.05% TFA/ CH ₃ CN B) 0.05% TFA/ H ₂ O	0-1.5 1.5-2.0	5/95 → 100/0 100/0	1
B	A) 0.1% FA/ CH ₃ CN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.75 1.75-2.00	5/95 → 100/0 100/0	1
C	A) 0.1% FA/ CH ₃ CN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1
D	A) 0.1% FA/ CH ₃ CN B) 0.1% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	40/60 → 100/0 100/0	1
E	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/ CH ₃ CN 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/ CH ₃ CN B) 0.05% FA/ H ₂ O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1

【0128】 微波反應係使用Biotage公司製Initiator而實施。又，在微波反應中，使用壓蓋反應瓶（snap cap reaction vial）。

【0129】 不進一步精製地使用市售的試藥。

所有的非水性反應係在無水溶劑中實施。

減壓濃縮或溶劑餾除係使用旋轉蒸發器而進行。

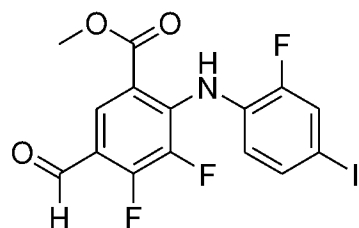
【0130】 在本說明書中，所謂「室溫」，意指約20°C～約25°C的溫度。

【0131】 在以下的製造例中，所謂「化合物A－1的製造例」，意指製造例A－1－1，所謂「化合物a9的製造例」，意指製造例a9－1。

【0132】 化合物a1：

3,4－二氟－2－（2－氟－4－碘苯胺基）－5－甲醯基苯甲酸甲酯

[化26]



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

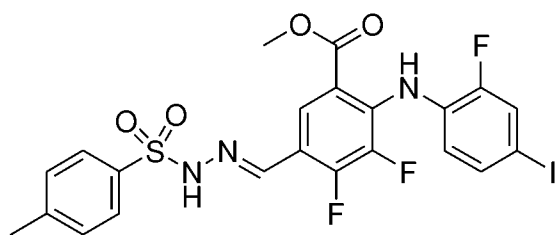
LCMS m/z: 436 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.00分鐘(分析條件D)

【0133】 化合物a2:

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

[化27]



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

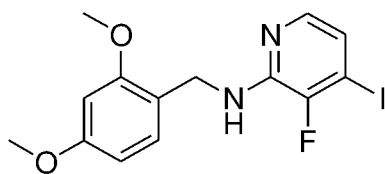
LCMS m/z: 604 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.06分鐘(分析條件D)

【0134】 化合物a3:

N-(2,4-二甲氧基苄基)-3-氟-4-碘吡啶-2-胺

[化28]



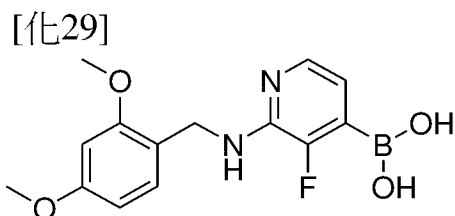
在2,3-二氟-4-碘吡啶（2.09g，8.67mmol）的NMP（32mL）溶液中添加三乙胺（3.63mL，26.0mmol）及1-（2,4-二甲氧基苄基）甲烷胺（3.26mL，21.7mmol），在100℃攪拌1.5小時。在反應混合物中添加水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以13%食鹽水進行清洗，並以無水硫酸鈉使其乾燥，在濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法（己烷/乙酸乙酯）進行精製，獲得為油狀物質之標題化合物（3.20g，95%）。

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

HPLC保持時間：0.94分鐘（分析條件C）

【0135】 化合物a4：

〔2-〔（2,4-二甲氧基苄基）甲基胺基〕-3-氟吡啶-4-基〕硼酸



將N-（2,4-二甲氧基苄基）-3-氟-4-碘吡啶-2-胺（化合物a3，2.70g，6.96mmol）、〔1,1-雙（二苯基磷基）二茂鐵〕二氯鈣（II）二氯甲烷加成物（568mg，0.696mmol）、乙酸鉀（2.05g，20.9mmol）及雙聯頻哪醇硼酸酯（bis(pinacolato)diboron）（2.65g，10.4mmol）的1,4-二[口罈]烷溶液（27mL）在氮氣環境下以90℃攪拌5小時，再以110℃攪拌19小時。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為油狀物質之標題化合物（2.07g，97%）。

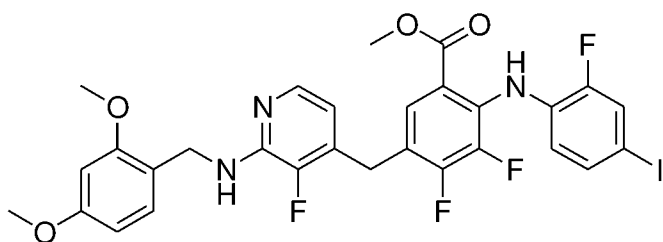
LCMS m/z : 307 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.44分鐘（分析條件C）

【0136】 化合物a5：

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

[化30]



將3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔（E）-〔（4-甲基苯基）磺醯基亞肼基〕甲基〕苯甲酸甲酯（化合物a2，1.30g，2.16mmol）、〔2-〔（2,4-二甲氧基苯基）甲基胺基〕-3-氟吡啶-4-基〕硼酸（化合物a4，1.98g，6.46mmol）及碳酸鉀（357mg，2.59mmol）的1,4-二[口号]烷懸浮液（59mL）在氮氣環境下以100℃攪拌2.5小時，再以110℃攪拌3小時。在反應混合物中添加乙酸乙酯，以水及13%食鹽水進行清洗。將有機層以無水硫酸鈉進行乾燥，濾除乾燥劑後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法（己烷/乙酸乙酯）進行精製，獲得為泡狀物質之標題化合物（524mg，36%）。

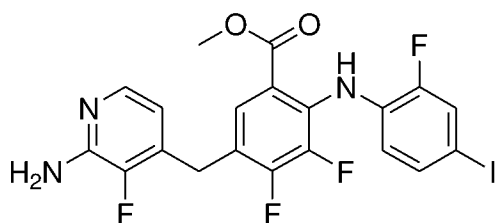
LCMS m/z：682〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：1.03分鐘（分析條件D）

【0137】 化合物a6：

5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸甲酯

[化31]



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

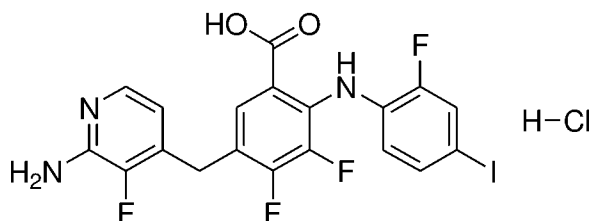
LCMS m/z : 532 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分鐘(分析條件D)

【0138】 化合物a7:

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

[化32]



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

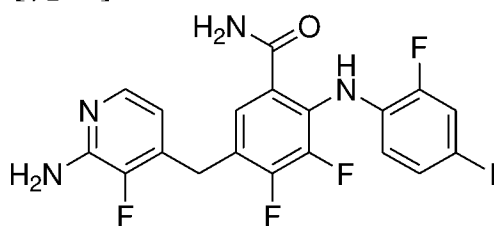
LCMS m/z : 518 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.68分鐘（分析條件C）

【0139】 化合物a8：

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

[化33]



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

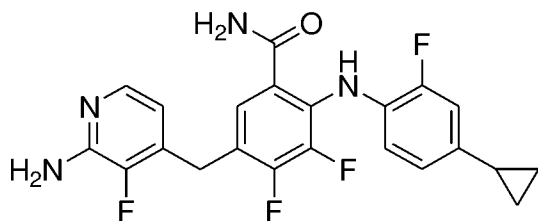
LCMS m/z : 517 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.64分鐘（分析條件C）

【0140】 化合物a9：

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

[化34]



製造例a9-1：

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

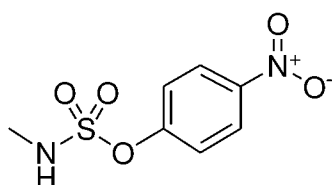
LCMS m/z: 431 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.61分鐘(分析條件C)

【0141】 化合物r1：

甲基胺磺酸 4-硝基苯酯

[化35]



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

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

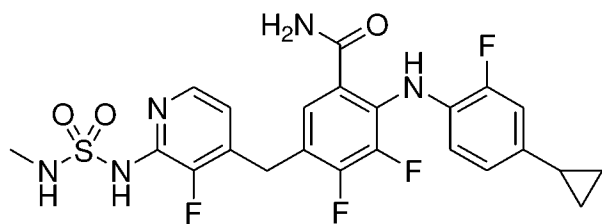
HPLC保持時間：0.63分鐘（分析條件C）

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

【0142】 化合物A-1：

2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺

[化36]



製造例A-1-1：

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

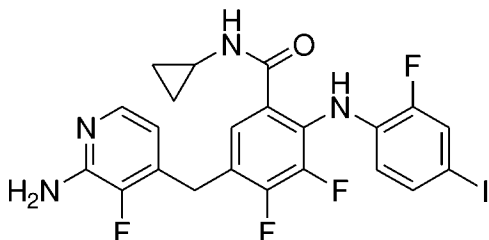
LCMS m/z ：524 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間：1.13分鐘（分析條件A）

【0143】 化合物a10：

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

[化37]



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

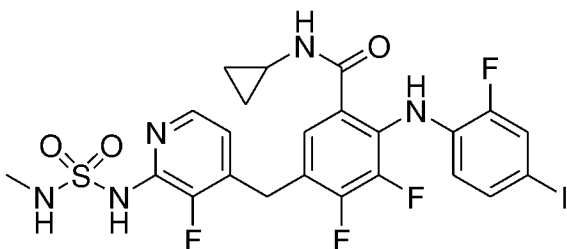
LCMS m/z: 557 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.73分鐘(分析條件C)

【0144】 化合物A-2：

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

[化38]



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

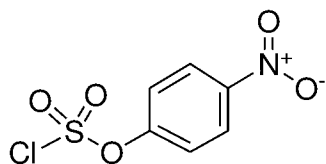
LCMS m/z : 650 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.65分鐘（分析條件B）

【0145】 化合物r2：

1-氯磺醯基氧基-4-硝基苯

[化39]



將4-硝基酚（12.0g，86mmol）及吡啶（6.98mL，86mmol）的Et₂O懸浮液（96mL）冷卻至-78℃，耗費10分鐘添加硫醯氯（6.98mL，86mmol）的Et₂O溶液（96mL），在室溫攪拌6.5小時。將反應混合物進行過濾，以Et₂O（15mL）進行清洗後，將濾液進行減壓濃縮。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法（己烷/DCM）進行精製，獲得為黃色油狀物質之標題化合物（19.8g，97%）。

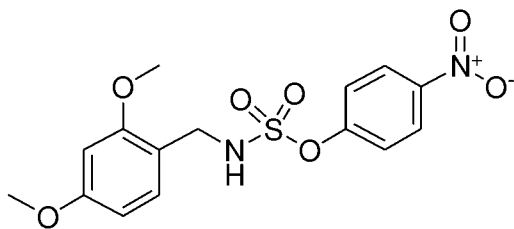
HPLC保持時間：0.77分鐘（分析條件C）

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

【0146】 化合物r3：

N-〔（2,4-二甲氧基苯基）甲基〕胺磺酸 4-硝基苯酯

[化40]



將1-氯磺醯基氧基-4-硝基苯（化合物r2，1.78g，7.48mmol）的DCM溶

液 (36mL) 冷卻至 -78°C ，耗費10分鐘添加2,4-二甲氧基苄基胺 (1.00g, 5.98mmol)、4-硝基酚 (1.04g, 7.48mmol) 及三乙胺 (5.00mL, 35.9mmol) 的DCM溶液 (53mL)，在室溫攪拌4小時。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以逆相管柱層析法 (0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液) 及矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯) 進行精製，獲得為無色固體之標題化合物 (1.28g, 58%)。

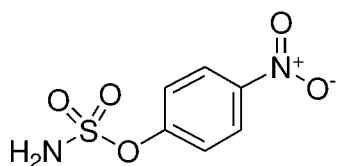
LCMS m/z : 367 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

HPLC保持時間: 0.81分鐘 (分析條件C)

【0147】 化合物r4:

胺磺酸 4-硝基苯酯

[化41]



以與化合物a6的製造例同樣的條件，由N-〔(2,4-二甲氧基苯基)甲基〕胺磺酸 4-硝基苯酯 (化合物r3) 合成標題化合物。

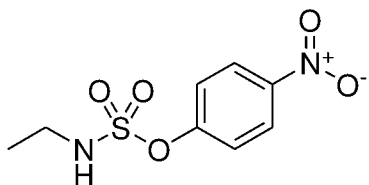
LCMS m/z : 217 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

HPLC保持時間: 0.53分鐘 (分析條件C)

【0148】 化合物r5:

N-乙基胺磺酸 4-硝基苯酯

[化42]



以與化合物r3的製造例同樣的條件，由1-氯磺醯基氧基-4-硝基苯 (化合

物r2) 及對應之胺合成標題化合物。

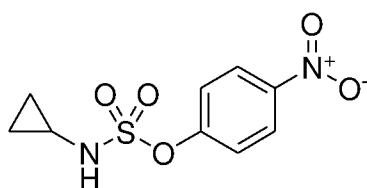
LCMS m/z : 245 [M-H]⁻

HPLC保持時間：0.68分鐘（分析條件C）

【0149】 化合物r6：

N-環丙基胺磺酸 4-硝基苯酯

[化43]



以與化合物r3的製造例同樣的條件，由1-氯磺醯基氧基-4-硝基苯（化合物r2）及對應之胺合成標題化合物。

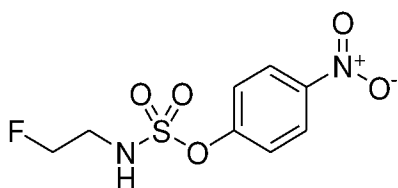
LCMS m/z : 257 [M-H]⁻

HPLC保持時間：0.70分鐘（分析條件C）

【0150】 化合物r7：

N-(2-氟乙基)胺磺酸 4-硝基苯酯

[化44]



以與化合物r3的製造例同樣的條件，由1-氯磺醯基氧基-4-硝基苯（化合物r2）及對應之胺合成標題化合物。

LCMS m/z : 263 [M-H]⁻

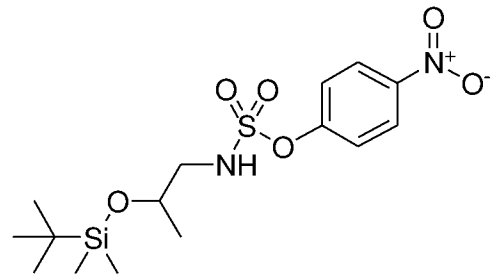
HPLC保持時間：0.65分鐘（分析條件C）

【0151】 化合物r11：

N-[2-[tert-丁基(二甲基)矽基]丙氧基(oxypropyl)]胺磺酸 4-硝

基苯酯

[化45]



以與化合物r3的製造例同樣的條件，由1-氯磺醯基氧基-4-硝基苯（化合物r2）及對應之胺合成標題化合物。

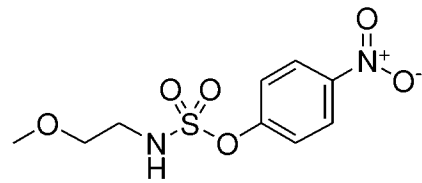
LCMS m/z : 389 [M-H]⁻

HPLC保持時間：1.03分鐘（分析條件C）

【0152】 化合物r8：

N-（2-甲氧基乙基）胺磺酸 4-硝基苯酯

[化46]



以與化合物r3的製造例同樣的條件，由1-氯磺醯基氧基-4-硝基苯（化合物r2）及對應之胺合成標題化合物。

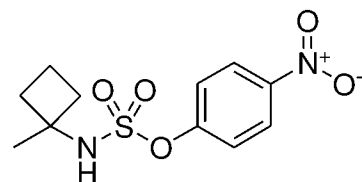
LCMS m/z : 277 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.64分鐘（分析條件C）

【0153】 化合物r9：

N-（1-甲基環丁基）胺磺酸 4-硝基苯酯

[化47]



以與化合物r3的製造例同樣的條件，由1-氯磺醯基氧基-4-硝基苯（化合物r2）及對應之胺合成標題化合物。

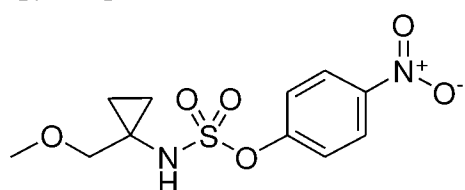
LCMS m/z : 287 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.78分鐘（分析條件C）

【0154】 化合物r10：

N-〔1-（甲氧基甲基）環丙基〕胺磺酸 4-硝基苯酯

[化48]



以與化合物r3的製造例同樣的條件，由1-氯磺醯基氧基-4-硝基苯（化合物r2）及對應之胺合成標題化合物。

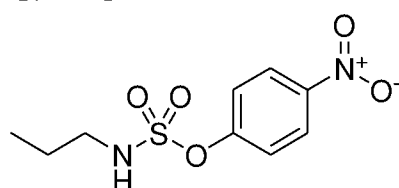
LCMS m/z : 303 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.67分鐘（分析條件C）

【0155】 化合物r12：

N-丙基胺磺酸 4-硝基苯酯

[化49]



以與化合物r3的製造例同樣的條件，由1-氯磺醯基氧基-4-硝基苯（化合物r2）及對應之胺合成標題化合物。

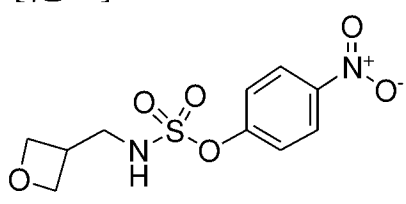
LCMS m/z : 261 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.72分鐘（分析條件C）

【0156】 化合物r13：

N－（氧環丁烷－3－基甲基）胺磺酸 4－硝基苯酯

[化50]



以與化合物r3的製造例同樣的條件，由1－氯磺醯基氧基－4－硝基苯（化合物r2）及對應之胺合成標題化合物。

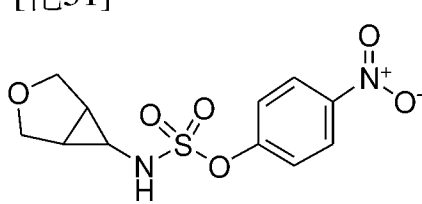
LCMS m/z：289〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：0.59分鐘（分析條件C）

【0157】 化合物r14：

N－（3－氧雜雙環〔3.1.0〕己烷－6－基）胺磺酸 4－硝基苯酯

[化51]



以與化合物r3的製造例同樣的條件，由1－氯磺醯基氧基－4－硝基苯（化合物r2）及對應之胺合成標題化合物。

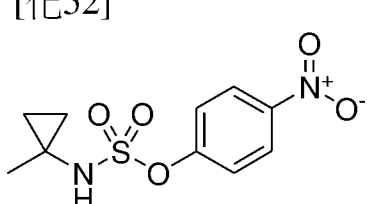
LCMS m/z：301〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：0.63分鐘（分析條件C）

【0158】 化合物r15：

N－（1－甲基環丙基）胺磺酸 4－硝基苯酯

[化52]



以與化合物r3的製造例同樣的條件，由1－氯磺醯基氧基－4－硝基苯（化合物r2）及對應之胺合成標題化合物。

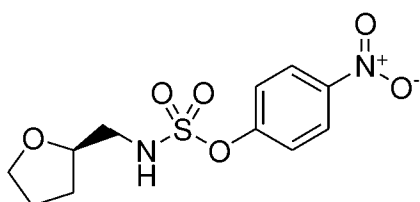
物r2) 及對應之胺合成標題化合物。

LCMS m/z : 273 [M + H] ⁺

HPLC保持時間：0.73分鐘（分析條件C）

【0159】 化合物r16：

N－〔〔（2R）－氧戊環（oxolane）－2－基〕甲基〕胺磺酸 4－硝基苯酯
[化53]



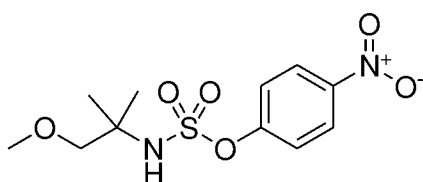
以與化合物r3的製造例同樣的條件，由1－氯磺醯基氧基－4－硝基苯（化合物r2）及對應之胺合成標題化合物。

LCMS m/z : 303 [M + H] ⁺

HPLC保持時間：0.67分鐘（分析條件C）

【0160】 化合物r17：

N－（1－甲氧基－2－甲基丙烷－2－基）胺磺酸 4－硝基苯酯
[化54]



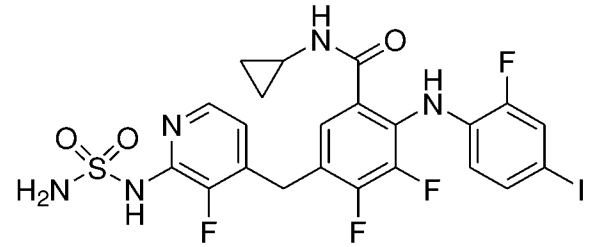
以與化合物r3的製造例同樣的條件，由1－氯磺醯基氧基－4－硝基苯（化合物r2）及對應之胺合成標題化合物。

HPLC保持時間：0.76分鐘（分析條件C）

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

【0161】 化合物A－3：

N-環丙基-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺
[化55]

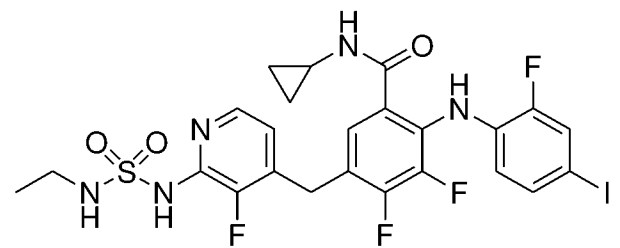


以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-（（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基）-N-環丙基-3,4-二氟-2-（（2-氟-4-碘苯基）胺基）苯甲醯胺（化合物a10）及對應之胺磺酸 4-硝基苯酯合成標題化合物。

LCMS m/z：636〔M+H〕⁺
HPLC保持時間：1.58分鐘（分析條件B）

【0162】 化合物A-4：

N-環丙基-5-〔〔2-（乙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺
[化56]



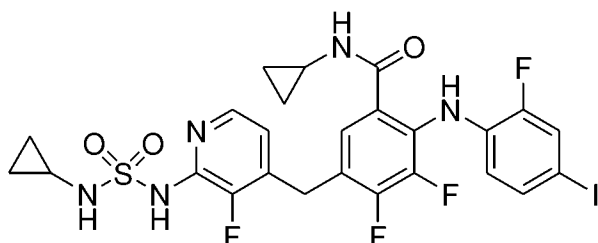
以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-（（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基）-N-環丙基-3,4-二氟-2-（（2-氟-4-碘苯基）胺基）苯甲醯胺（化合物a10）及對應之胺磺酸 4-硝基苯酯合成標題化合物。

LCMS m/z：664〔M+H〕⁺
HPLC保持時間：1.70分鐘（分析條件B）

【0163】 化合物A-5：

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

[化57]



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

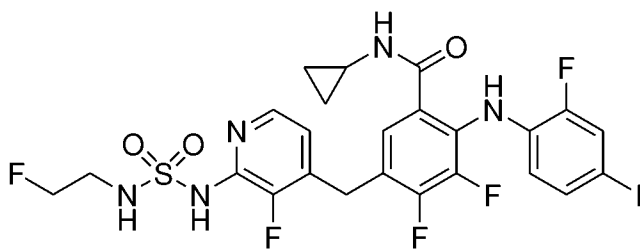
LCMS m/z : 676 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.70分鐘(分析條件B)

【0164】 化合物A-6：

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

[化58]



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

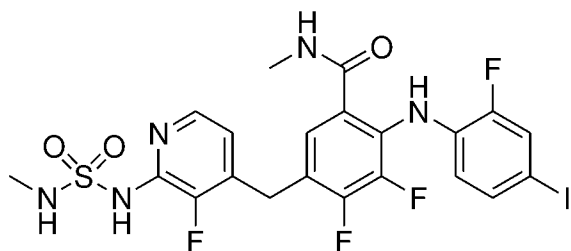
LCMS m/z : 682 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.66分鐘（分析條件B）

【0165】 化合物A-7：

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

[化59]



化合物a10及以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸鹽酸鹽（化合物a7）合成標題化合物。但是，使用2M甲基胺THF溶液以取代化合物a10的製造例所使用之胺基環丙烷。

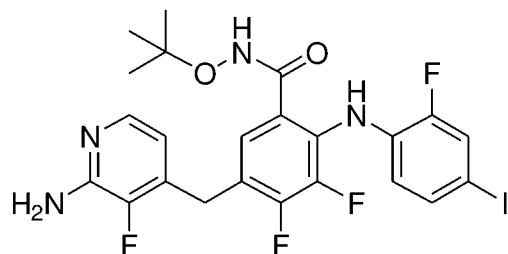
LCMS m/z：624〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：1.62分鐘（分析條件B）

【0166】 化合物a12：

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

[化60]



使5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸鹽酸鹽（化合物a7，100mg，0.181mmol）溶解於無水

DMF (0.9mL)，添加HOObt (58.9mg, 0.361mmol) 及EDC·HCl (69.2mg, 0.361mmol)，在室溫攪拌3.5小時。之後，添加tert-丁氧基胺鹽酸鹽 (68.1mg, 0.542mmol) 及DIPEA (0.95mL, 0.542mmol)，在室溫攪拌1.5小時。將反應混合物以逆相管柱層析法 (0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液) 進行精製，獲得為無色固體之標題化合物 (89mg, 84%)。

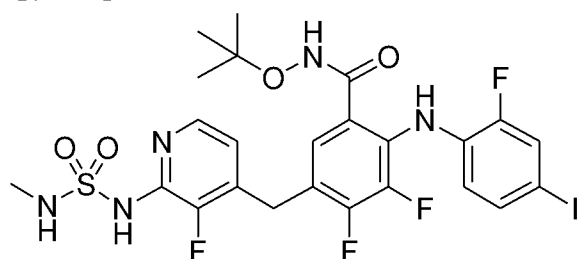
LCMS m/z: 589 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.77分鐘 (分析條件C)

【0167】 化合物A-8:

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

[化61]



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

LCMS m/z: 682 [M+H]⁺

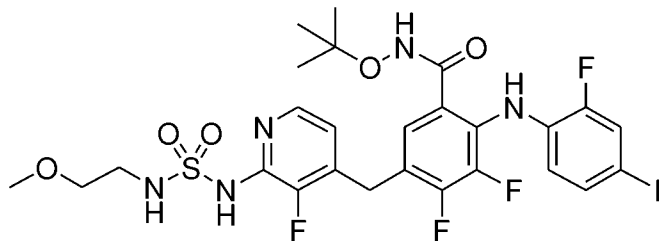
HPLC保持時間: 1.69分鐘 (分析條件B)

【0168】 化合物A-9:

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[[3-氟-2-(2-甲氧基乙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-N-[(2-甲基丙烷-2-基)氧

基〕苯甲醯胺

[化62]



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

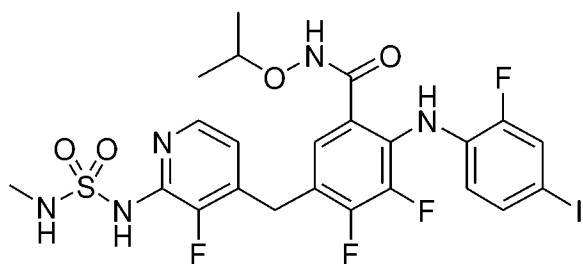
LCMS m/z : 726 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.71分鐘（分析條件B）

【0169】 化合物A-10：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-N-丙烷-2-基氧基苯甲醯胺

[化63]



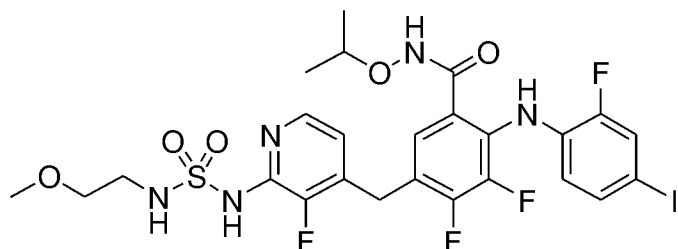
化合物a12及以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸鹽酸鹽（化合物a7）及對應之胺合成標題化合物。

LCMS m/z : 668 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.24分鐘（分析條件A）

【0170】 化合物A-11：

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[[3-氟-2-(2-甲氧基乙基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-N-丙烷-2-基氧基苯甲醯胺
[化64]



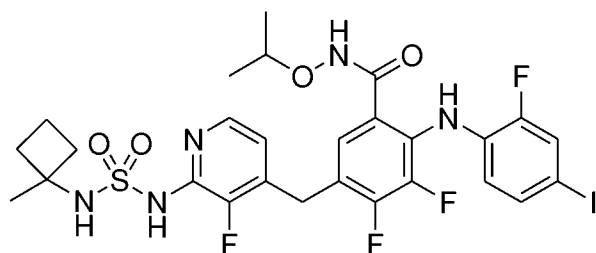
化合物a12及以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸鹽酸鹽(化合物a7)及對應之胺合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸4-硝基苯酯。

LCMS m/z : 712 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.26分鐘(分析條件A)

【0171】 化合物A-12：

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[[3-氟-2-[(1-甲基環丁基)胺磺醯基胺基]吡啶-4-基]甲基]-N-丙烷-2-基氧基苯甲醯胺
[化65]



化合物a12及以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸鹽酸鹽(化合物a7)及對應之胺合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸4-硝基苯酯。

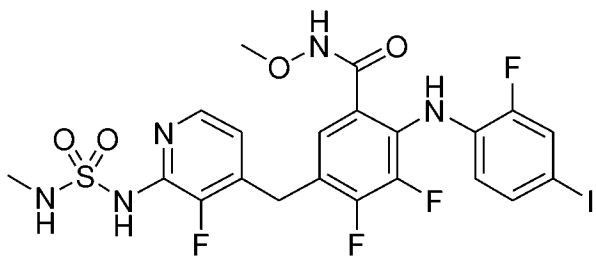
LCMS m/z : 722 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.81分鐘（分析條件B）

【0172】 化合物A-13：

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

[化66]



化合物a12及以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸鹽酸鹽（化合物a7）及對應之胺合成標題化合物。

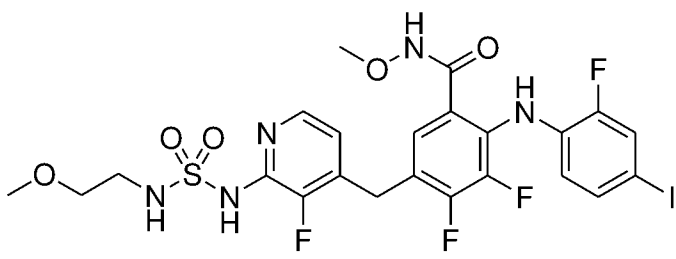
LCMS m/z : 640 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.16分鐘（分析條件A）

【0173】 化合物A-14：

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

[化67]



化合物a12及以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸鹽

酸鹽（化合物a7）及對應之胺合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

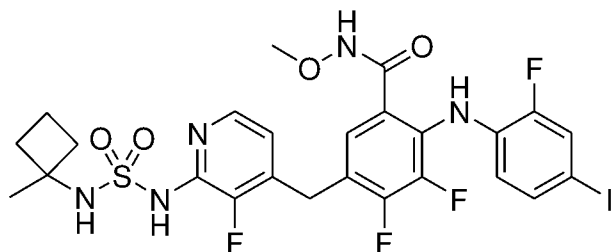
LCMS m/z : 684 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.18分鐘（分析條件A）

【0174】 化合物A-15：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-〔（1-甲基環丁基）胺磺醯基胺基〕吡啶-4-基〕甲基〕-N-甲氧基苯甲醯胺

[化68]



化合物a12及以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸鹽酸鹽（化合物a7）及對應之胺合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

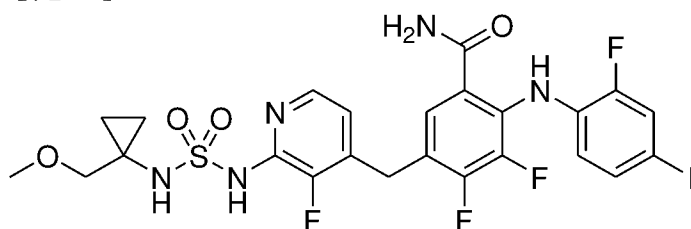
LCMS m/z : 694 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.72分鐘（分析條件B）

【0175】 化合物A-16：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-〔〔1-（甲氧基甲基）環丙基〕胺磺醯基胺基〕吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺

[化69]



第 88 頁，共 256 頁(發明說明書)

化合物a12及以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸鹽酸鹽（化合物a7）及對應之胺合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

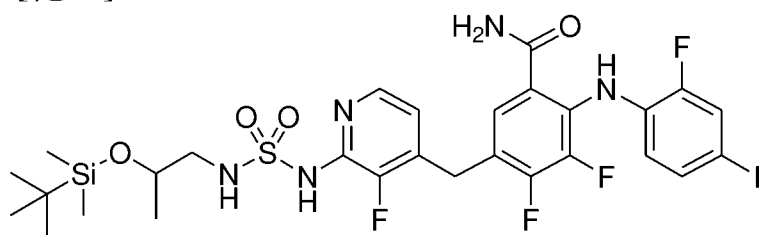
LCMS m/z : 680 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.20分鐘（分析條件A）

【0176】 化合物a15：

5-〔〔2-〔2-〔tert-丁基（二甲基）矽基〕丙氧基（oxypropyl）胺磺醯基胺基〕-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺

[化70]



化合物a12及以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸鹽酸鹽（化合物a7）及對應之胺合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

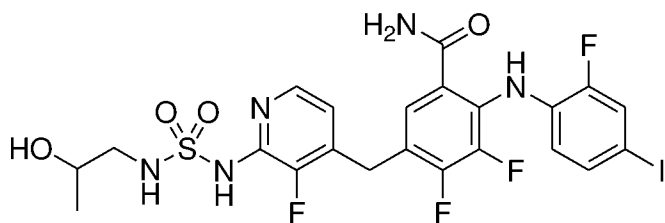
LCMS m/z : 768 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.12分鐘（分析條件C）

【0177】 化合物A-17：

(+/-)-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（2-羥基丙基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（消旋）

[化71]



使5-〔〔2-〔2-〔tert-丁基（二甲基）矽基〕丙氧基（oxypropyl）胺磺醯基胺基〕-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物a15，60.0mg，0.78mmol）溶解於MeOH（0.4mL），添加（-）-10-樟腦磺酸（27.2mg，0.117mmol），在室溫攪拌1小時。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為無色固體之標題化合物（38mg，74%）。

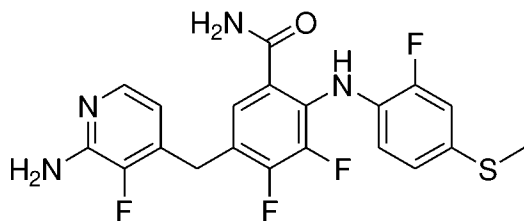
LCMS m/z : 654 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.10分鐘（分析條件A）

【0178】 化合物a16：

5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-一甲基氫硫基苯胺基）苯甲醯胺

[化72]



使5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物a8，30.0mg，0.058mmol）溶解於無水1,4-二[口]烷（0.3mL），添加甲硫醇鈉（12.2mg，0.174mmol）、DIPEA（30.4 μ L，0.174mmol）及〔（4,5-雙（二苯基膦基）-9,9-二甲基[口+山][口+星]）-2-（2'-胺基-1,1'-聯苯基）〕鈣（II）甲磺酸鹽（11.2mg，0.012mmol），在氮氣環境下，在室溫攪拌30分鐘。將反應混合物以逆相管柱層析法（0.1%甲

酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液)進行精製,獲得為無色固體之標題化合物(15mg, 59%)。

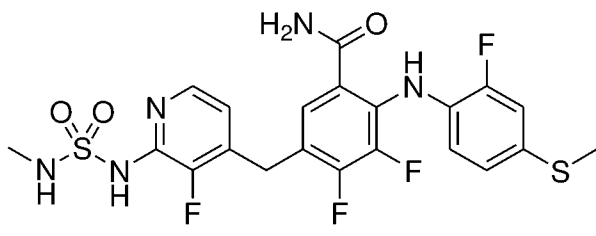
LCMS m/z : 437 [M+H] ⁺

HPLC保持時間: 0.60分鐘 (分析條件C)

【0179】 化合物A-18 :

3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-2-(2-氟-4-甲基氫硫基苯胺基)苯甲醯胺

[化73]



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

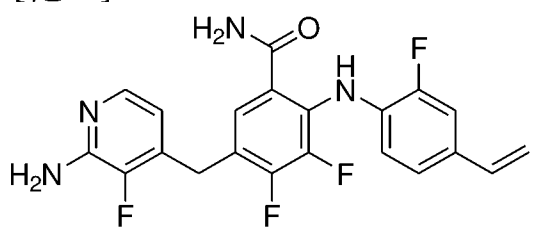
LCMS m/z : 530 [M+H] ⁺

HPLC保持時間: 1.09分鐘 (分析條件A)

【0180】 化合物a17 :

5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基〕-3,4-二氟-2-〔(2-氟-4-乙烯基苯基)胺基〕苯甲醯胺

[化74]



使5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟

—4—碘苯胺基) 苯甲醯胺 (化合物a8, 500mg, 0.969mmol) 溶解於已脫氣之2—丙醇 (12mL) 及無水THF (2mL), 添加鉀乙烯基三氟硼酸酯 (143mg, 1.07mmol)、三乙胺 (0.405mL, 2.91mmol) 及〔1,1'—雙(二苯基膦基)二茂鐵〕二氯化鈹(II) 二氯甲烷加成物 (79.0mg, 0.097mmol), 在氮氣環境下, 在80℃攪拌2小時。將反應混合物進行矽藻土過濾, 將固形物以乙酸乙酯及MeOH進行清洗。將濾液進行減壓濃縮, 將所得之殘渣以逆相管柱層析法 (0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液) 進行精製, 獲得為無色固體之標題化合物 (343mg, 85%)。

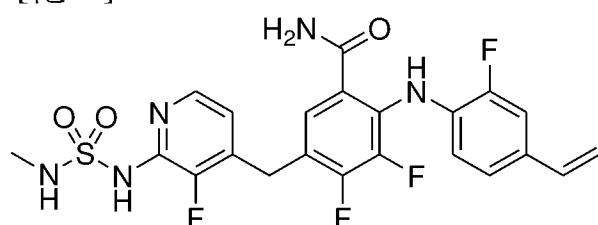
LCMS m/z : 417 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.60分鐘 (分析條件C)

【0181】 化合物A-19:

2—(4—乙烯基—2—氟苯胺基)—3,4—二氟—5—〔〔3—氟—2—(甲基胺磺醯基胺基)吡啶—4—基〕甲基〕苯甲醯胺

[化75]



以與化合物A-1的製造例同樣的條件, 由5—((2—胺基—3—氟吡啶—4—基)甲基)—3,4—二氟—2—((2—氟—4—乙烯基苯基)胺基)苯甲醯胺 (化合物a17) 合成標題化合物。

LCMS m/z : 510 $[M+H]^+$

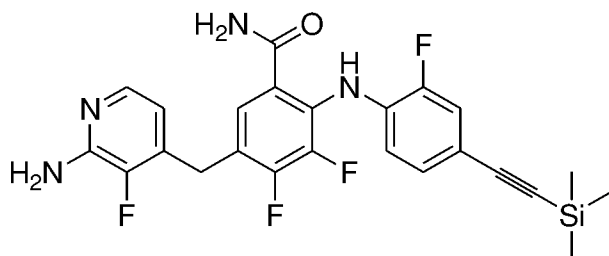
HPLC保持時間: 1.11分鐘 (分析條件A)

【0182】 化合物a18:

5—〔(2—胺基—3—氟吡啶—4—基)甲基〕—3,4—二氟—2—〔2—氟—4—

— (2-三甲基矽基乙炔基) 苯胺基] 苯甲醯胺

[化76]



在5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基) 甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基) 苯甲醯胺(化合物a8, 2.67g, 5.17mmol)的無水THF溶液(26mL)中, 添加三乙胺(31.7mL, 228mmol)、三甲基矽基乙炔(1.43mL, 10.3mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈾(II)(363mg, 0.517mmol)及碘化銅(I)(296mg, 1.55mmol), 在室溫攪拌3小時。將反應混合物進行減壓濃縮, 將所得之殘渣以逆相管柱層析法(0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液)進行精製, 獲得為無色固體之標題化合物(2.57g, 83%)。

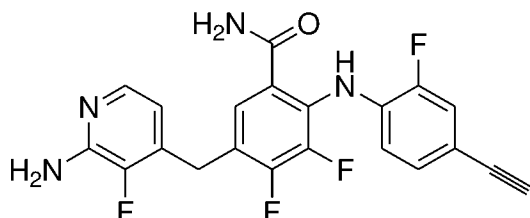
LCMS m/z: 487 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.84分鐘(分析條件G)

【0183】 化合物a19:

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

[化77]



在5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基) 甲基〕-3,4-二氟-2-〔2-氟-4-(2-三甲基矽基乙炔基) 苯胺基〕 苯甲醯胺(化合物a18, 20.0mg, 0.041mmol)的MeOH溶液(0.411mL)中, 添加碳酸鉀(17.0mg, 0.123mmol),

在室溫攪拌1.5小時。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為無色固體之標題化合物（14mg，82%）。

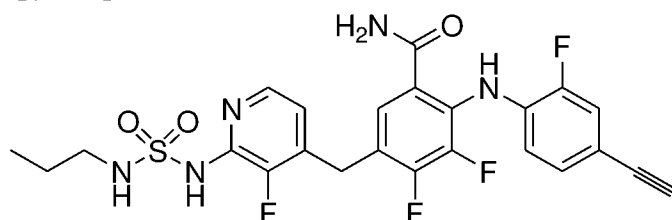
LCMS m/z : 415 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.60分鐘（分析條件G）

【0184】 化合物A-20：

2-（4-乙炔基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（丙基胺磺基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺

[化78]



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

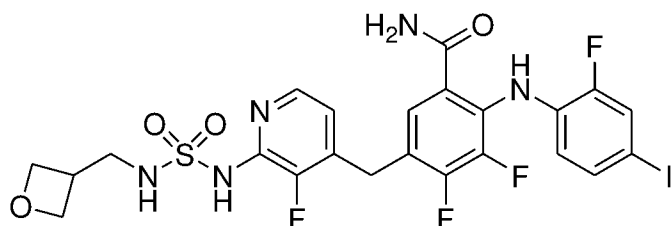
LCMS m/z : 536 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.18分鐘（分析條件A）

【0185】 化合物A-21：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（氧環丁烷-3-基甲基胺磺基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺

[化79]



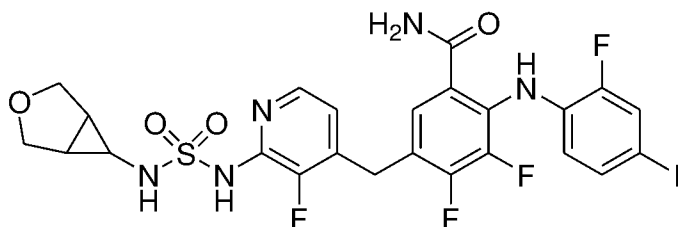
以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物a8)及對應之胺磺酸 4-硝基苯酯合成標題化合物。但是，使用咪唑以取代吡啶。

LCMS m/z : 666 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.11分鐘(分析條件A)

【0186】 化合物A-22：

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-(3-氧雜雙環〔3.1.0〕己烷-6-基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺
[化80]



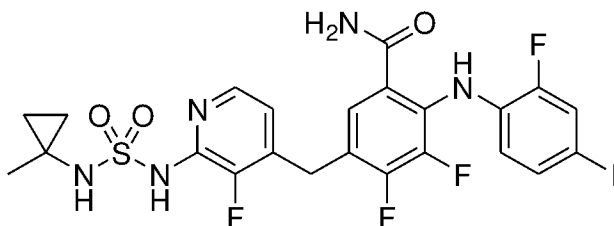
以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物a8)及對應之胺磺酸 4-硝基苯酯合成標題化合物。但是，使用咪唑以取代吡啶。

LCMS m/z : 678 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.16分鐘(分析條件A)

【0187】 化合物A-23：

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-氟-2-〔(1-甲基環丙基)胺磺醯基胺基〕吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺
[化81]



以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物a8）及對應之胺磺酸 4-硝基苯酯合成標題化合物。但是，使用咪唑以取代吡啶，使用無水THF以取代無水DMF。

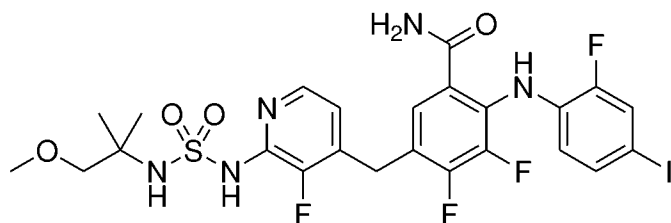
LCMS m/z : 650 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.25分鐘（分析條件A）

【0188】 化合物A-24：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-〔（1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基）胺磺醯基胺基〕吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺

[化82]



以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物a8）及對應之胺磺酸 4-硝基苯酯合成標題化合物。但是，使用咪唑以取代吡啶，使用無水THF以取代無水DMF。

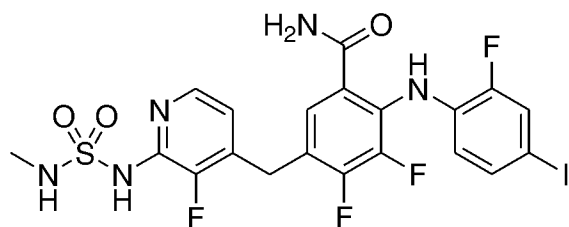
LCMS m/z : 682 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.27分鐘（分析條件A）

【0189】 化合物A-25：

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

[化83]



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

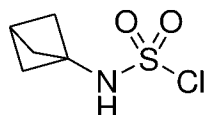
LCMS m/z: 610 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.15分鐘(分析條件A)

【0190】 化合物s2:

N-(1-雙環〔1.1.1〕戊基)胺磺醯氯

[化84]

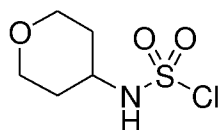


使磺醯氯(0.102mL, 1.25mmol)溶解於無水乙腈(1.5mL), 在0℃添加雙環〔1.1.1〕戊烷-1-胺鹽酸鹽(50.0mg, 0.418mmol), 在氮氣環境下, 在80℃攪拌16小時。將反應混合物進行減壓濃縮, 獲得標題化合物的粗生成物。

【0191】 化合物s3:

N-([口号]烷(oxane)-4-基)胺磺醯氯

[化85]



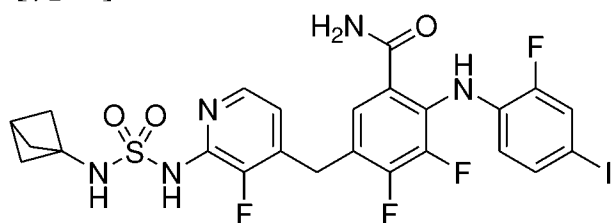
以與化合物s2的製造例同樣的條件, 由對應之胺合成標題化合物。但是, 亦

添加三乙胺。

【0192】 化合物A-28：

5-〔〔2-（1-雙環〔1.1.1〕戊基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕
甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺

[化86]



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

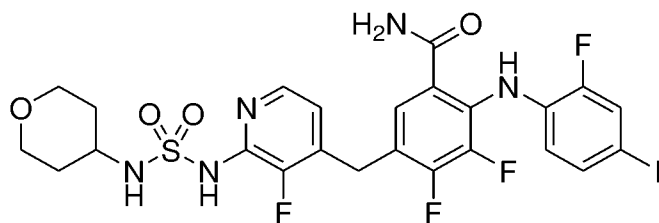
LCMS m/z：662 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.27分鐘（分析條件A）

【0193】 化合物A-29：

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

[化87]



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

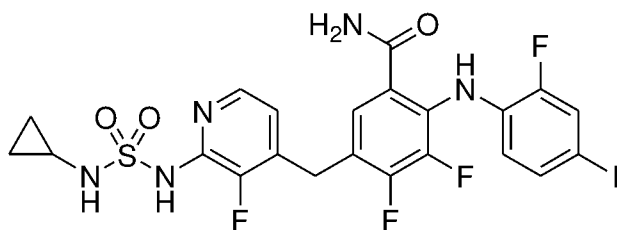
LCMS m/z：680 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.16分鐘（分析條件A）

【0194】 化合物A-30：

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

[化88]



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

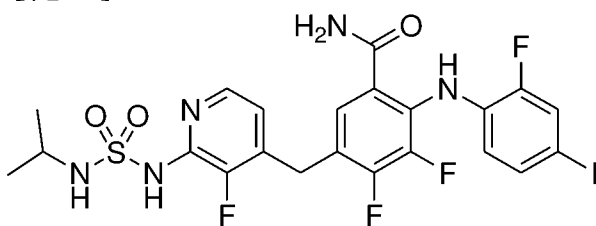
LCMS m/z：636 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.21分鐘（分析條件A）

【0195】 化合物A-31：

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

[化89]



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

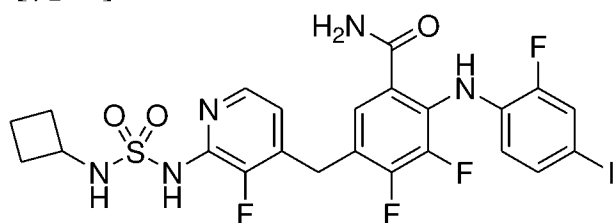
LCMS m/z：638 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.24分鐘（分析條件A）

【0196】 化合物A-32：

5-〔〔2-（環丁基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺

[化90]



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

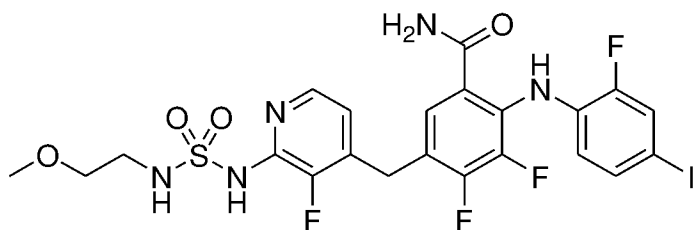
LCMS m/z：650 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.26分鐘（分析條件A）

【0197】 化合物A-33：

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

[化91]



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

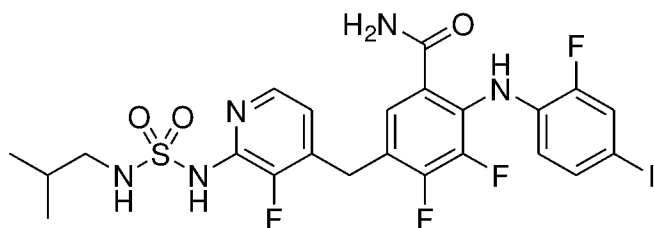
LCMS m/z：654 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.17分鐘（分析條件A）

【0198】 化合物A-34：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（2-甲基丙基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺

[化92]



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

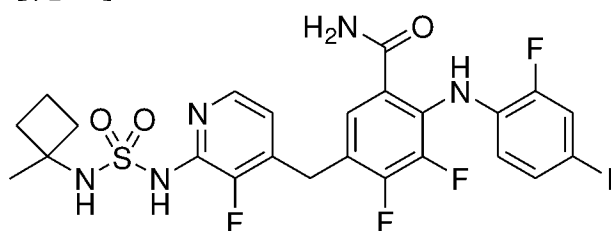
LCMS m/z：652〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：1.31分鐘（分析條件A）

【0199】 化合物A-35：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-〔（1-甲基環丁基）胺磺醯基胺基〕吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺

[化93]



以與化合物A-25的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物a8）及對應之胺磺醯氯合成標題化合物。但是，反應係在0℃進行。

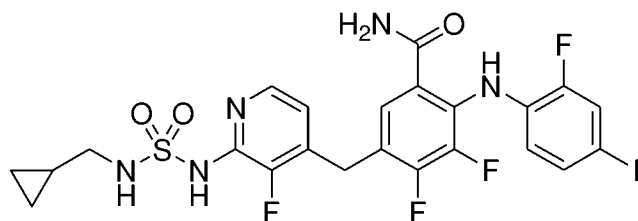
LCMS m/z：664〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：1.30分鐘（分析條件A）

【0200】 化合物A-36：

5-〔〔2-（環丙基甲基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺

[化94]



以與化合物A-25的製造例同樣的條件，5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物a8）及對應之胺磺醯氯合成標題化合物。但是，反應係在0°C進行。

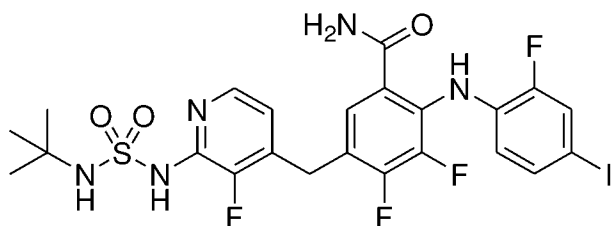
LCMS m/z：650 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.26分鐘（分析條件A）

【0201】 化合物A-37：

5-〔〔2-（tert-丁基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺

[化95]



以與化合物A-25的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物a8）及對應之胺磺醯氯合成標題化合物。但是，反應係在0°C進行。

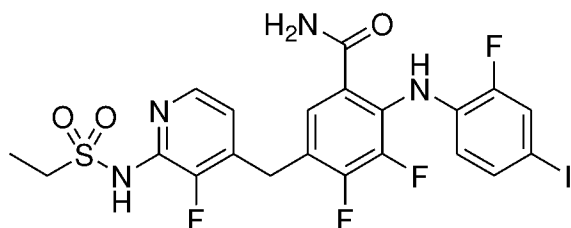
LCMS m/z：652 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.28分鐘（分析條件A）

【0202】 化合物A-38：

5-〔〔2-（乙基磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺

[化96]



以與化合物A-25的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物a8）及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，使用吡啶作為溶劑。

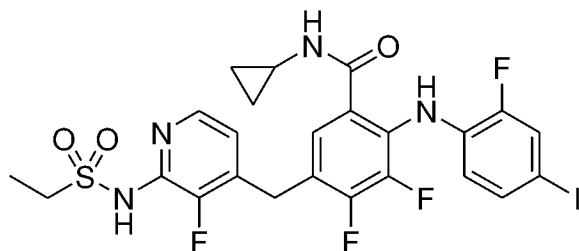
LCMS m/z：609 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.20分鐘（分析條件A）

【0203】 化合物A-39：

N-環丙基-5-〔〔2-（乙基磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺

[化97]



以與化合物A-25的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-N-環丙基-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物a10）及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，使用吡啶作為溶劑。

LCMS m/z：649 [M+H]⁺

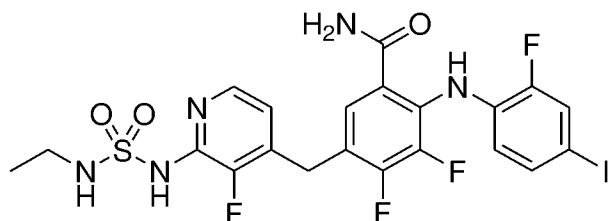
第 103 頁，共 256 頁(發明說明書)

HPLC保持時間：1.68分鐘（分析條件B）

【0204】 化合物A-40：

5-〔〔2-（乙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺

[化98]



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

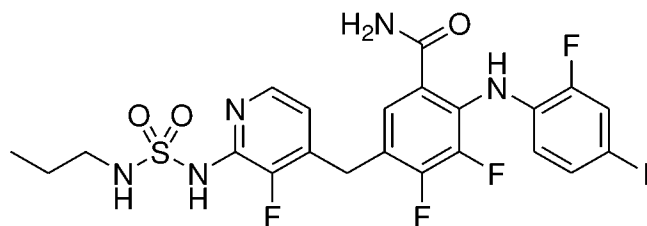
LCMS m/z：624 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.20分鐘（分析條件A）

【0205】 化合物A-41：

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

[化99]



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

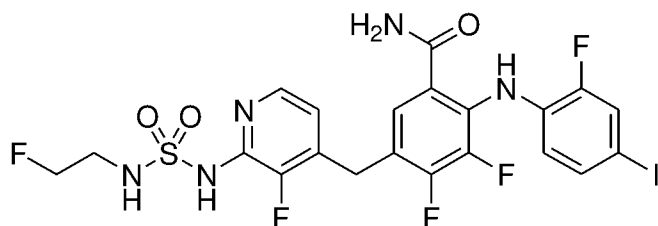
LCMS m/z：638 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.25分鐘（分析條件A）

【0206】 化合物A-42：

3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（2-氟乙基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕
甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺

[化100]



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

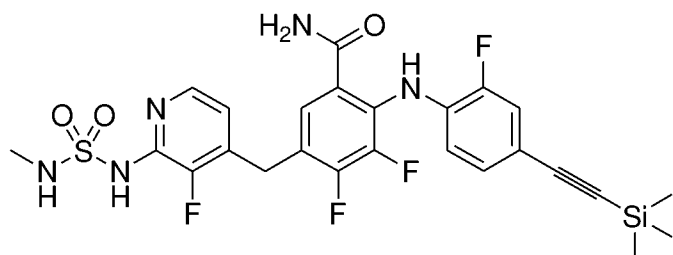
LCMS m/z：642 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.17分鐘（分析條件A）

【0207】 化合物a20：

3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕
-2-〔2-氟-4-（2-三甲基矽基乙炔基）苯胺基〕苯甲醯胺

[化101]



使3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺（化合物A-25，10.0mg，0.016mmol）溶解於無水THF（0.1mL），添加三乙胺（0.100mL，0.717mmol）、三甲基矽基乙炔（4.1 μL，0.033mmol）、〔1,1'-雙（二苯基膦基）二茂鐵〕二氯化鈣（II）

第 105 頁，共 256 頁(發明說明書)

2210-18670PF-TW

二氯甲烷加成物（1.2mg， $1.6\ \mu\text{mol}$ ）及碘化銅（I）（0.9mg， $5\ \mu\text{mol}$ ），在室溫攪拌24小時。將反應混合物以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為油狀物質之標題化合物（12.4mg）。

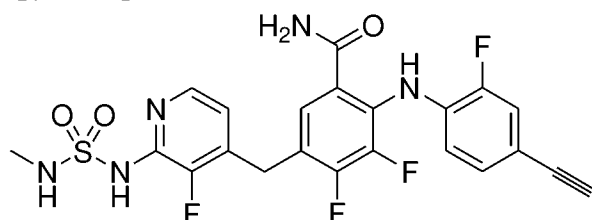
LCMS m/z ：580 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間：0.95分鐘（分析條件C）

【0208】 化合物A-26：

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

[化102]



使3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-2-〔2-氟-4-（2-三甲基矽基乙炔基）苯胺基〕苯甲醯胺（化合物a20，11.0mg，0.019mmol）溶解於MeOH（0.2mL），添加碳酸鉀（7.9mg，0.057mmol），在室溫攪拌1.5小時。將反應混合物以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為固體之標題化合物（5.0mg，52%）。

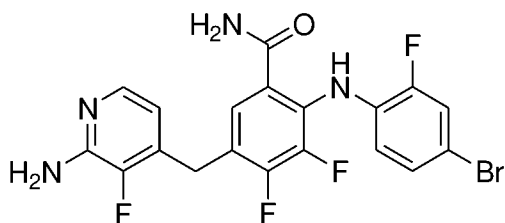
LCMS m/z ：508 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間：1.05分鐘（分析條件A）

【0209】 化合物a21：

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

[化103]



使5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物a8, 60.0mg, 0.116mmol)溶解於無水DMF (1.2mL), 添加溴化銅(I) (83.0mg, 0.581mmol), 在100°C攪拌24小時。將反應混合物以分取HPLC (TSK-gel ODS 80TS 5 μ m, 20×250mm column (TOSOH), 0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液)進行精製, 獲得為固體之標題化合物(35.6mg)。

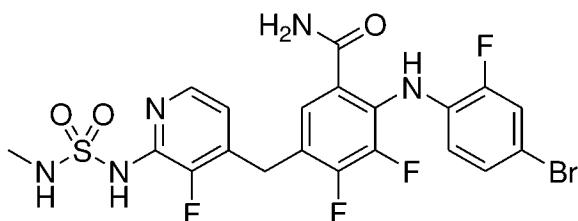
LCMS m/z: 469 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.61分鐘(分析條件C)

【0210】 化合物A-27:

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

[化104]



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

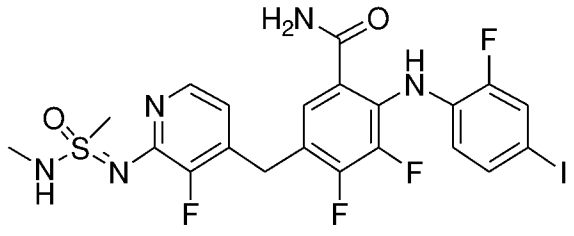
LCMS m/z: 562 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.13分鐘(分析條件A)

【0211】 化合物A-43:

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-〔〔甲基-（甲基胺基）-側氧基-λ 6-亞硫基（sulfanylidene）〕胺基〕吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺

[化105]



使5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物a8，102mg，0.198mmol）溶解於無水THF（2mL），在氮氣環境下，在0℃添加吡啶（0.160mL，1.98mmol）及甲基磺醯氯（0.100mL，0.717mmol）。在此溶液中，在0℃添加次亞氯酸tert-丁酯（44.6 μ L，0.395mmol），攪拌1分鐘後，再添加次亞氯酸tert-丁酯（44.6 μ L，0.395mmol）。添加2M甲基胺THF溶液（1.98mL，3.95mmol），進行攪拌後，將反應混合物以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為無色固體之標題化合物（45.9mg，38%）。

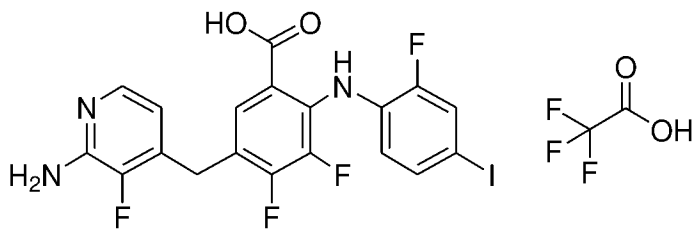
LCMS m/z：608〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：1.00分鐘（分析條件A）

【0212】 化合物a22：

5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸三氟乙酸鹽

[化106]



使5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯(化合物a6, 1.05g, 1.97mmol)溶解於THF(16.8mL)及水(8.4mL), 在0℃添加氫氧化鋰一水合物(415mg, 9.88mmol), 在室溫攪拌2小時。在反應混合物中添加三氟乙酸(305mL), 進行減壓濃縮。將所得之殘渣以水進行清洗, 獲得為無色固體之標題化合物(1.06g, 85%)。

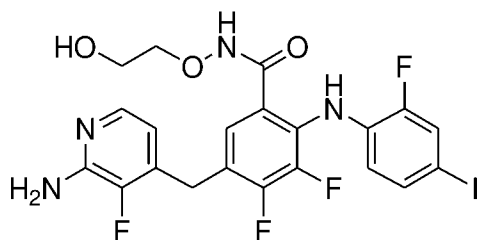
LCMS m/z: 518 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.68分鐘(分析條件C)

【0213】 化合物a23:

5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基乙氧基)苯甲醯胺

[化107]



以與化合物a12的製造例同樣的條件, 由5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸三氟乙酸鹽(化合物a22)及對應之胺合成標題化合物。

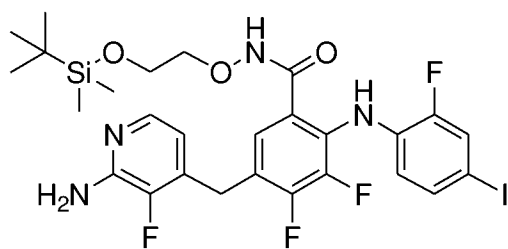
LCMS m/z: 577 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.58分鐘(分析條件C)

【0214】 化合物a24:

5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基〕-N-〔2-〔tert-丁基(二甲基)矽基〕氧基乙氧基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺

[化108]



使5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基乙氧基)苯甲醯胺(化合物a23, 320mg, 0.555mmol)溶解於無水DMF(3mL), 在0°C添加三乙胺(0.116mL, 0.833mmol)及tert-丁基二甲基氯矽烷(0.100mL, 0.717mmol), 在室溫攪拌16小時。之後, 進一步添加三乙胺(0.116mL, 0.833mmol)及tert-丁基二甲基氯矽烷(0.100mL, 0.717mmol), 攪拌7小時。將反應混合物以逆相管柱層析法(10mM乙酸銨水溶液/甲醇)進行精製, 獲得為黃色固體之標題化合物(302mg, 79%)。

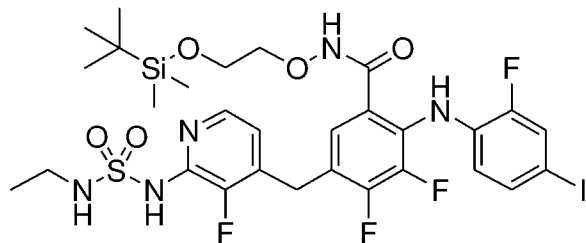
LCMS m/z: 691 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.98分鐘(分析條件C)

【0215】 化合物a25:

N-〔2-〔tert-丁基(二甲基)矽基〕氧基乙氧基〕-5-〔〔2-(乙基胺磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺

[化109]



以與化合物A-25的製造例同樣的條件, 由5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基〕-N-〔2-〔tert-丁基(二甲基)矽基〕氧基乙氧基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物a24)及對應之胺磺醯氯合

成標題化合物。

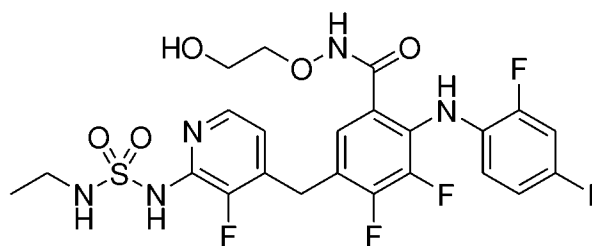
LCMS m/z : 798 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.11分鐘（分析條件C）

【0216】 化合物A-44：

5-〔〔2-（乙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-N-（2-羥基乙氧基）苯甲醯胺

[化110]



使N-〔2-〔tert-丁基（二甲基）矽基〕氧基乙氧基〕-5-〔〔2-（乙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物a25，18mg，0.023mmol）溶解於無水THF（0.2mL），在0℃添加1M四丁基氟化銨THF溶液（27 μ L，0.27mmol），攪拌2小時。將反應混合物以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為黃色固體之標題化合物（14mg，91%）。

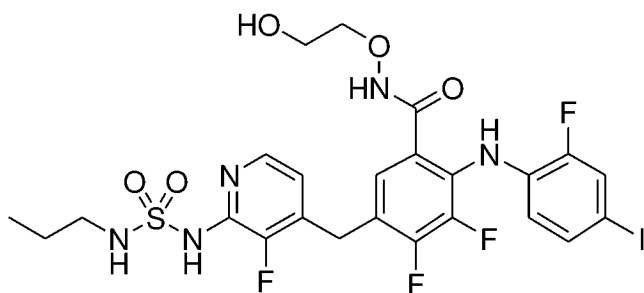
LCMS m/z : 684 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.79分鐘（分析條件C）

【0217】 化合物A-45：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（丙基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-N-（2-羥基乙氧基）苯甲醯胺

[化111]



以與化合物A-25的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-N-〔2-〔*tert*-丁基（二甲基）矽基〕氧基乙氧基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物a24）及對應之胺磺醯氯合成標題化合物。

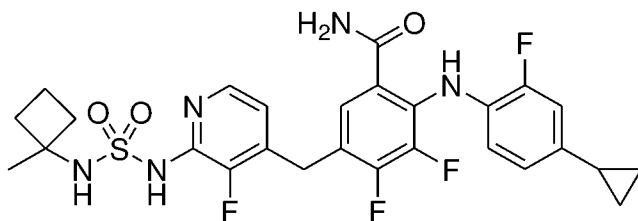
LCMS m/z : 698 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.83分鐘（分析條件C）

【0218】 化合物A-46：

2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-〔（1-甲基環丁基）胺磺醯基胺基〕吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺

[化112]



以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟苯甲醯胺（化合物a9）及對應之胺磺酸 4-硝基苯酯合成標題化合物。

LCMS m/z : 578 $[M+H]^+$

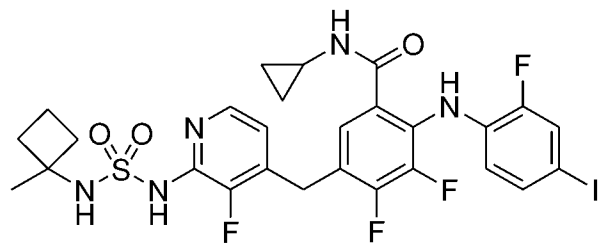
HPLC保持時間：0.89分鐘（分析條件C）

【0219】 化合物A-47：

N-環丙基-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2

—〔（1-甲基環丁基）胺磺醯基胺基〕吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺

[化113]



以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-N-環丙基-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（化合物a10）及對應之胺磺酸 4-硝基苯酯合成標題化合物。

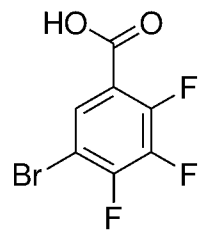
LCMS m/z：704〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：0.97分鐘（分析條件C）

【0220】 化合物a26：

5-溴-2,3,4-三氟苯甲酸

[化114]



將已裝入水（81mL）的反應容器冷卻至外溫0℃，添加濃硫酸（162mL）。接著，添加2,3,4-三氟苯甲酸（27.0g，153mmol）及硫酸鉀（401mg，2.30mmol），加溫至外溫55℃。耗費2.5小時，滴下由溴酸鈉（25.4g，169mmol）及水（108mL）所製備之水溶液，攪拌2.5小時。將反應混合物冷卻至0℃後，添加由亞硫酸鈉（24.3g，161mmol）及水（324mL）所製備之水溶液。濾取結晶，以水（162mL）進行清洗，進行通風乾燥，獲得為無色固體之標題化合物（27.9g，71%）。

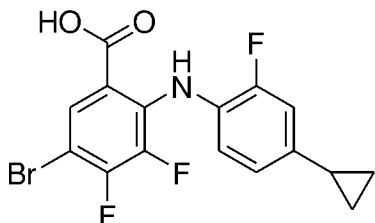
LCMS m/z：253〔M-H〕⁻

HPLC保持時間：0.66分鐘（分析條件C）

【0221】 化合物a27：

5-溴-2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲酸

[化115]



將已裝入1M鋰雙(三甲基矽基)醯胺THF溶液(206mL, 206mmol)之反應容器冷卻至外溫 -15°C ，滴下4-環丙基-2-氟苯胺(11.6g, 76.5mmol)的THF(30mL)溶液。再者，耗費30分鐘，滴下5-溴-2,3,4-三氟苯甲酸(化合物a26, 15.0g, 58.8mmol)的THF(120mL)溶液，攪拌30分鐘。在反應混合物中，添加5M鹽酸(118mL)，升溫至室溫，以乙酸異丙酯(75mL)進行萃取。將有機層依序以水(75mL)清洗2次、以15%氯化鈉水溶液(75mL)清洗1次，進行減壓濃縮。在所得之濃縮殘渣中，添加丙酮(120mL)，加熱溶解後，添加水(45mL)及種晶(150mg)，使結晶析出。在所得之漿液中，添加水(45mL)，濾取結晶。以丙酮/水(1/2)的混合液進行清洗，在減壓下以外溫 40°C 使其乾燥，獲得標題化合物(19.4g, 85%)。

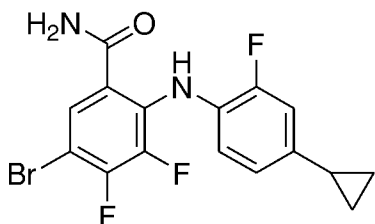
LCMS m/z : 386 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.62分鐘(分析條件C)

【0222】 化合物a28：

5-溴-2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲醯胺

[化116]



在已裝入5-溴-2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲酸(化合物a27, 13.0g, 33.7mmol)之反應容器中, 添加乙腈(104mL)、THF(26mL)及1,1'-羰基二咪唑(carbonyldiimidazole)(8.2g, 50.5mmol), 在室溫攪拌2小時。在反應混合物中, 添加28%氨水(13mL), 在室溫攪拌30分鐘後, 耗費1小時添加水(117mL)。濾取結晶, 以水進行清洗, 在減壓下以外溫40℃使其乾燥, 獲得標題化合物(12.0g, 93%)。

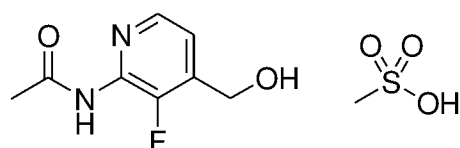
LCMS m/z: 385 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.52分鐘(分析條件C)

【0223】 化合物a30:

N-[3-氟-4-(羥基甲基)吡啶-2-基]乙醯胺甲磺酸鹽

[化117]



(1) N-[4-[[tert-丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-3-氟吡啶-2-基]乙醯胺的合成

在反應容器中, 添加tert-丁基-[(2-氯-3-氟吡啶-4-基)甲氧基]-二甲基矽烷(180g, 653mmol)、Xantphos(22.7g, 39.2mmol)、碳酸鉀(135g, 979mmol)、乙醯胺(77.1g, 1.31mol)及2-甲基-2-丁醇(540mL), 進行減壓脫氣, 以氮進行取代。添加參(二亞苺基丙酮)二鈹(0)(14.9g, 16.3mmol)及甲苯(540mL), 再進行減壓脫氣, 以氮進行取代。在氮氣環境下, 將混合物加溫至外溫120℃, 攪拌7小時。將外溫冷卻至室溫, 將反應混合物進行過濾, 以甲苯(450mL)進行清洗。在濾液中, 添加活性碳(9.00g, 749mmol), 在室溫攪拌1小時。將反應混合物進行過濾, 以甲苯(第1次為270mL, 第2次為180mL)清洗2次, 獲得為甲苯溶液型的N-[4-[[tert-丁基(二甲基)

矽基〕氧基甲基〕-3-氟吡啶-2-基〕乙醯胺的粗生成物。

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

HPLC保持時間: 0.81分鐘 (分析條件C)

【0224】 (2) 化合物a30的合成

在反應容器中，添加所得之N-〔4-〔〔*tert*-丁基(二甲基)矽基〕氧基甲基〕-3-氟吡啶-2-基〕乙醯胺的甲苯溶液、甲苯(175mL)及甲醇(195mL)，進行減壓脫氣，以氮進行取代。將甲磺酸(188g, 1.96mol)在外溫10℃進行滴下，在室溫攪拌2小時。將反應混合物冷卻至外溫0℃，攪拌3小時。濾取析出物，以已冷卻之甲苯(312mL)及甲醇(78mL)的混合液進行清洗。在反應容器中，添加所濾取之固體以及甲苯(1.1L)及乙醇(492mL)的混合液，在外溫0℃攪拌1小時。濾取固體，以甲苯(281mL)及乙醇(117mL)的混合液進行清洗，在減壓下以外溫40℃使其乾燥，獲得化合物a30(149g, 81%)。

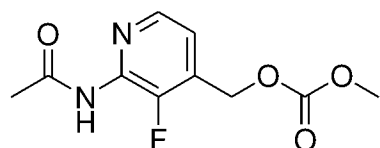
LCMS m/z : 185 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.30分鐘 (分析條件E)

【0225】 化合物a31:

(2-乙醯胺-3-氟吡啶-4-基) 甲基 甲基 碳酸酯

[化118]



在已裝入N-〔3-氟-4-(羥基甲基)吡啶-2-基〕乙醯胺甲磺酸鹽(化合物a30, 50.0g, 178mmol)及2-甲基四氫呋喃(750mL)之反應容器中，在室溫添加4-二甲基氨基吡啶(52.3g, 428mmol)。將外溫冷卻至0℃，添加氯甲酸甲酯(21.9g, 232mmol)，升溫至室溫，進行攪拌。濾取所析出之固體，將濾液在外溫40℃進行減壓濃縮。在濃縮殘渣中添加乙酸乙酯(300mL)，在室溫

使其溶解後，添加DIPEA（31.2mL，178mmol）、庚烷（150mL）及種晶。確認結晶的析出後，添加庚烷（1L）。將漿液冷卻至外溫0°C後，濾取結晶，以乙酸乙酯/庚烷（2/7）的混合液進行清洗。在減壓下以外溫40°C使其乾燥，獲得為無色固體之標題化合物（31.3g，72%）。

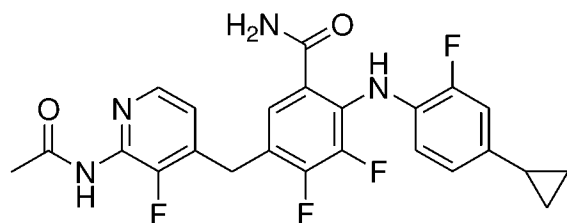
LCMS m/z：243 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.37分鐘（分析條件C）

【0226】 化合物a32：

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

[化119]



在反應容器中，添加5-溴-2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟苯甲醯胺（化合物a28，10.0g，26.0mmol）、雙聯頻哪醇硼酸酯（7.3g，28.6mmol）、乙酸鉀（7.6g，77.9mmol）及2-甲基四氫呋喃（150mL），進行減壓脫氣，以氮進行取代。添加（2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基）〔2-（2'-胺基-1,1'-聯苯基）〕鈣（II）甲磺酸鹽（440mg，0.52mmol），再進行減壓脫氣，以氮進行取代。在氮氣環境下，將混合物加溫至外溫80°C，攪拌6小時。將外溫冷卻至室溫，添加碳酸鉀（10.8g，77.9mmol），進行減壓脫氣，進行氮取代。添加（2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基）〔2-（2'-胺基-1,1'-聯苯基）〕鈣（II）甲磺酸鹽（1.1g，1.3mmol），再進行減壓脫氣，進行氮取代後，添加（2-乙醯胺-3-氟吡啶-4-基）甲基 甲基碳酸酯（化合物a31，12.6g，51.9mmol）的2-甲基四氫呋喃（150mL）溶液。

在氮氣環境下，將混合物加溫至外溫70°C，每20分鐘添加水(935 μ L, 51.9mmol)共3次後，攪拌20分鐘。再滴下水(7.0mL)，攪拌2小時，添加由N-乙醯基半胱胺酸(847mg, 5.2mmol)及水(150mL)所製備之溶液，攪拌1小時。冷卻至外溫40°C後，將水層排出。將有機層以15%氯化鈉水溶液(150mL)進行清洗，過濾不溶物，進行減壓濃縮。在所得之濃縮殘渣中，添加乙腈(500mL)，加熱至外溫100°C，使其溶解後，冷卻至室溫。濾取結晶，以乙腈(200mL)進行清洗，在減壓下以外溫40°C使其乾燥，獲得標題化合物(8.34g, 68%)。

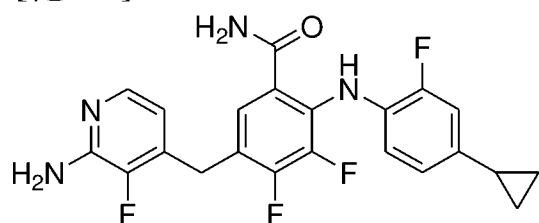
LCMS m/z : 471 [M-H]⁻

HPLC保持時間：0.74分鐘(分析條件C)

【0227】 化合物a9：

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

[化120]



製造例a9-2：

在已裝入5-〔(2-乙醯胺-3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟苯甲醯胺(化合物a32, 100mg, 0.21mmol)之反應容器中，添加甲醇(3mL)及5M鹽酸(0.42mL, 2.1mmol)，以外溫50°C攪拌6小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加2M氫氧化鈉水溶液(1.1mL, 2.1mmol)。在所得之漿液中添加水(0.5mL)，濾取結晶。以甲醇/水(3/2)的混合液進行清洗，在減壓下以外溫40°C使其乾燥，獲得為無色固體之化合物a9(77.7mg, 85%)。

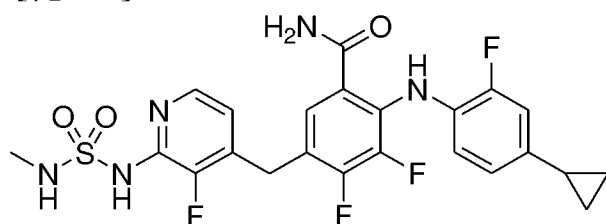
LCMS m/z : 431 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.61分鐘（分析條件C）

【0228】 化合物A-1：

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

[化121]



製造例A-1-2：

使5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（4-環丙基-2-氟
苯胺基）-3,4-二氟苯甲醯胺（化合物a9，100mg，0.232mmol）溶解於無水DMA
（1mL），添加吡啶（56.4 μ L，0.697mmol）。冷卻至0°C後，添加甲基胺磺醯
氯（30.2 μ L，0.349mmol），攪拌1小時。在反應混合物中添加乙腈（0.6mL）、
水（0.3mL）及種晶（1mg），升溫至室溫，添加水（0.7mL）及乙腈（0.4mL），
攪拌20小時。濾取析出物，以乙腈/水（1/1）的混合液進行清洗，獲得為無色固
體之化合物A-1（93.1mg，77%）。

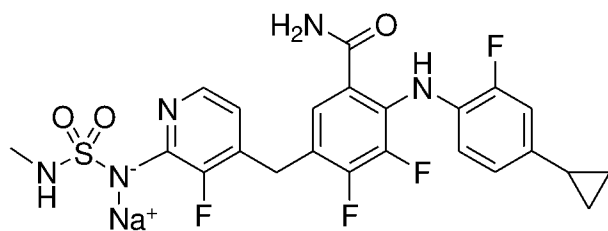
LCMS m/z : 524 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.13分鐘（分析條件A）

【0229】 化合物A-1的鈉鹽：

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

[化122]



(1) 樣本A-1a (FormI) 的製備

在2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺(化合物A-1, 3.03g)中, 添加丙酮(10.6mL)及DMSO(1.51mL), 在室溫使其溶解。在此溶液中, 添加20%鈉乙氧化物乙醇溶液(3.03mL)及化合物A-1的鈉鹽的種晶(後述的樣本A-1b), 在室溫攪拌1小時, 接著添加乙醇(15.1mL), 在室溫攪拌4小時。之後, 再添加乙醇(15.1mL), 在室溫攪拌4小時, 獲得為粉末狀結晶之化合物A-1的鈉鹽(2.74g)(樣本A-1a (FormI))。

【0230】 (2) 樣本A-1b的製備

在化合物A-1(53.6mg)中, 添加20%鈉乙氧化物乙醇溶液(0.054mL)及甲基異丁基酮(0.161mL), 在室溫攪拌30分鐘, 接著添加甲基異丁基酮(0.161mL), 在60°C攪拌4日。之後, 添加DMSO(0.054mL), 在60°C攪拌5小時, 獲得為粉末狀結晶之化合物A-1的鈉鹽(25.6mg)(樣本A-1b)。

【0231】 (3) 樣本A-1c的製備

在化合物A-1(1.02g)中, 添加DMSO(4.26mL)及2M氫氧化鈉水溶液(1.07mL)。將此溶液在-20°C冷凍乾燥4日, 接著在室溫減壓乾燥3日。在所得之固體中添加1-戊醇(10.0mL), 在80°C攪拌10分鐘。之後, 在室溫攪拌6小時, 獲得為粉末狀結晶之化合物A-1的鈉鹽(0.966g)(樣本A-1c)。

【0232】 (4) 粉末X射線繞射測定

將樣本A-1a (FormI)、樣本A-1b及樣本A-1c以下述條件供至粉末X射線繞射測定。

測定裝置：SmartLab、D/Tex Ultra detector（Rigaku公司製）

對陰極：Cu

管電壓：45kV

管電流：200mA

採樣寬：0.02°

【0233】 將粉末X射線繞射測定的結果揭示於圖1～圖3。圖1顯示樣本A－1a（FormI）的粉末X射線繞射圖案。圖2顯示樣本A－1b的粉末X射線繞射圖案。圖3顯示樣本A－1c的粉末X射線繞射圖案。在圖1～圖3中，橫軸（X軸）表示繞射角 2θ （°），縱軸（Y軸）表示繞射強度。

【0234】 （5）離子層析法

針對樣本A－1a（FormI），藉由離子層析法測定結晶中的鈉離子的比例，結果鈉離子相對於化合物A－1之莫耳比為0.99。由此確認到，樣本A－1a為1鈉鹽。離子層析法係以下述條件進行。

測定裝置：Dionex ICS－1600，AS－AP（Thermo Fisher Scientific公司製）

管柱：Dionex IonPac CG16（5×50mm）/CS16（5×250mm）（Thermo Fisher Scientific公司製）

溶離液：30mmol/L 甲磺酸溶液

抑制器：Dionex CERS－500 4mm，88mA（Thermo Fisher Scientific公司製）

管柱溫度：40℃

溶離液流量：1.00mL/分鐘

樣本注入量：10 μ L

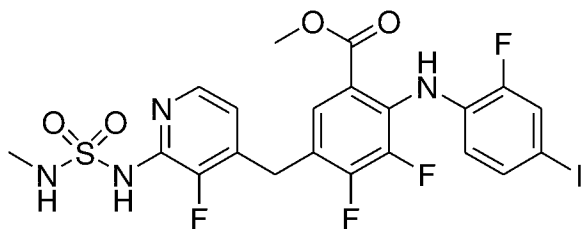
檢測器：導電度檢測器

樣本處理：使樣本A－1a在20mmol/L 甲磺酸溶液中以0.5mg/mL的濃度懸浮，振動攪拌17小時，萃取鈉離子，測定上清液。

【0235】 化合物b1：

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

[化123]



以與化合物A-25的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸甲酯（化合物a6）合成標題化合物。但是，使用無水NMP以取代無水DMA。

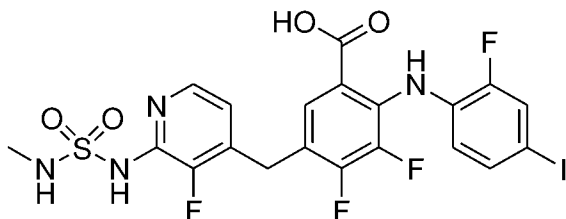
LCMS m/z：436〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：1.00分鐘（分析條件D）

【0236】 化合物b2：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲酸

[化124]



將3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲酸甲酯（化合物b1，158mg，0.253mmol）的THF（4.8mL）及水（2.4mL）混合溶液冷卻至0℃，添加氫氧化鋰一水合物（60.6mg，2.53mmol），在室溫攪拌2小時。在反應混合物中添加2M鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水進行清洗，並以無水硫酸鈉使其乾

燥。將乾燥劑濾除後，進行減壓濃縮，獲得為泡狀物質之標題化合物（161mg）。

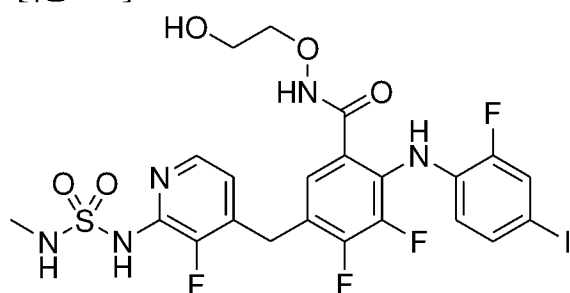
LCMS m/z : 611 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.67分鐘（分析條件D）

【0237】 化合物B-1：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-N-（2-羥基乙氧基）苯甲醯胺

[化125]



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

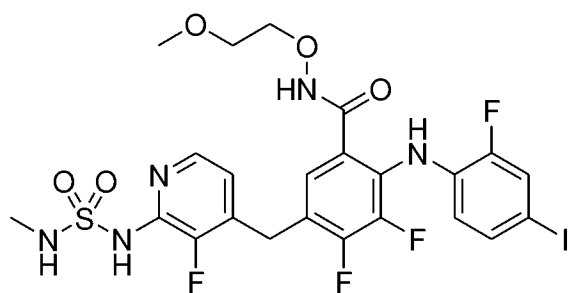
LCMS m/z : 670 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.07分鐘（分析條件A）

【0238】 化合物B-2：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-N-（2-甲氧基乙氧基）苯甲醯胺

[化126]



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

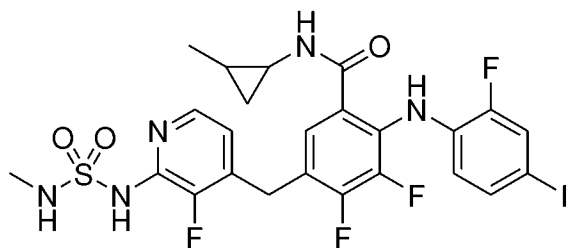
LCMS m/z : 684 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.56分鐘(分析條件B)

【0239】 化合物B-3：

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

[化127]



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

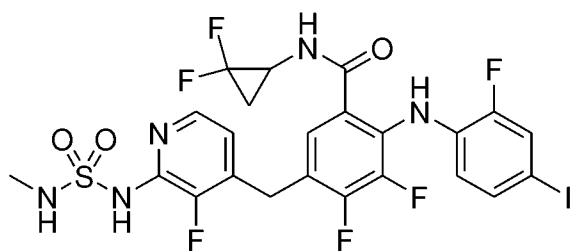
LCMS m/z : 664 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.70分及1.72分鐘(分析條件B)

【0240】 化合物B-6：

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

[化128]



以與化合物a12的製造例同樣的條件，由3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲酸（化合物b2）及對應之胺合成標題化合物。

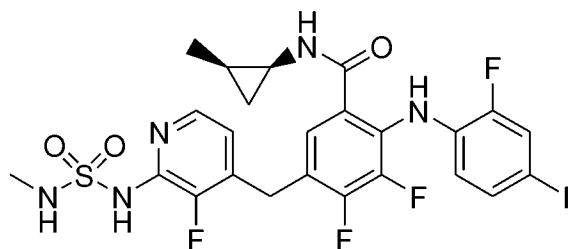
LCMS m/z : 686 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.69分鐘（分析條件B）

【0241】 化合物B-4：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-N-〔（1S, 2R）-（+/-）-2-甲基環丙基〕苯甲醯胺（消旋物）

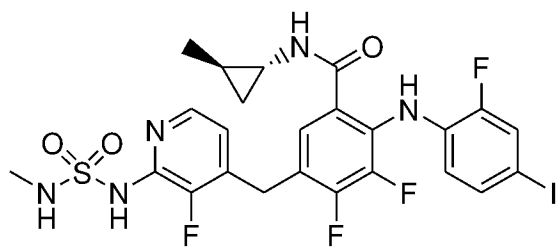
[化129]



化合物B-5：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-N-〔（1R, 2R）-（+/-）-2-甲基環丙基〕苯甲醯胺（消旋物）

[化130]



將3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-N-(2-甲基環丙基)苯甲醯胺(4異構物混合物, 化合物B-3, 57mg)以分取HPLC(YMC Triart C18 plus 5 μ m, 4.6x 150mm column, 0.1%TFA水溶液/0.1%TFA乙腈溶液)進行精製, 獲得分別為固體之化合物B-4(14.7mg)及化合物B-5(41mg)。

化合物B-4

LCMS m/z: 664 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.70分鐘(分析條件B)

化合物B-5

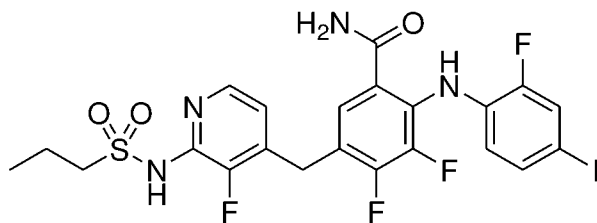
LCMS m/z: 664 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.72分鐘(分析條件B)

【0242】 化合物B-8:

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

[化131]



以與化合物A-25、化合物b2及化合物a8的製造例同樣的條件, 由5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯(化合物a6)及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是, 分別使用三

乙胺及無水DCM以取代化合物A-25的製造例所使用之吡啶及無水DMA。

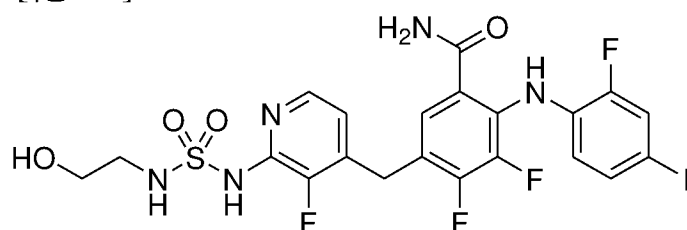
LCMS m/z : 623 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.63分鐘（分析條件B）

【0243】 化合物B-9：

3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（2-羥乙基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕
甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺

[化132]



以與化合物A-25、化合物b2及化合物a8的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）
苯甲酸甲酯（化合物a6）及對應之胺磺醯氯合成標題化合物。但是，分別使用
三乙胺及無水DCM以取代化合物A-25的製造例所使用之吡啶及無水DMA。

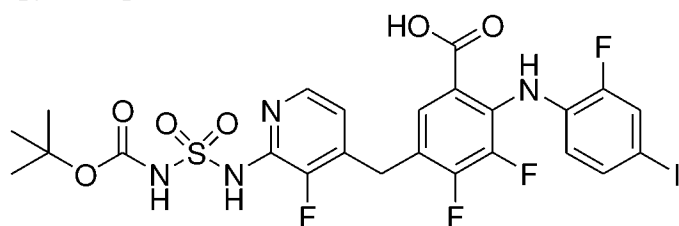
LCMS m/z : 640 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.06分鐘（分析條件A）

【0244】 化合物b8：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-〔（2-甲基
丙烷-2-基）氧基羰基胺磺醯基胺基〕吡啶-4-基〕甲基〕苯甲酸

[化133]



以與化合物A-25及化合物b2的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3

—氟吡啶—4—基〕甲基〕—3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基)苯甲酸甲酯(化合物a6)及對應之胺磺醯氯合成標題化合物。但是，使用無水NMP以取代化合物A-25的製造例所使用之無水DMA。

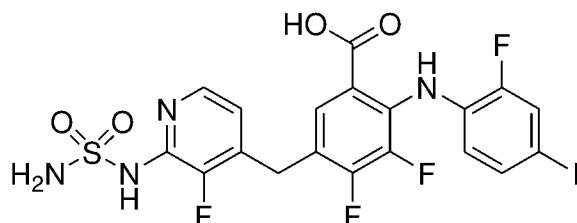
LCMS m/z : 697 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.71分鐘(分析條件D)

【0245】 化合物b9：

3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基)—5—〔〔3—氟—2—(胺磺醯基胺基)吡啶—4—基〕甲基〕苯甲酸

[化134]



在3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基)—5—〔〔3—氟—2—〔(2—甲基丙烷—2—基)氧基羰基胺磺醯基胺基〕吡啶—4—基〕甲基〕苯甲酸(化合物b8, 131mg, 0.188mmol)的2,2,2—三氟乙醇溶液(2.6mL)中，添加氯三甲基矽烷(71.5μL, 0.564mmol)，在室溫攪拌1.5小時。將反應混合物以逆相管柱層析法(0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液)進行精製，獲得為泡狀物質之標題化合物(75.0mg, 67%)。

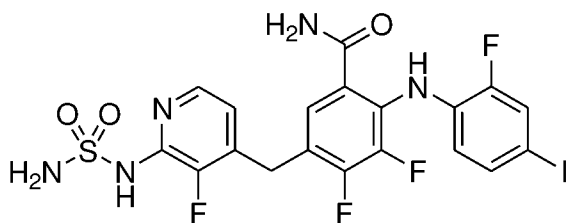
LCMS m/z : 597 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.60分鐘(分析條件D)

【0246】 化合物B-10：

3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基)—5—〔〔3—氟—2—(胺磺醯基胺基)吡啶—4—基〕甲基〕苯甲醯胺

[化135]



以與化合物a12的製造例同樣的條件，由3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲酸(化合物b9)及對應之胺合成標題化合物。

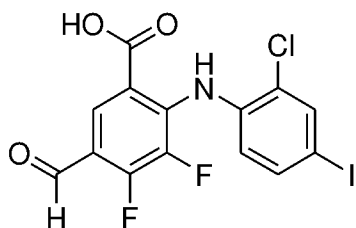
LCMS m/z : 596 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.11分鐘(分析條件A)

【0247】 化合物b10:

2-(2-氯-4-碘苯胺基)-3,4-二氟-5-甲醯基苯甲酸

[化136]



將2M LDA THF溶液(6.53mL, 13.1mmol)冷卻至 -78°C ，在氮氣環境下，緩慢添加2,3,4-三氟苯甲酸(1.00g, 5.68mmol)的THF溶液(6mL)。在 -78°C 攪拌50分鐘後，緩慢添加DMF(0.484mL, 6.25mmol)，在 -10°C 攪拌2小時。在另一燒瓶中，將2-氯-4-碘苯胺(1.44g, 5.68mmol)的THF溶液(15mL)冷卻至 -78°C ，滴下1M 鋰雙(三甲基矽基)醯胺THF溶液(13.6mL, 13.6mmol)，攪拌30分鐘。攪拌後，添加先前的反應混合物，在室溫攪拌20小時。在反應混合物中，添加水及2M鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。以無水硫酸鎂使有機層乾燥，將乾燥劑濾除後，進行減壓濃縮，獲得標題化合物的粗生成物(1.2g)。

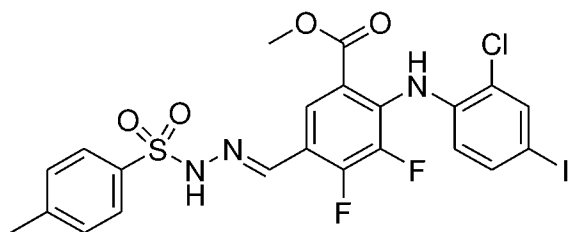
LCMS m/z : 438 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.91分鐘(分析條件G)

【0248】 化合物b12：

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

[化137]



以與化合物a1及化合物a2的製造例同樣的條件，由2-（2-氯-4-碘苯胺基）-3,4-二氟-5-甲醯基苯甲酸（化合物b10）合成標題化合物。

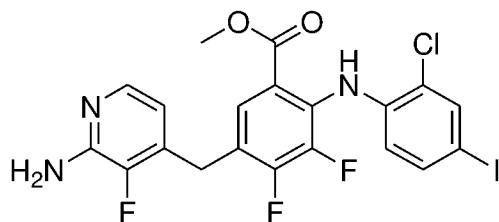
LCMS m/z：620 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.09分鐘（分析條件G）

【0249】 化合物b14：

5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（2-氯-4-碘苯胺基）-3,4-二氟苯甲酸甲酯

[化138]



以與化合物a5及化合物a6的製造例同樣的條件，由2-（2-氯-4-碘苯胺基）-3,4-二氟-5-〔（E）-〔（4-甲基苯基）磺醯基亞肼基〕甲基〕苯甲酸甲酯（化合物b12）合成標題化合物。但是，使用DIPEA以取代化合物a5的製造例所使用之碳酸鉀。

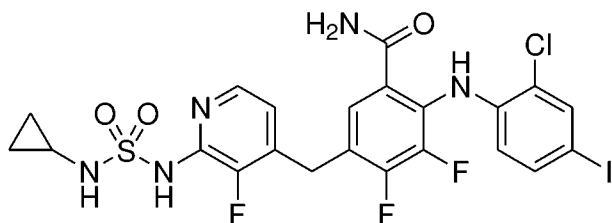
LCMS m/z：548 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.89分鐘（分析條件C）

【0250】 化合物B-11：

2-（2-氯-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-（環丙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟苯甲醯胺

[化139]



以與化合物A-1、化合物b2及化合物a8的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（2-氯-4-碘苯胺基）-3,4-二氟苯甲酸甲酯（化合物b14）及對應之胺磺酸 4-硝基苯酯合成標題化合物。

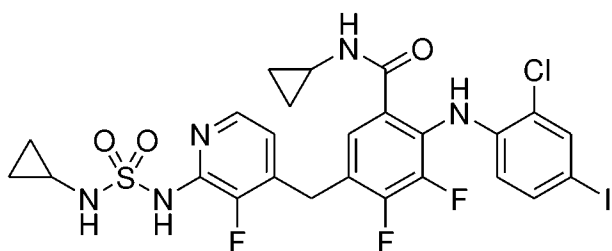
LCMS m/z：652〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：1.67分鐘（分析條件B）

【0251】 化合物B-12：

2-（2-氯-4-碘苯胺基）-N-環丙基-5-〔〔2-（環丙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟苯甲醯胺

[化140]



以與化合物A-1、化合物b2及化合物a8的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（2-氯-4-碘苯胺基）-3,4-二氟苯甲酸甲酯（化合物b14）及對應之胺磺酸 4-硝基苯酯合成標題化合物。但是，使用對應之胺以取代化合物a8的製造例所使用之7M氨MeOH溶液。

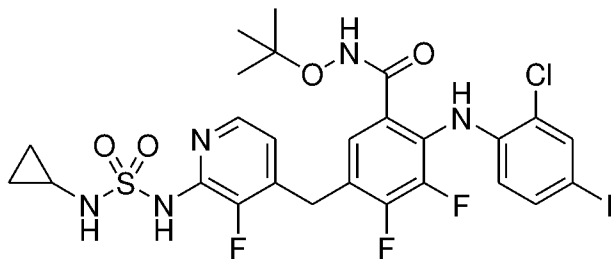
LCMS m/z：692〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：1.78分鐘（分析條件B）

【0252】 化合物B-13：

2-（2-氯-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-（環丙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-N-〔（2-甲基丙烷-2-基）氧基〕苯甲醯胺

[化141]



以與化合物A-1、化合物b2及化合物a8的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（2-氯-4-碘苯胺基）-3,4-二氟苯甲酸甲酯（化合物b14）及對應之胺磺酸4-硝基苯酯合成標題化合物。但是，使用對應之胺以取代化合物a8的製造例所使用之7M氨MeOH溶液。

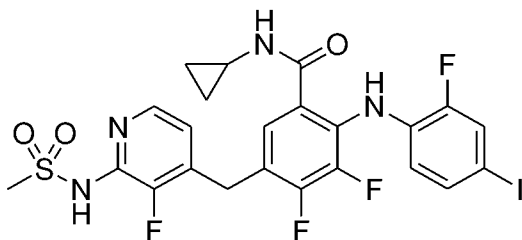
LCMS m/z：724 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.81分鐘（分析條件B）

【0253】 化合物B-14：

N-環丙基-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲烷磺醯胺）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺

[化142]



以與化合物A-25、化合物b2及化合物a12的製造例同樣的條件，由5-〔（2

—胺基—3—氟吡啶—4—基) 甲基]—3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基) 苯甲酸甲酯(化合物a6)及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是,分別使用三乙胺及無水DCM以取代化合物A-25的製造例所使用之吡啶及無水DMA,使用1M氫氧化鈉水溶液以取代化合物b2的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物,使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert—丁氧基胺鹽酸鹽。

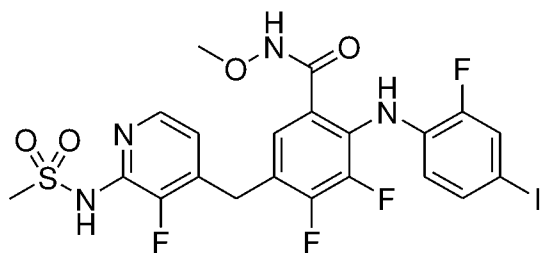
LCMS m/z : 635 [M+H] ⁺

HPLC保持時間: 0.87分鐘(分析條件C)

【0254】 化合物B-15:

3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基)—5—[[3—氟—2—(甲烷磺醯胺) 吡啶—4—基] 甲基]—N—甲氧基苯甲醯胺

[化143]



以與化合物A-25、化合物b2及化合物a12的製造例同樣的條件,由5—[(2—胺基—3—氟吡啶—4—基) 甲基]—3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基) 苯甲酸甲酯(化合物a6)及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是,分別使用三乙胺及無水DCM以取代化合物A-25的製造例所使用之吡啶及無水DMA,使用1M氫氧化鈉水溶液以取代化合物b2的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物,使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert—丁氧基胺鹽酸鹽。

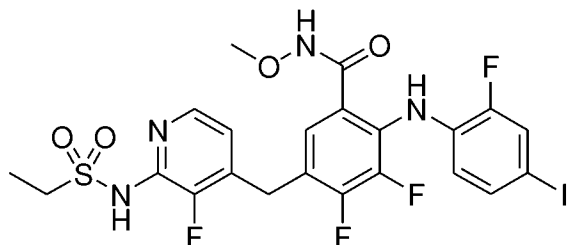
LCMS m/z : 625 [M+H] ⁺

HPLC保持時間: 0.80分鐘(分析條件C)

【0255】 化合物B-16:

5-〔〔2-(乙基磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-甲氧基苯甲醯胺

[化144]



以與化合物A-25、化合物b2及化合物a12的製造例同樣的條件，由5-〔〔2-胺基-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯（化合物a6）及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，分別使用三乙胺及無水DCM以取代化合物A-25的製造例所使用之吡啶及無水DMA，使用1M氫氧化鈉水溶液以取代化合物b2的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物，使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert-丁氧基胺鹽酸鹽。

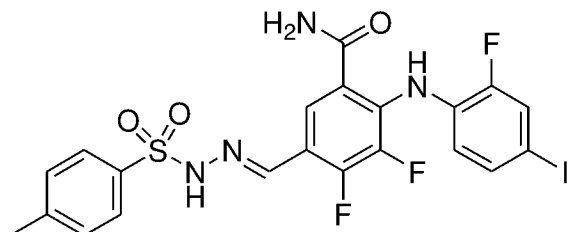
LCMS m/z : 639 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.83分鐘（分析條件C）

【0256】 化合物c1：

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

[化145]



在3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-5-甲醯基苯甲酸(5.00g, 11.9mmol)的無水DMF溶液(59mL)中，添加4-甲基苯磺醯基醯肼(2.21g, 11.9mmol)，在室溫攪拌30分鐘。接著，添加HOObt(1.94g, 11.9mmol)及EDC

第 134 頁，共 256 頁(發明說明書)

2210-18670PF-TW

• HCl (2.28g, 11.9mmol), 在室溫攪拌1.5小時。在反應混合物中, 添加7M 氨 MeOH 溶液 (3.39mL, 23.8mmol), 在室溫攪拌30分鐘後, 將固體濾除, 以DMF (30mL) 進行清洗。在濾液中, 添加乙腈 (90mL) 及0.1M 鹽酸 (90mL), 將所得之固體以乙腈/水的混合液進行清洗, 獲得為無色固體之標題化合物 (6.27g, 90%)。

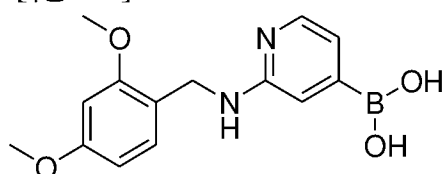
LCMS m/z : 589 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.90分鐘 (分析條件C)

【0257】 化合物c2 :

[2- [(2,4-二甲氧基苯基) 甲基胺基] 吡啶-4-基] 硼酸

[化146]



以與化合物a3及化合物a4的製造例同樣的條件, 由4-溴-2-氟吡啶合成標題化合物。

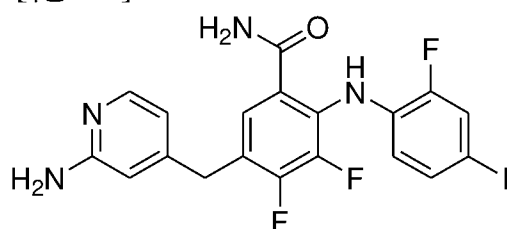
LCMS m/z : 289 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.38分鐘 (分析條件C)

【0258】 化合物c4 :

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

[化147]



以與化合物a5及化合物a6的製造例同樣的條件, 由3,4-二氟-2- (2-氟

第 135 頁, 共 256 頁(發明說明書)

—4—碘苯胺基)—5—〔(E)—〔(4—甲基苯基)磺醯基亞胼基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物c1)合成標題化合物。但是，使用〔2—〔(2,4—二甲氧基苯基)甲基胺基〕吡啶—4—基〕硼酸(化合物c2)以取代化合物a5的製造例所使用之〔2—〔(2,4—二甲氧基苯基)甲基胺基〕—3—氟吡啶—4—基〕硼酸(化合物a4)。

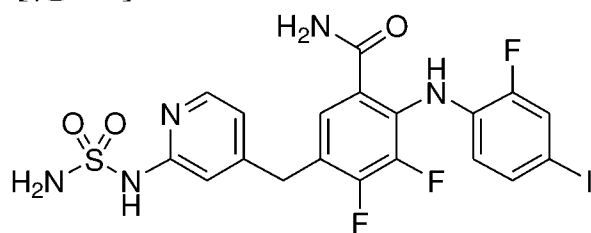
LCMS m/z : 649 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.71分鐘(分析條件C)

【0259】 化合物C-1：

3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基)—5—〔〔2—(胺磺醯基胺基)吡啶—4—基〕甲基〕苯甲醯胺

[化148]



以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5—〔(2—胺基吡啶—4—基)甲基〕—3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物c4)及對應之胺磺醯氯合成標題化合物。

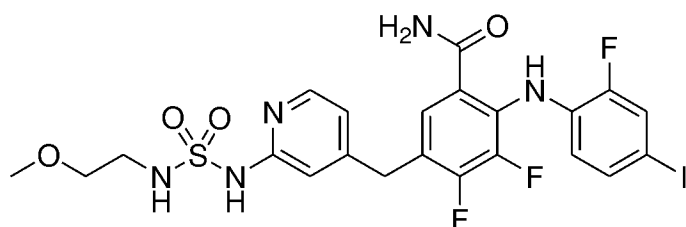
LCMS m/z : 578 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.42分鐘(分析條件B)

【0260】 化合物C-2：

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

[化149]



以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔(2-胺基吡啶-4-基)甲基〕-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物c4)及對應之胺磺醯氯合成標題化合物。但是，使用咪唑以取代吡啶。

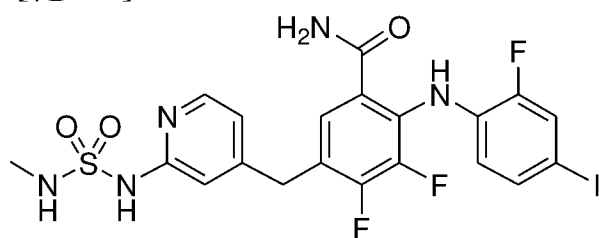
LCMS m/z : 636 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.10分鐘(分析條件A)

【0261】 化合物C-3：

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

[化150]



以與化合物A-25的製造例同樣的條件，由5-〔(2-胺基吡啶-4-基)甲基〕-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物c4)及對應之胺磺醯氯合成標題化合物。

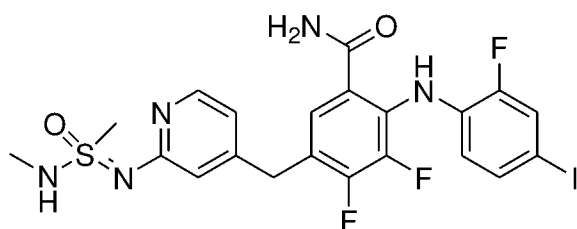
LCMS m/z : 592 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.08分鐘(分析條件A)

【0262】 化合物C-4：

3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-〔〔甲基-(甲基胺基)-側氧基-λ6-亞硫基〕胺基〕吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺

[化151]



以與化合物A-43的製造例同樣的條件，由5-〔(2-胺基吡啶-4-基)甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(化合物c4)及對應之胺磺醯氯合成標題化合物。

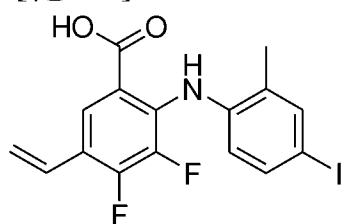
LCMS m/z : 590 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.92分鐘(分析條件A)

【0263】 化合物c5：

5-乙烯基-3,4-二氟-2-(4-碘-2-甲基苯胺基)苯甲酸

[化152]



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

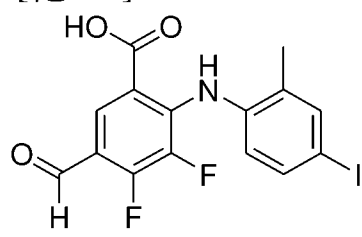
LCMS m/z : 416 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.99分鐘(分析條件E)

【0264】 化合物c6：

3,4-二氟-5-甲醯基-2-(4-碘-2-甲基苯胺基)苯甲酸

[化153]



在5-乙炔基-3,4-二氟-2-(4-碘-2-甲基苯胺基)苯甲酸（化合物c5，626mg，1.51mmol）的無水THF溶液（6.3mL）中，添加1M碳酸氫鈉水溶液（3.02mL，3.02mmol）、過碘酸鈉（1.29g，6.03mmol）及氧化鐵（VIII），微膠囊化（38.3mg，0.015mmol），在室溫攪拌6小時。在反應混合物中添加乙酸乙酯，以1M鹽酸及0.2M硫代硫酸鈉水溶液進行清洗。以無水硫酸鈉使有機層乾燥，將乾燥劑濾除後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以乙酸乙酯/己烷（1/25、42mL）進行懸浮清洗，濾取固體。將所得之固體以己烷進行清洗，獲得為無色固體之標題化合物（558mg，89%）。

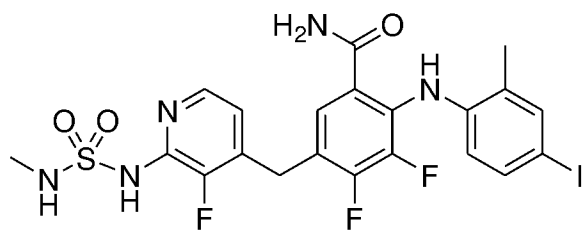
LCMS m/z：418 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.86分鐘（分析條件C）

【0265】 化合物C-5：

3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-2-(4-碘-2-甲基苯胺基)苯甲醯胺

[化154]



以與化合物c1、化合物a5、化合物a6及化合物A-1的製造例同樣的條件，由3,4-二氟-5-甲醯基-2-(4-碘-2-甲基苯胺基)苯甲酸（化合物c6）

合成標題化合物。

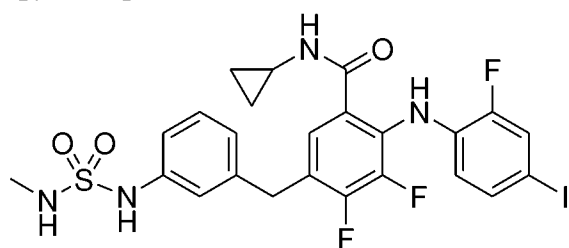
LCMS m/z : 606 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.20分鐘（分析條件A）

【0266】 化合物C-6：

N-環丙基-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-（甲基
胺磺醯基胺基）苯基〕甲基〕苯甲醯胺

[化155]



以與化合物a2、化合物a10、化合物a5及化合物A-1的製造例同樣的條件，
由3,4-二氟-2-（（2-氟-4-碘苯基）胺基）-5-甲醯基苯甲酸合成標題
化合物。

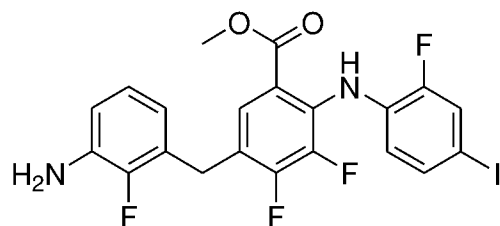
LCMS m/z : 631 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.70分鐘（分析條件B）

【0267】 化合物d1：

5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯
胺基）苯甲酸甲酯

[化156]



以與化合物a5的製造例同樣的條件，由3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺
基）-5-〔（E）-〔（4-甲基苯基）磺醯基亞肼基〕甲基〕苯甲酸甲酯（化

合物a2) 合成標題化合物。但是，使用(3-胺基-2-氟苯基)硼酸鹽酸鹽以取代〔2-〔(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基〕-3-氟吡啶-4-基〕硼酸(化合物a4)。

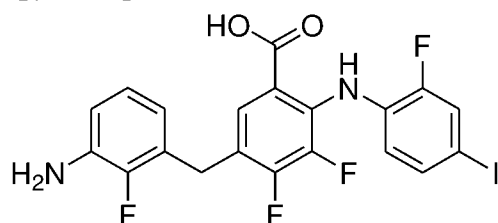
LCMS m/z : 531 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.96分鐘(分析條件D)

【0268】 化合物d2：

5-〔(3-胺基-2-氟苯基)甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸

[化157]



以與化合物a7的製造例同樣的條件，由5-〔(3-胺基-2-氟苯基)甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯(化合物d1)合成標題化合物。

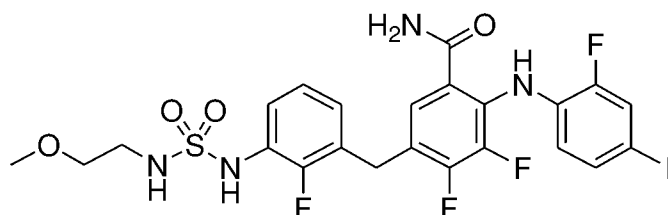
LCMS m/z : 517 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.95分鐘(分析條件C)

【0269】 化合物D-1：

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-氟-3-(2-甲氧基乙基胺磺醯基胺基)苯基〕甲基〕苯甲醯胺

[化158]



以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔(3-胺基-2-氟苯基)甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸(化合物d2)合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

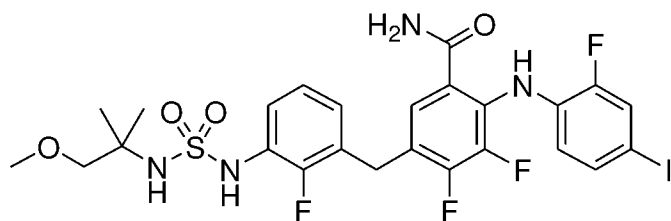
LCMS m/z : 653 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.24分鐘(分析條件A)

【0270】 化合物D-2:

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-氟-3-〔(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)胺磺醯基胺基〕苯基〕甲基〕苯甲醯胺

[化159]



以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔(3-胺基-2-氟苯基)甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸(化合物d2)合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

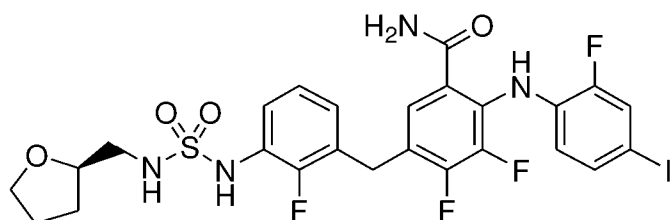
LCMS m/z : 681 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.35分鐘(分析條件A)

【0271】 化合物D-3:

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-氟-3-〔〔(2R)-1-氧戊環-2-基〕甲基胺磺醯基胺基〕苯基〕甲基〕苯甲醯胺

[化160]



以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸（化合物d2）合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

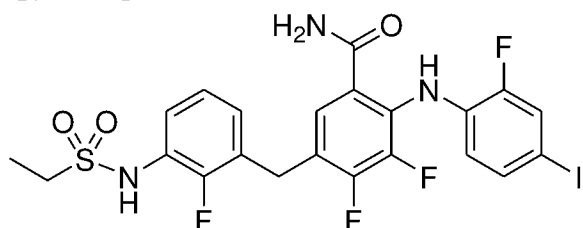
LCMS m/z : 679 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.27分鐘（分析條件A）

【0272】 化合物D-4：

5-〔〔3-（乙基磺醯基胺基）-2-氟苯基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺

[化161]



以與化合物a8及化合物A-25的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸（化合物d2）合成標題化合物。但是，使用對應之磺醯氯以取代化合物A-25的製造例所使用之甲基胺磺醯氯。又，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

LCMS m/z : 608 [M+H] ⁺

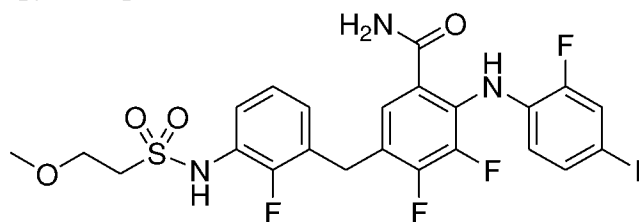
HPLC保持時間：1.26分鐘（分析條件A）

【0273】 化合物D-5：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-（2-甲氧基

乙基磺醯基胺基) 苯基] 甲基] 苯甲醯胺

[化162]



化合物a8及以與化合物A-25的製造例同樣的條件，由5-〔(3-胺基-2-氟苯基) 甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基) 苯甲酸(化合物d2) 合成標題化合物。但是，使用磺醯氯以取代化合物A-25的製造例所使用之甲基胺磺醯氯。又，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

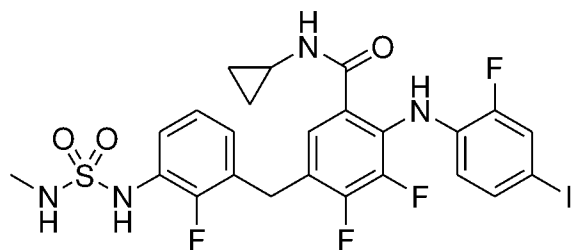
LCMS m/z : 638 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.67分鐘(分析條件B)

【0274】 化合物D-6：

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

[化163]



以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔(3-胺基-2-氟苯基) 甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基) 苯甲酸(化合物d2) 及對應之胺合成標題化合物。

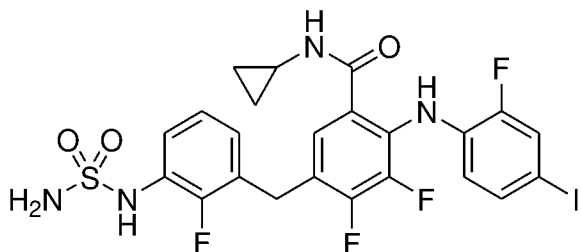
LCMS m/z : 649 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.71分鐘(分析條件B)

【0275】 化合物D-7：

N-環丙基-3,4-二氟-2-〔(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-氟-3-〔(胺磺醯基胺基)苯基〕甲基〕苯甲醯胺

[化164]



以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔(3-胺基-2-氟苯基)甲基〕-3,4-二氟-2-〔(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸(化合物d2)及對應之胺合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸4-硝基苯酯。

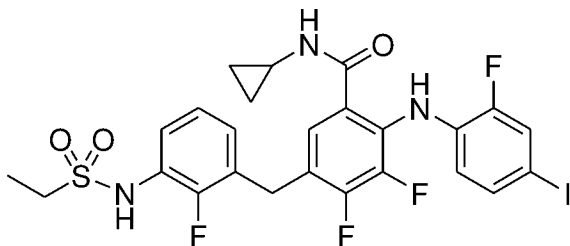
LCMS m/z : 635 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.65分鐘(分析條件B)

【0276】 化合物D-8：

N-環丙基-5-〔〔3-〔(乙基磺醯基胺基)-2-氟苯基〕甲基〕-3,4-二氟-2-〔(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺

[化165]



以與化合物a8及化合物A-25的製造例同樣的條件，由5-〔(3-胺基-2-氟苯基)甲基〕-3,4-二氟-2-〔(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸(化合物d2)及對應之胺合成標題化合物。但是，使用磺醯氯以取代化合物A-25的製造例所使用之甲基胺磺醯氯。又，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

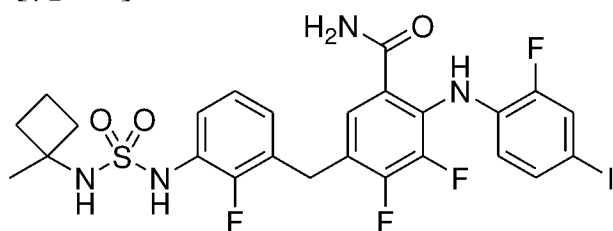
LCMS m/z : 648 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.77分鐘（分析條件B）

【0277】 化合物D-9：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-〔（1-甲基環丁基）胺磺醯基胺基〕苯基〕甲基〕苯甲醯胺

[化166]



以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸（化合物d2）合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

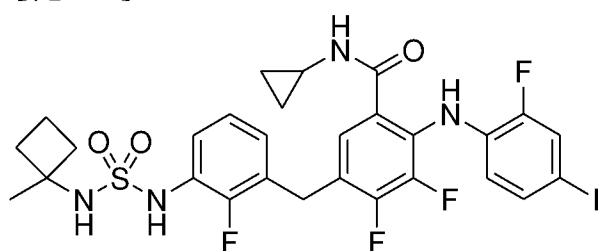
LCMS m/z : 663 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.95分鐘（分析條件C）

【0278】 化合物D-10：

N-環丙基-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-〔（1-甲基環丁基）胺磺醯基胺基〕苯基〕甲基〕苯甲醯胺

[化167]



以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸（化合物d2）

及對應之胺合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

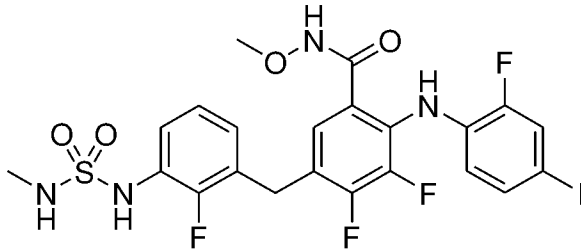
LCMS m/z : 703 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.01分鐘（分析條件C）

【0279】 化合物D-11：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-（甲基胺磺基胺基）苯基〕甲基〕-N-甲氧基苯甲醯胺

[化168]



以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸（化合物d2）及對應之胺合成標題化合物。但是，使用三乙胺以取代化合物a8的製造例所使用之DIPEA。

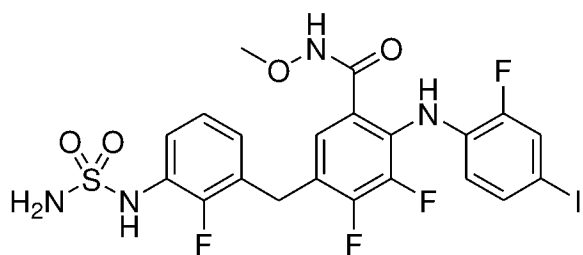
LCMS m/z : 639 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.62分鐘（分析條件B）

【0280】 化合物D-12：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-（胺磺基胺基）苯基〕甲基〕-N-甲氧基苯甲醯胺

[化169]



以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸（化合物d2）及對應之胺合成標題化合物。但是，使用三乙胺以取代化合物a8的製造例所使用之DIPEA，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

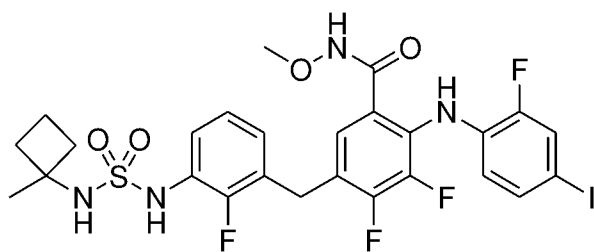
LCMS m/z : 625 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.81分鐘（分析條件C）

【0281】 化合物D-13：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-〔（1-甲基環丁基）胺磺醯基胺基〕苯基〕甲基〕-N-甲氧基苯甲醯胺

[化170]



以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸（化合物d2）及對應之胺合成標題化合物。但是，使用三乙胺以取代化合物a8的製造例所使用之DIPEA，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

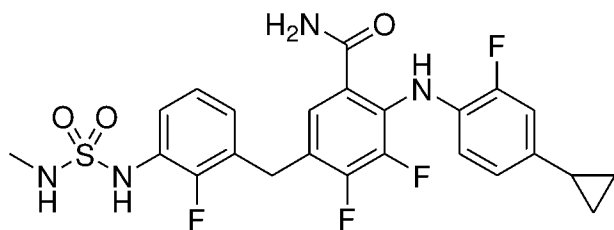
LCMS m/z : 693 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.95分鐘（分析條件C）

【0282】 化合物D-14：

2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-〔〔2-氟-3-（甲基
胺磺醯基胺基）苯基〕甲基〕苯甲醯胺

[化171]



以與化合物a9、化合物a7、化合物a8及化合物A-25的製造例同樣的條件，
由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺
基）苯甲酸甲酯（化合物d1）合成標題化合物。但是，使用1M氫氧化鈉水溶液
以取代化合物a7的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物。

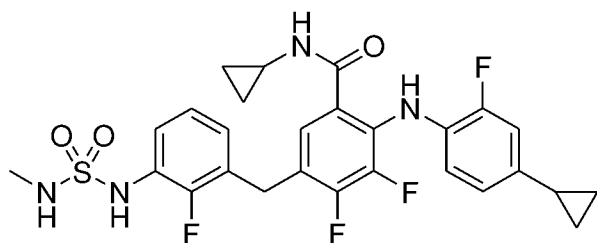
LCMS m/z：523〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：1.58分鐘（分析條件B）

【0283】 化合物D-15：

N-環丙基-2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-〔〔2-氟
-3-（甲基胺磺醯基胺基）苯基〕甲基〕苯甲醯胺

[化172]



以與化合物a9、化合物a7、化合物a8及化合物A-25的製造例同樣的條件，
由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺
基）苯甲酸甲酯（化合物d1）合成標題化合物。但是，使用1M氫氧化鈉水溶液

以取代化合物a7的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物，使用對應之胺以取代化合物a8的製造例所使用之7M氨MeOH溶液。

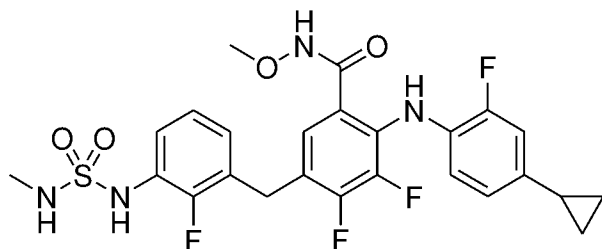
LCMS m/z : 563 [M + H] ⁺

HPLC保持時間：1.68分鐘（分析條件B）

【0284】 化合物D-16：

2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-〔〔2-氟-3-（甲基磺醯基胺基）苯基〕甲基〕-N-甲氧基苯甲醯胺

[化173]



以與化合物a9、化合物a7、化合物a8及化合物A-25的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸甲酯（化合物d1）合成標題化合物。但是，使用1M氫氧化鈉水溶液以取代化合物a7的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物，使用對應之胺以取代化合物a8的製造例所使用之7M氨MeOH溶液。

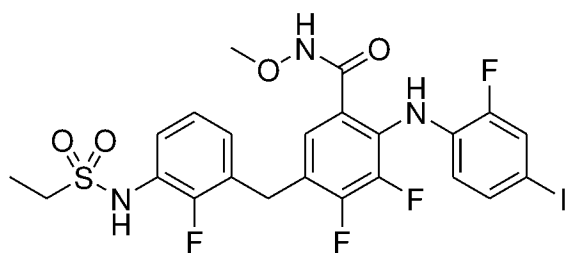
LCMS m/z : 551 [M - H] ⁻

HPLC保持時間：0.85分鐘（分析條件C）

【0285】 化合物E-1：

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

[化174]



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

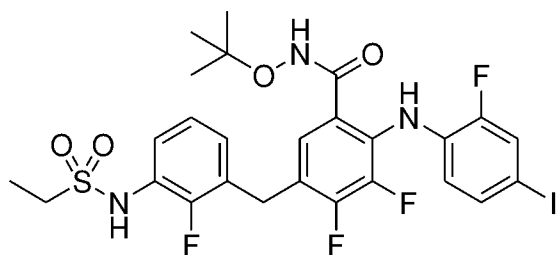
LCMS m/z : 638 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.68分鐘（分析條件B）

【0286】 化合物E-2：

5-〔〔3-（乙基磺醯基胺基）-2-氟苯基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-N-〔（2-甲基丙烷-2-基）氧基〕苯甲醯胺

[化175]



以與化合物A-25、化合物b2及化合物a12的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸甲酯（化合物d1）及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

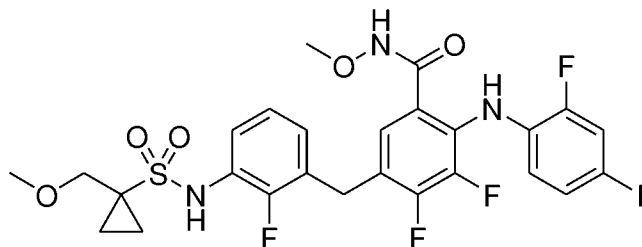
LCMS m/z : 680 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.80分鐘（分析條件B）

【0287】 化合物E-3：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-〔〔1-（甲氧基甲基）環丙基〕磺醯基胺基〕苯基〕甲基〕-N-甲氧基苯甲醯胺

[化176]



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

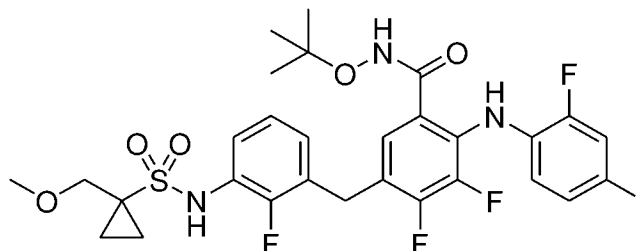
LCMS m/z：694 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.74分鐘（分析條件B）

【0288】 化合物E-4：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-〔〔1-（甲氧基甲基）環丙基〕磺醯基胺基〕苯基〕甲基〕-N-〔（2-甲基丙烷-2-基）氧基〕苯甲醯胺

[化177]



以與化合物A-25、化合物b2及化合物a12的製造例同樣的條件，由5-〔（3-

—胺基—2—氟苯基) 甲基]—3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基) 苯甲酸甲酯(化合物d1)及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

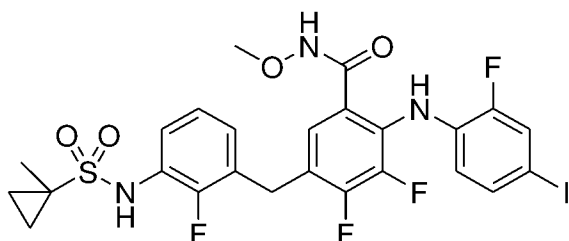
LCMS m/z : 736 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.87分鐘(分析條件B)

【0289】 化合物E-5：

3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基)—5—[[2—氟—3—[(1—甲基環丙基)磺醯基胺基]苯基]甲基]—N—甲氧基苯甲醯胺

[化178]



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

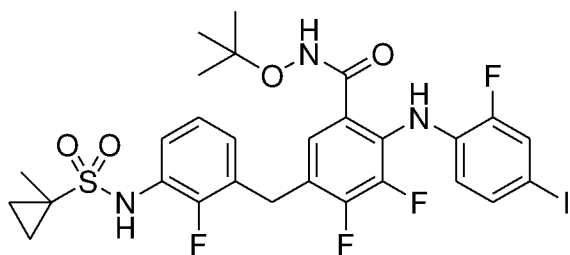
LCMS m/z : 664 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.73分鐘(分析條件B)

【0290】 化合物E-6：

3,4—二氟—2—(2—氟—4—碘苯胺基)—5—[[2—氟—3—[(1—甲基環丙基)磺醯基胺基]苯基]甲基]—N—[(2—甲基丙烷—2—基)氧基]苯甲醯胺

[化179]



以與化合物A-25、化合物b2及化合物a12的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸甲酯（化合物d1）及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

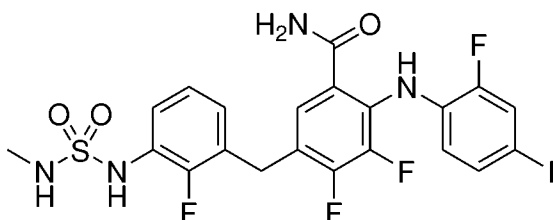
LCMS m/z : 706 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.86分鐘（分析條件B）

【0291】 化合物E-7：

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

[化180]



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

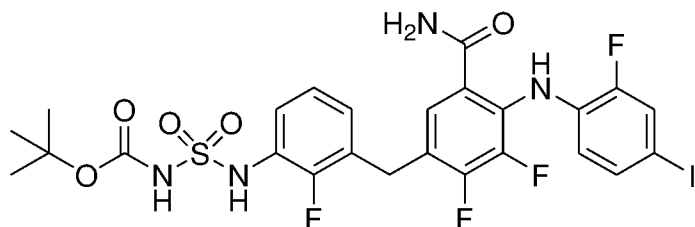
LCMS m/z : 609 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.23分鐘（分析條件A）

【0292】 化合物e11：

tert-丁基 N-〔〔3-〔〔5-胺甲醯基-2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘
苯胺基)苯基〕甲基〕-2-氟苯基〕胺磺醯基〕胺甲酸酯

[化181]



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

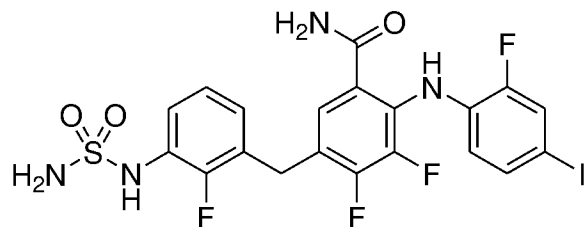
LCMS m/z : 695 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.74分鐘(分析條件D)

【0293】 化合物E-8：

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

[化182]



以與化合物b9的製造例同樣的條件，由tert-丁基 N-〔〔3-〔〔5-胺甲
醯基-2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)苯基〕甲基〕-2-氟苯基〕胺
磺醯基〕胺甲酸酯(化合物e11)合成標題化合物。

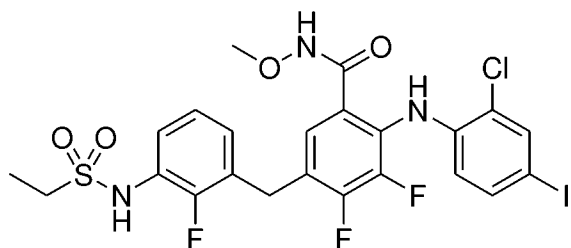
LCMS m/z : 595 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.17分鐘（分析條件A）

【0294】 化合物E-9：

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

[化183]



以與化合物A-25、化合物b2及化合物a12的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（2-氯-4-碘苯胺基）-3,4-二氟苯甲酸甲酯（化合物b14）及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。又，使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert-丁氧基胺鹽酸鹽。

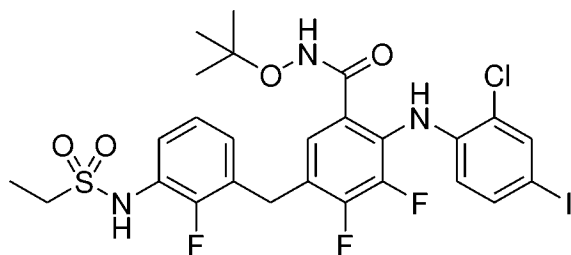
LCMS m/z：654〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：1.75分鐘（分析條件B）

【0295】 化合物E-10：

2-（2-氯-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-（乙基磺醯基胺基）-2-氟苯基〕甲基〕-3,4-二氟-N-〔（2-甲基丙烷-2-基）氧基〕苯甲醯胺

[化184]



以與化合物A-25、化合物b2及化合物a12的製造例同樣的條件，由5-〔（2

—胺基—3—氟吡啶—4—基) 甲基]—2—(2—氯—4—碘苯胺基)—3,4—二氟苯甲酸甲酯(化合物b14)及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。又，使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert—丁氧基胺鹽酸鹽。

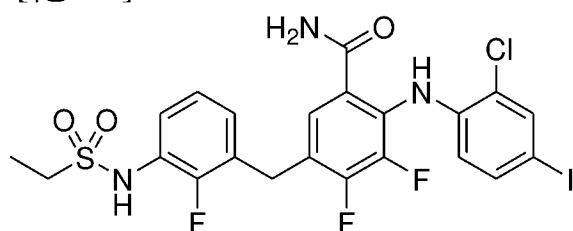
LCMS m/z : 696 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.87分鐘(分析條件B)

【0296】 化合物E—11：

2—(2—氯—4—碘苯胺基)—5—〔〔3—(乙基磺醯基胺基)—2—氟苯基〕甲基〕—3,4—二氟苯甲醯胺

[化185]



以與化合物A—25、化合物b2及化合物a12的製造例同樣的條件，由5—〔(2—胺基—3—氟吡啶—4—基) 甲基]—2—(2—氯—4—碘苯胺基)—3,4—二氟苯甲酸甲酯(化合物b14)及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。又，使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert—丁氧基胺鹽酸鹽。

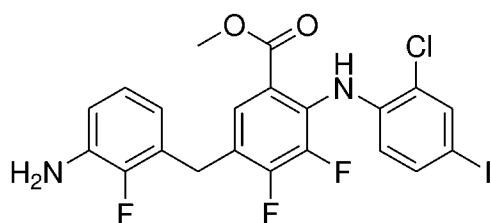
LCMS m/z : 624 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.73分鐘(分析條件B)

【0297】 化合物e17：

5—〔(3—胺基—2—氟苯基) 甲基]—2—(2—氯—4—碘苯胺基)—3,4—二氟苯甲酸甲酯

[化186]



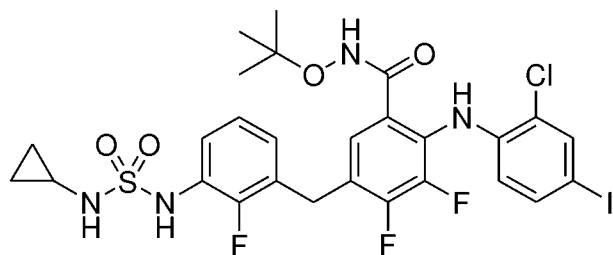
以與化合物a5的製造例同樣的條件，由2-（2-氯-4-碘苯胺基）-3,4-二氟-5-〔（E）-〔（4-甲基苯基）磺醯基亞肼基〕甲基〕苯甲酸甲酯（化合物b12）合成標題化合物。但是，使用（3-胺基-2-氟苯基）硼酸鹽酸鹽以取代〔2-〔（2,4-二甲氧基苯基）甲基胺基〕-3-氟吡啶-4-基〕硼酸（化合物a4），使用DIPEA以取代碳酸鉀。

LCMS m/z : 547 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.13分鐘（分析條件C）

【0298】 化合物E-12：

2-（2-氯-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-（環丙基胺磺醯基胺基）-2-氟苯基〕甲基〕-3,4-二氟-N-〔（2-甲基丙烷-2-基）氧基〕苯甲醯胺
[化187]



以與化合物A-1、化合物b2及化合物a12的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-2-（2-氯-4-碘苯胺基）-3,4-二氟苯甲酸甲酯（化合物e17）及對應之胺磺酸 4-硝基苯酯合成標題化合物。

LCMS m/z : 723 [M+H]⁺

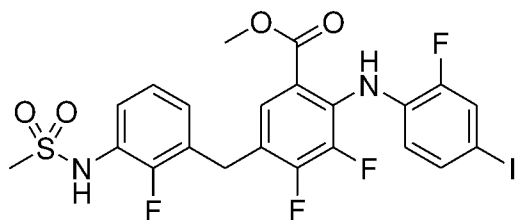
HPLC保持時間：1.87分鐘（分析條件B）

【0299】 化合物e20：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-（甲烷磺醯

胺) 苯基] 甲基] 苯甲酸甲酯

[化188]



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

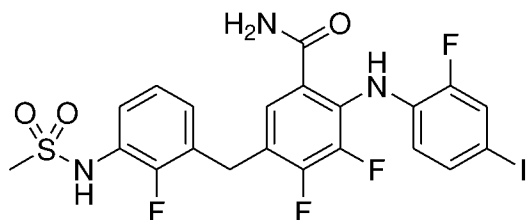
LCMS m/z : 609 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.01分鐘(分析條件C)

【0300】 化合物E-13：

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-氟-3-(甲烷磺醯胺) 苯基] 甲基] 苯甲醯胺

[化189]



在3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-氟-3-(甲烷磺醯胺) 苯基] 甲基] 苯甲酸甲酯(化合物e20, 23.0mg, 0.038mmol)的THF(0.7mL)及水(0.3mL)混合溶液中，添加氫氧化鋰一水合物(7.9mg, 0.19mmol)，在室溫攪拌2小時。將反應混合物進行減壓濃縮，添加1M鹽酸(0.76mL)，再進行減壓濃縮。在所得之混合物的無水DMF溶液(0.3mL)中，添加HOOBt(9.3mg, 0.057mmol)及EDC·HCl(10.9mg, 0.057mmol)，在室溫攪拌3小時。接著，在0℃添加7M氨MeOH溶液(22μL, 0.15mmol)，攪拌30分鐘。在反應混合物中，

添加10%三氟乙酸水溶液（1mL），以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為無色固體之標題化合物（19.7mg，97%）。

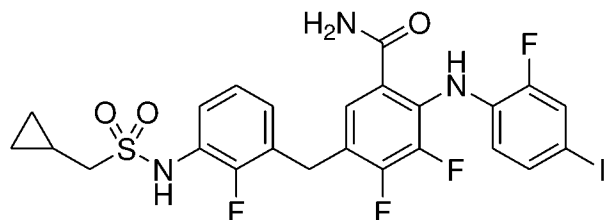
LCMS m/z : 594 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.61分鐘（分析條件B）

【0301】 化合物E-14：

5-〔〔3-（環丙基甲基磺醯基胺基）-2-氟苯基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺

[化190]



以與化合物A-25及化合物E-13的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸甲酯（化合物d1）及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

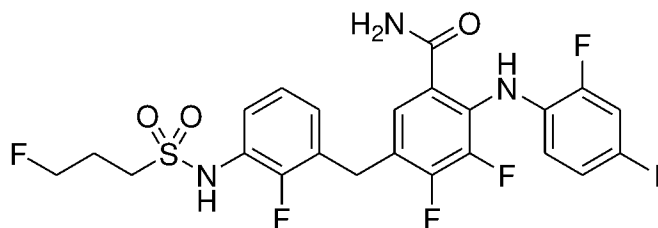
LCMS m/z : 634 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.72分鐘（分析條件B）

【0302】 化合物E-15：

3,4-二氟-5-〔〔2-氟-3-（3-氟丙基磺醯基胺基）苯基〕甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺

[化191]



以與化合物A-25及化合物E-13的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸甲酯（化合物d1）及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，使用無水DCM以取代化合物A-25的製造例所使用之無水DMA。

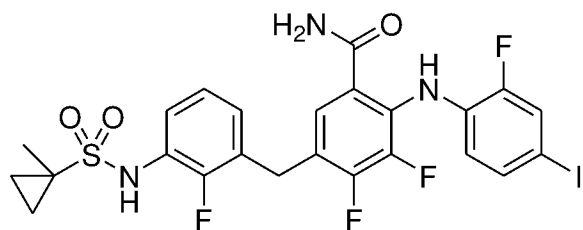
LCMS m/z : 640 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.67分鐘（分析條件B）

【0303】 化合物E-16：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-〔（1-甲基環丙基）磺醯基胺基〕苯基〕甲基〕苯甲醯胺

[化192]



以與化合物A-25及化合物E-13的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸甲酯（化合物d1）及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

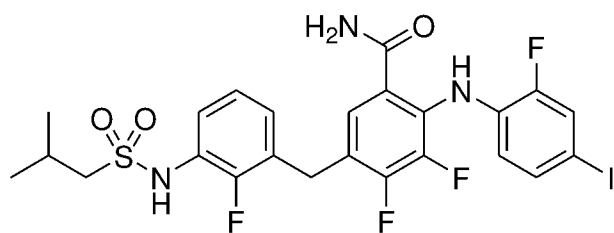
LCMS m/z : 634 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.72分鐘（分析條件B）

【0304】 化合物E-17：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-（2-甲基丙基磺醯基胺基）苯基〕甲基〕苯甲醯胺

[化193]



以與化合物A-25及化合物E-13的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸甲酯（化合物d1）及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

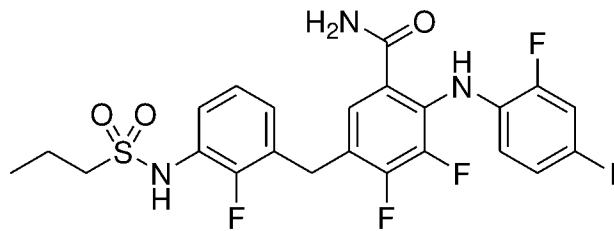
LCMS m/z : 636 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.77分鐘（分析條件B）

【0305】 化合物E-18：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-（丙基磺醯基胺基）苯基〕甲基〕苯甲醯胺

[化194]



以與化合物A-25及化合物E-13的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸甲酯（化合物d1）及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

LCMS m/z : 622 [M+H] ⁺

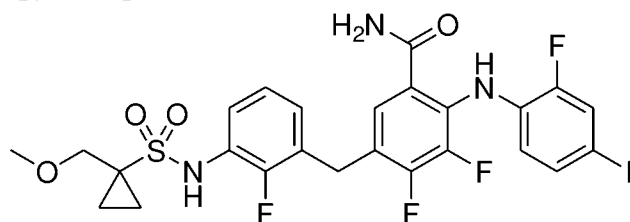
HPLC保持時間：1.72分鐘（分析條件B）

【0306】 化合物E-19：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-〔〔1-（甲

氧基甲基)環丙基]磺醯基胺基]苯基]甲基]苯甲醯胺

[化195]



以與化合物A-25及化合物E-13的製造例同樣的條件，由5-〔(3-胺基-2-氟苯基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯(化合物d1)及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

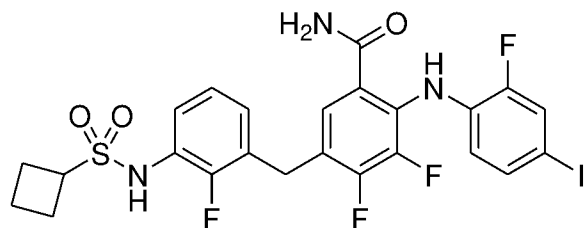
LCMS m/z : 664 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.73分鐘(分析條件B)

【0307】 化合物E-20：

5-〔〔3-(環丁基磺醯基胺基)-2-氟苯基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺

[化196]



以與化合物A-25及化合物E-13的製造例同樣的條件，由5-〔(3-胺基-2-氟苯基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯(化合物d1)及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

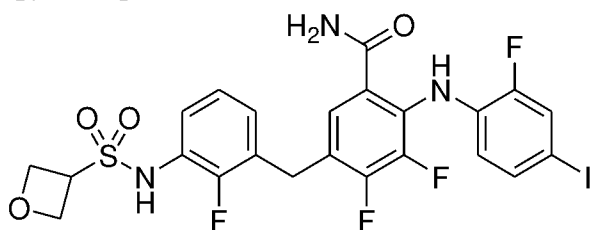
LCMS m/z : 634 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.73分鐘(分析條件B)

【0308】 化合物E-21：

3,4-二氟-2-〔(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-氟-3-(氧環丁烷-3-基磺醯基胺基)苯基〕甲基〕苯甲醯胺

[化197]



以與化合物A-25及化合物E-13的製造例同樣的條件，由5-〔(3-胺基-2-氟苯基)甲基〕-3,4-二氟-2-〔(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯(化合物d1)〕及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

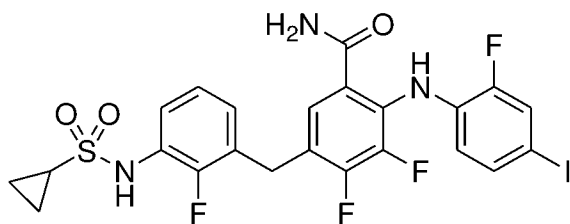
LCMS m/z : 636 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.61分鐘(分析條件B)

【0309】 化合物E-22：

5-〔〔3-(環丙基磺醯基胺基)-2-氟苯基〕甲基〕-3,4-二氟-2-〔(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺

[化198]



以與化合物A-25及化合物E-13的製造例同樣的條件，由5-〔(3-胺基-2-氟苯基)甲基〕-3,4-二氟-2-〔(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯(化合物d1)〕及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

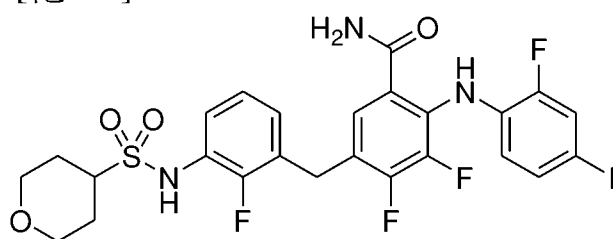
LCMS m/z : 620 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.68分鐘（分析條件B）

【0310】 化合物E-23：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-（[口罅]烷-4-基磺醯基胺基）苯基〕甲基〕苯甲醯胺

[化199]



以與化合物A-25及化合物E-13的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸甲酯（化合物d1）及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，分別使用三乙胺及無水DCM以取代化合物A-25的製造例所使用之吡啶及無水DMA。

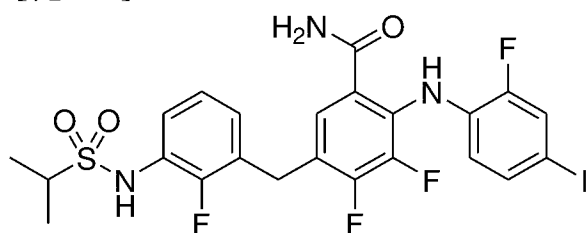
LCMS m/z : 664 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.65分鐘（分析條件B）

【0311】 化合物E-24：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-（丙烷-2-基磺醯基胺基）苯基〕甲基〕苯甲醯胺

[化200]



以與化合物A-25及化合物E-13的製造例同樣的條件，由5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸甲酯（化

合物d1) 及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

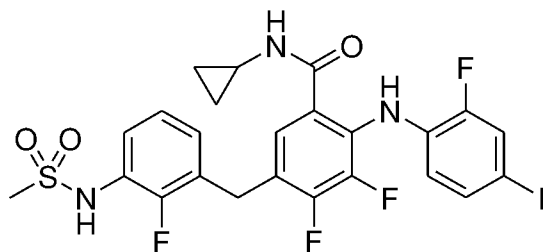
LCMS m/z : 622 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.71分鐘（分析條件B）

【0312】 化合物E-25：

N-環丙基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[2-氟-3-(甲磺醯胺)苯基]甲基]苯甲醯胺

[化201]



以與化合物b2及化合物a12的製造例同樣的條件，由3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[2-氟-3-(甲磺醯胺)苯基]甲基]苯甲酸甲酯（化合物e20）合成標題化合物。但是，使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert-丁氧基胺鹽酸鹽。

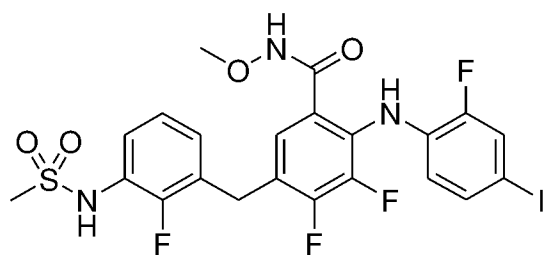
LCMS m/z : 634 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.92分鐘（分析條件C）

【0313】 化合物E-26：

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

[化202]



以與化合物b2及化合物a12的製造例同樣的條件，由3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[2-氟-3-(甲磺醯胺)苯基]甲基]苯甲酸甲酯(化合物e20)合成標題化合物。但是，使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert-丁氧基胺鹽酸鹽。

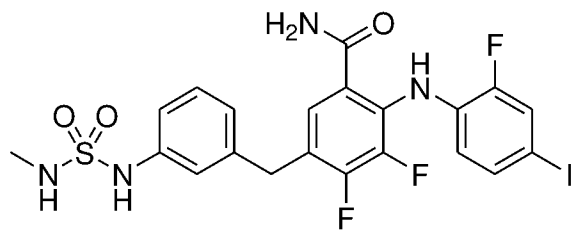
LCMS m/z : 624 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.86分鐘(分析條件C)

【0314】 化合物F-1：

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

[化203]



以與化合物a5及化合物A-25的製造例同樣的條件，由3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[(E)-[(4-甲基苯基)磺醯基亞肼基]甲基]苯甲醯胺(化合物c1)合成標題化合物。但是，使用3-胺基苯基硼酸以取代化合物a5的製造例所使用之[2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-3-氟吡啶-4-基]硼酸(化合物a4)。

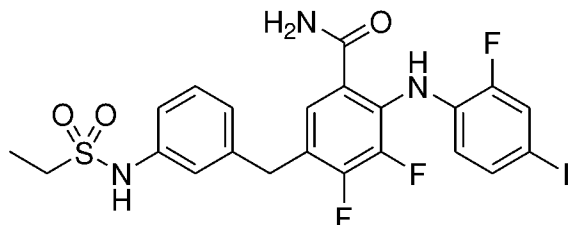
LCMS m/z : 591 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.84分鐘(分析條件C)

【0315】 化合物F-2：

5-〔〔3-(乙基磺醯基胺基)苯基〕甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺

[化204]



以與化合物a5及化合物A-25的製造例同樣的條件，由3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔(E)-〔(4-甲基苯基)磺醯基亞肼基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物c1)及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，使用3-胺基苯基硼酸以取代化合物a5的製造例所使用之〔2-〔(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基〕-3-氟吡啶-4-基〕硼酸(化合物a4)。又，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

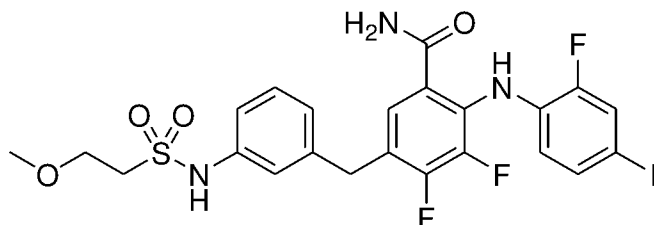
LCMS m/z : 590 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.26分鐘(分析條件A)

【0316】 化合物F-3：

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔3-(2-甲氧基乙基磺醯基胺基)苯基〕甲基〕苯甲醯胺

[化205]



以與化合物a5及化合物A-25的製造例同樣的條件，由3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔(E)-〔(4-甲基苯基)磺醯基亞肼基〕甲基〕苯甲醯胺(化合物c1)及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，使用3-胺基苯基硼酸以取代化合物a5的製造例所使用之〔2-〔(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基〕-3-氟吡啶-4-基〕硼酸(化合物a4)。又，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

基硼酸以取代化合物a5的製造例所使用之〔2-〔(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基〕-3-氟吡啶-4-基〕硼酸(化合物a4)。又,在硼醯胺化步驟中,使用吡啶作為溶劑。

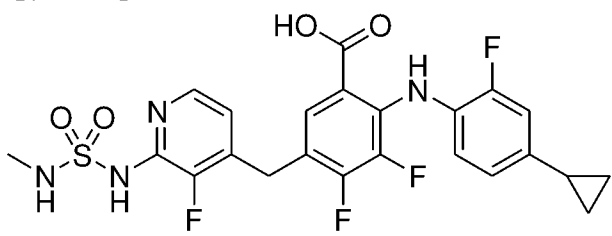
LCMS m/z : 620 [M+H] ⁺

HPLC保持時間 : 1.65分鐘 (分析條件B)

【0317】 化合物g2 :

2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲酸

[化206]



以與化合物a9及化合物A-1的製造例同樣的條件,由5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸鹽酸鹽(化合物a7)合成標題化合物。

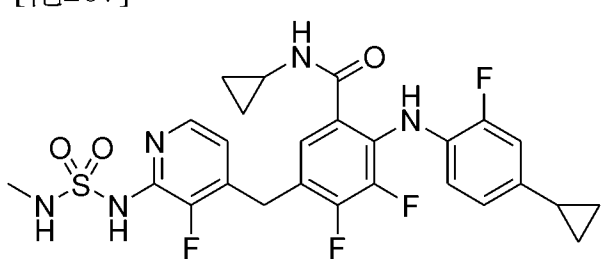
LCMS m/z : 525 [M+H] ⁺

HPLC保持時間 : 0.83分鐘 (分析條件C)

【0318】 化合物G-1 :

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

[化207]



以與化合物a10的製造例同樣的條件，由2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲酸（化合物g2）合成標題化合物。

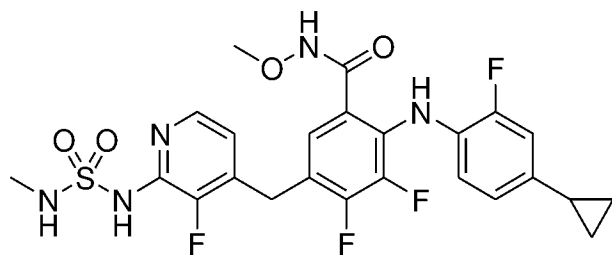
LCMS m/z : 564 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.61分鐘（分析條件B）

【0319】 化合物G-2：

2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-N-甲氧基苯甲醯胺

[化208]



在2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲酸（化合物g2，20mg，0.038mmol）的無水DMF溶液（0.2mL）中，添加O-甲基羥基胺鹽酸鹽（6.4mg，0.076mmol）、丙基膦酸酐（環狀三聚物）（56μL，0.095mmol）及三乙胺（27μL，0.19mmol），在室溫攪拌16小時。將反應混合物以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為無色固體之標題化合物（14mg，66%）。

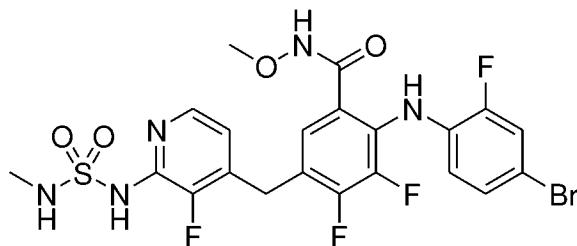
LCMS m/z : 554 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.53分鐘（分析條件B）

【0320】 化合物G-3：

2-（4-溴-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-N-甲氧基苯甲醯胺

[化209]



以與化合物a21、化合物A-1及化合物G-2的製造例同樣的條件，由5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸鹽酸鹽(化合物a7)合成標題化合物。

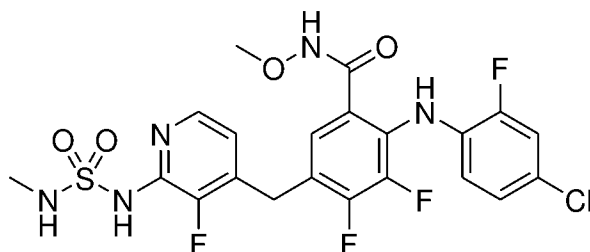
LCMS m/z : 592 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.52分鐘(分析條件B)

【0321】 化合物G-4：

2-(4-氯-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕-N-甲氧基苯甲醯胺

[化210]



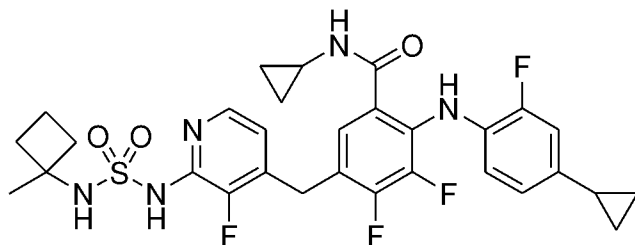
以與化合物a21、化合物A-1及化合物G-2的製造例同樣的條件，由5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸鹽酸鹽(化合物a7)合成標題化合物。但是，使用氯化銅(I)以取代化合物a21的製造例所使用之臭化銅(I)。

LCMS m/z : 548 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.50分鐘(分析條件B)

【0322】 化合物G-5：

N-環丙基-2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-[[[3-氟-2-[(1-甲基環丁基)胺磺醯基胺基]吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺
[化211]



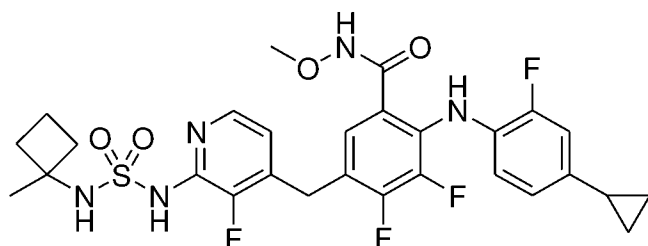
以與化合物a9、化合物a7、化合物a12及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯(化合物a6)合成標題化合物。但是，使用1M氫氧化鈉水溶液以取代化合物a7的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物，使用三乙胺以取代化合物a12的製造例所使用之DIPEA。又，使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert-丁氧基胺鹽酸鹽，使用對應之胺磺酸4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸4-硝基苯酯。

LCMS m/z: 618 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.95分鐘(分析條件C)

【0323】 化合物G-6:

2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-[[[3-氟-2-[(1-甲基環丁基)胺磺醯基胺基]吡啶-4-基]甲基]-N-甲氧基苯甲醯胺
[化212]



以與化合物a9、化合物a7、化合物a12及化合物A-1的製造例同樣的條件，

由5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯(化合物a6)合成標題化合物。但是，使用1M氫氧化鈉水溶液以取代化合物a7的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物，使用三乙胺以取代化合物a12的製造例所使用之DIPEA。又，使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert-丁氧基胺鹽酸鹽，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

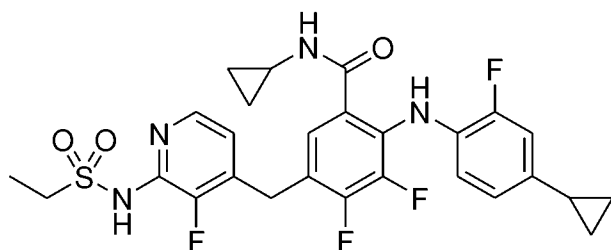
LCMS m/z : 608 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.90分鐘(分析條件C)

【0324】 化合物G-7：

N-環丙基-2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-5-〔〔2-(乙基磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基]-3,4-二氟苯甲醯胺

[化213]



以與化合物A-25、化合物a9、化合物a7及化合物a12的製造例同樣的條件，由5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸甲酯(化合物a6)及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，分別使用三乙胺及無水DCM以取代化合物A-25的製造例所使用之吡啶及無水DMA，使用1M氫氧化鈉水溶液以取代化合物a7的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物。又，使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert-丁氧基胺鹽酸鹽。

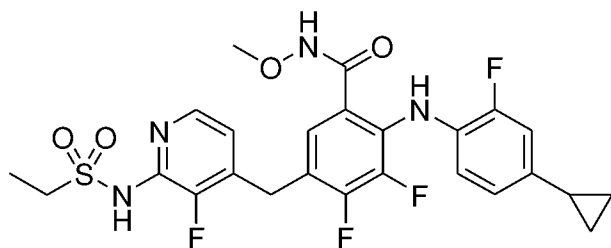
LCMS m/z : 563 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.88分鐘（分析條件C）

【0325】 化合物G-8：

2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-5-〔〔2-（乙基磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-N-甲氧基苯甲醯胺

[化214]



以與化合物A-25、化合物a9、化合物a7及化合物a12的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸甲酯（化合物a6）及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，分別使用三乙胺及無水DCM以取代化合物A-25的製造例所使用之吡啶及無水DMA，使用1M氫氧化鈉水溶液以取代化合物a7的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物。又，使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert-丁氧基胺鹽酸鹽。

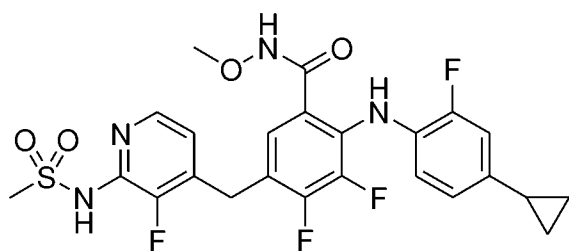
LCMS m/z：553〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：0.82分鐘（分析條件C）

【0326】 化合物G-9：

2-（4-環丙基-2-氟苯胺基）-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（甲烷磺醯胺）吡啶-4-基〕甲基〕-N-甲氧基苯甲醯胺

[化215]



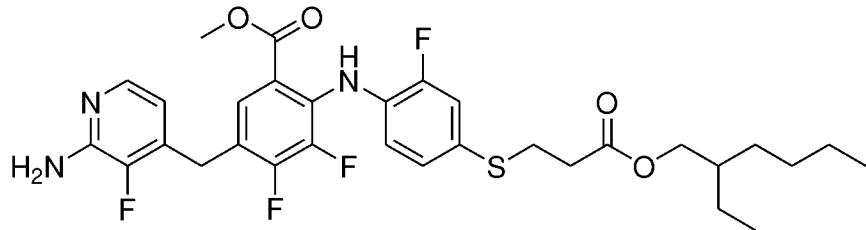
以與化合物A-25、化合物a9、化合物a7及化合物a12的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸甲酯（化合物a6）及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，分別使用三乙胺及無水DCM以取代化合物A-25的製造例所使用之吡啶及無水DMA，使用1M氫氧化鈉水溶液以取代化合物a7的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物。又，使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert-丁氧基胺鹽酸鹽。

LCMS m/z : 539 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.79分鐘（分析條件C）

【0327】 化合物h1：

5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-〔4-〔3-（2-乙基六氧基）-3-側氧基丙基〕氫硫基-2-氟苯胺基〕-3,4-二氟苯甲酸甲酯
[化216]



將5-（（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基）-3,4-二氟-2-（（2-氟-4-碘苯基）胺基）苯甲酸甲酯（化合物a6，500mg，0.941mmol）、3-巯基丙酸2-乙基己酯（226mg，1.04mmol）、Xantphos（109mg，0.188mmol）、參（二亞苄基丙酮）二鈾（0）（86mg，0.094mmol）及DIPEA（0.492mL，2.82mmol）的1,4-二[口号]烷懸浮液（17mL）在110℃攪拌1小時。在反應混合物中，添加

乙腈，進行矽藻土過濾，將濾液進行減壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為黃色黏性油狀物質之標題化合物（584mg，quant.）。

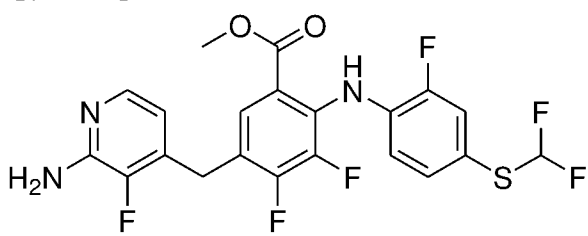
LCMS m/z：622 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.14分鐘（分析條件G）

【0328】 化合物h2：

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

[化217]



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

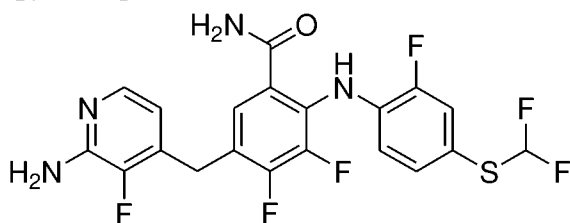
LCMS m/z：488 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.81分鐘（分析條件G）

【0329】 化合物h3：

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

[化218]



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

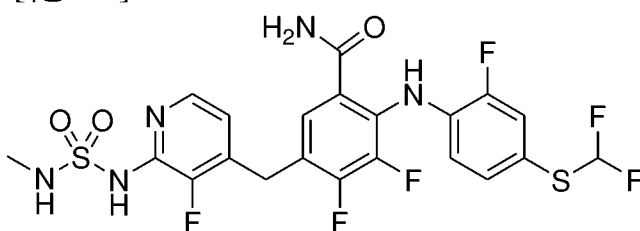
LCMS m/z: 473 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.63分鐘(分析條件C)

【0330】 化合物H-1：

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

[化219]



以與化合物A-1的製造例同樣的條件, 由5-〔(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基〕-2-〔4-(二氟甲基氫硫基)-2-氟苯胺基〕-3,4-二氟苯甲

醯胺（化合物h3）合成標題化合物。

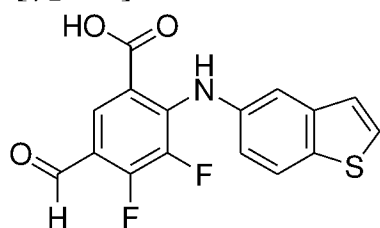
LCMS m/z : 566 [M + H] ⁺

HPLC保持時間：1.49分鐘（分析條件B）

【0331】 化合物h4：

2-（1-苯并噻吩-5-基胺基）-3,4-二氟-5-甲醯基苯甲酸

[化220]



將2,2,6,6-四甲基哌啶（2.53g，17.9mmol）的無水THF溶液（30mL）冷卻至-78℃，在氮氣體環境下，添加1.6M n-丁基鋰己烷溶液（11.2mL，17.9mmol），攪拌5分鐘。在-78℃將反應混合物添加至2,3,4-三氟苯甲酸（1.50g，8.52mmol）的THF溶液（9.0mL），攪拌10分鐘，接著添加無水DMF（0.759mL，9.80mmol），在0℃攪拌2小時。在另一燒瓶中，將苯并[b]噻吩酮-5-胺（1.65g，11.1mmol）的THF溶液（30mL）冷卻至-78℃，添加1.3M 鋰雙（三甲基矽基）醯胺THF溶液（15.1mL，19.6mmol）及先前的反應混合物，在室溫攪拌24小時。在反應混合物中，添加2M鹽酸，攪拌24小時後，添加水及2M鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水進行清洗，以無水硫酸鈉使其乾燥，將乾燥劑濾除後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為灰色固體之標題化合物（609mg，21%）。

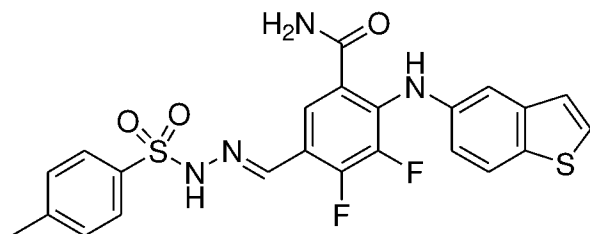
LCMS m/z : 334 [M + H] ⁺

HPLC保持時間：0.80分鐘（分析條件C）

【0332】 化合物h5：

2-〔(1-苯并噻吩-5-基胺基)-3,4-二氟-5-〔(E)-〔(4-甲基
 苯基)磺醯基亞肼基〕甲基〕苯甲醯胺

[化221]



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

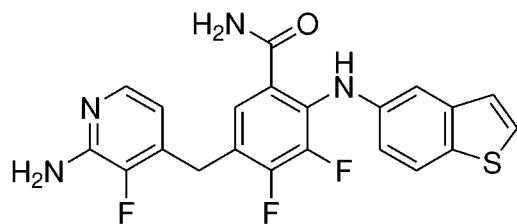
LCMS m/z: 501 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.83分鐘(分析條件C)

【0333】 化合物h7:

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

[化222]



以與化合物a5及化合物a6的製造例同樣的條件,由2-〔(1-苯并噻吩-5-
 基胺基)-3,4-二氟-5-〔(E)-〔(4-甲基苯基)磺醯基亞肼基〕甲基〕

苯甲醯胺（化合物h5）合成標題化合物。

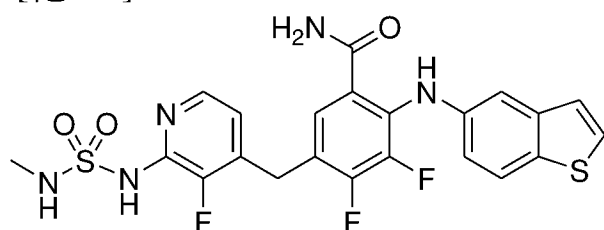
LCMS m/z : 429 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.57分鐘（分析條件C）

【0334】 化合物H-2：

2-（1-苯并噻吩-5-基胺基）-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（甲基
胺磺基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺

[化223]



以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（1-苯并噻吩-5-基胺基）-3,4-二氟苯甲醯胺（化合物h7）合成標題化合物。

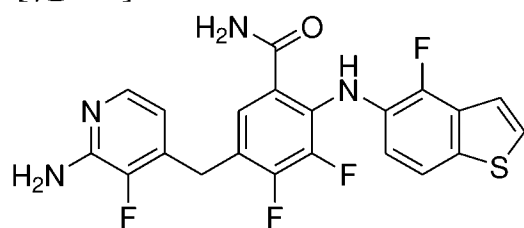
LCMS m/z : 522 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.06分鐘（分析條件A）

【0335】 化合物h8：

5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-3,4-二氟-2-〔（4-氟
-1-苯并噻吩-5-基）胺基〕苯甲醯胺

[化224]



將5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（1-苯并噻吩-5-基胺基）-3,4-二氟苯甲醯胺（化合物h7，22mg，0.051mmol）的無水乙腈溶

液 (0.3mL) 冷卻至0°C，添加N-氟-N'-(氯甲基)三乙烯二胺雙(四氟硼酸酯) (9.5mg, 0.027mmol)，攪拌2.5小時。接著，再添加N-氟-N'-(氯甲基)三乙烯二胺雙(四氟硼酸酯) (8.0mg, 0.023mmol)，攪拌1小時。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以逆相管柱層析法 (0.05%三氟乙酸水溶液/0.05%三氟乙酸乙腈溶液) 進行精製，獲得為褐色固體之標題化合物 (8.0mg, 35%)。

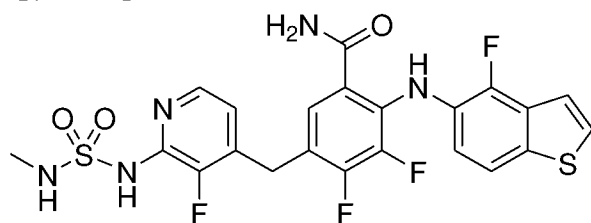
LCMS m/z : 447 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.61分鐘 (分析條件C)

【0336】 化合物H-3：

3,4-二氟-2-〔(4-氟-1-苯并噻吩-5-基)胺基〕-5-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺

[化225]



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

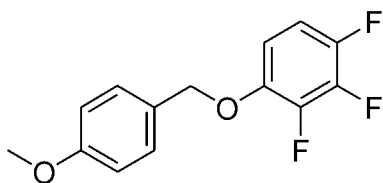
LCMS m/z : 540 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.10分鐘 (分析條件A)

【0337】 化合物h9：

1,2,3-三氟-4-〔(4-甲氧基苯基)甲氧基〕苯

[化226]



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

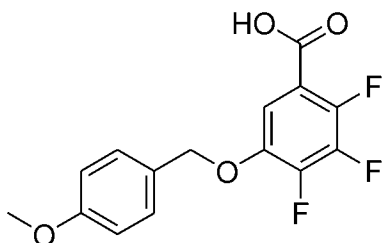
LCMS m/z : 267 $[M-H]^-$

HPLC保持時間：0.92分鐘（分析條件C）

【0338】 化合物h10：

2,3,4-三氟-5-〔（4-甲氧基苯基）甲氧基〕苯甲酸

[化227]



將2,2,6,6-四甲基哌啶（4.15mL，24.6mmol）的無水THF溶液（15mL）冷卻至-78℃，在氮氣體環境下，添加1.6M鋰雙（三甲基矽基）醯胺己烷溶液（15.4mL，24.6mmol），攪拌10分鐘。在-78℃將反應混合物添加至1,2,3-三氟-4-〔（4-甲氧基苯基）甲氧基〕苯（化合物h9，3.00g，11.2mmol）的無水THF溶液（15mL），攪拌3小時，接著一邊注入二氧化碳氣體一邊攪拌30分鐘。在反應混合物中添加1M鹽酸（60mL），以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水進行清洗，以無水硫酸鈉使其乾燥，將乾燥劑濾除後，進行減壓濃縮。將所得之

殘渣以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為灰色固體之標題化合物（1.32g，34%）。

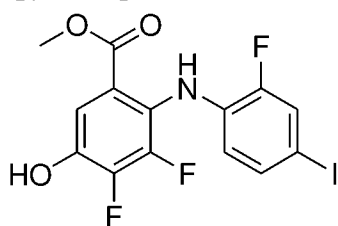
LCMS m/z : 311 $[M-H]^-$

HPLC保持時間：0.80分鐘（分析條件C）

【0339】 化合物h13：

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-羥苯甲酸甲酯

[化228]



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

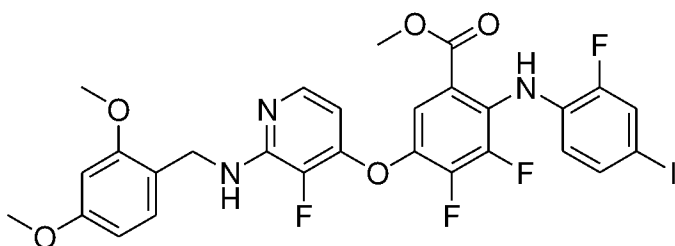
LCMS m/z : 424 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.91分鐘（分析條件C）

【0340】 化合物h14：

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

[化229]



在3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-羥苯甲酸甲酯（化合物h13，

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

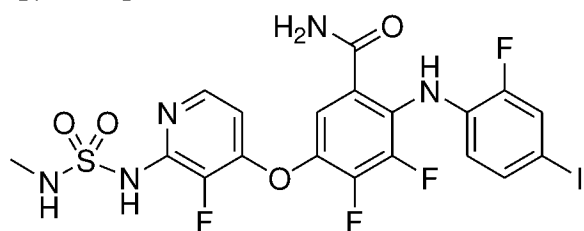
LCMS m/z: 684 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.07分鐘 (分析條件C)

【0341】 化合物H-4:

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

[化230]



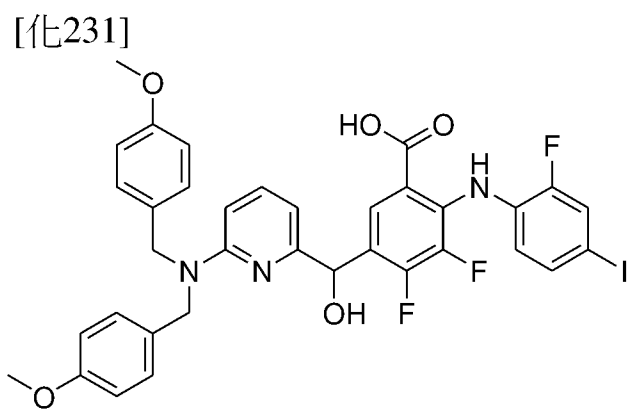
以與化合物a6、化合物E-13及化合物A-1的製造例同樣的條件, 由5-〔2-〔(2,4-二甲氧基苯基) 甲基胺基〕-3-氟吡啶-4-基〕氧基-3,4-二氟-2-〔(2-氟-4-碘苯胺基) 苯甲酸甲酯 (化合物h14) 合成標題化合物。

LCMS m/z: 612 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.55分鐘 (分析條件B)

【0342】 化合物h17:

5-〔〔6-〔雙〔(4-甲氧基苄基)甲基〕胺基〕吡啶-2-基〕-羟基
甲基〕-3,4-二氟-2-〔(2-氟-4-碘苄基)胺基〕苯甲酸



將6-溴-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺(1.22g, 2.95mmol)的無水THF溶液(12mL)冷卻至-40℃,在氮氣體環境下,添加1.6M鋰雙(三甲基矽基)醯胺THF溶液(1.85mL, 2.95mmol),攪拌30分鐘。在-78℃將反應混合物添加至3,4-二氟-2-〔(2-氟-4-碘苄基)胺基〕-5-甲醯基苯甲酸(414mg, 0.984mmol)的無水THF溶液(2.4mL),攪拌20分鐘。在反應混合物中添加1M鹽酸(2mL),進行減壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法(10mM乙酸銨水溶液/甲醇)進行精製,獲得為黃色固體之標題化合物(192mg, 26%)。

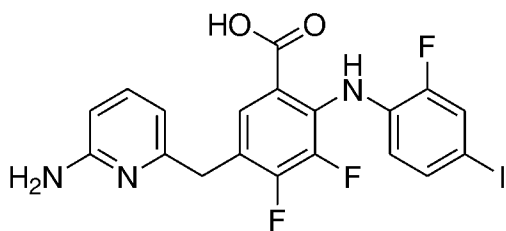
LCMS m/z : 756 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.06分鐘(分析條件E)

【0343】 化合物h18:

5-〔(6-胺基吡啶-2-基)甲基〕-3,4-二氟-2-〔(2-氟-4-碘苄基)胺基〕苯甲酸

[化232]



在5-〔〔6-〔雙〔(4-甲氧基苯基)甲基〕胺基〕吡啶-2-基〕-羥基甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸(化合物h17, 130mg, 0.162mmol)的DCM溶液(0.8mL)中, 添加三乙基矽烷(0.129mL, 0.810mmol)、三氟乙酸(0.520mL, 6.75mmol)及三氟甲磺酸(14μL, 0.162mmol), 在室溫攪拌1小時。接著, 再添加三乙基矽烷(0.129mL, 0.810mmol)及三氟甲磺酸(14μL, 0.162mmol), 在室溫攪拌5小時。將反應混合物以逆相管柱層析法(0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液)進行精製, 獲得為桃色固體之標題化合物(72.7mg, 90%)。

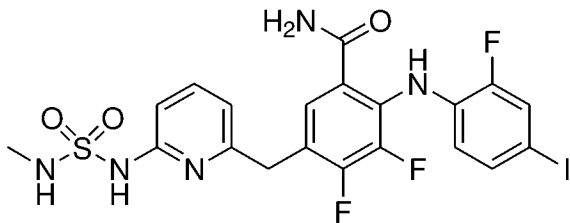
LCMS m/z : 500 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.61分鐘（分析條件C）

【0344】 化合物H-5：

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[[6-(甲基胺磺酰基胺基)吡啶-2-基]甲基]苯甲酰胺

[化233]



以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（6-氨基吡啶-2-基）甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸（化合物h18）合成標題化合物。

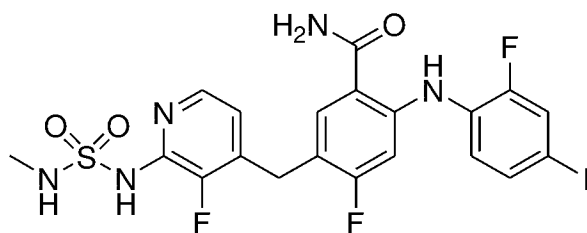
LCMS m/z : 592 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.19分鐘（分析條件A）

【0345】 化合物I-1：

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

[化234]



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

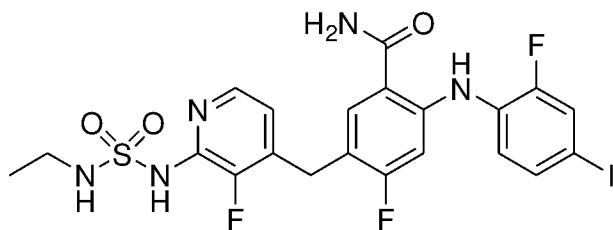
LCMS m/z：592 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.17分鐘（分析條件A）

【0346】 化合物I-2：

5-〔〔2-（乙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-4-氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺

[化235]



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

胺，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

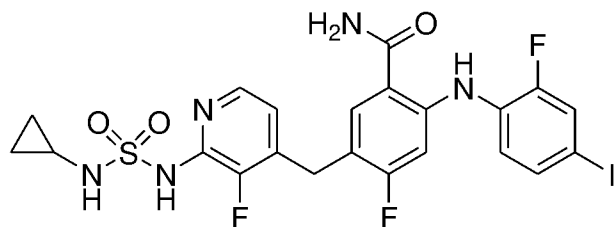
LCMS m/z : 606 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.62分鐘（分析條件B）

【0347】 化合物I-3：

5-〔〔2-（環丙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-4-氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺

[化236]



以與化合物c5、化合物c6、化合物c1、化合物a5、化合物a6及化合物A-1的製造例同樣的條件，由2,4-二氟-5-乙烯基苯甲酸合成標題化合物。但是，使用2-氟-4-碘苯胺以取代化合物c5的製造例所使用之4-碘-2-甲基苯胺，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

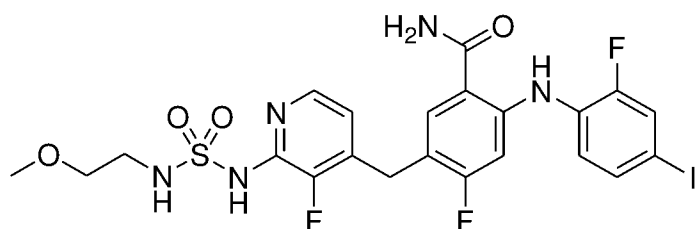
LCMS m/z : 618 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.64分鐘（分析條件B）

【0348】 化合物I-4：

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

[化237]



以與化合物c5、化合物c6、化合物c1、化合物a5、化合物a6及化合物A-1的製造例同樣的條件，由2,4-二氟-5-乙烯基苯甲酸合成標題化合物。但是，使用2-氟-4-碘苯胺以取代化合物c5的製造例所使用之4-碘-2-甲基苯胺，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

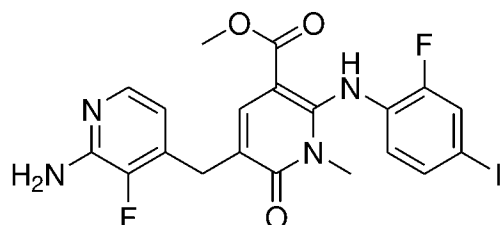
LCMS m/z : 636 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.19分鐘（分析條件A）

【0349】 化合物j1：

甲基 5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯

[化238]



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

【0350】 在2-（（2-氟-4-碘苯基）胺基）-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-羧酸甲酯（7.90g，19.7mmol）及四丁基碘化銨（0.726g，

1.97mmol) 的1,3-二甲基-2-咪唑啉酮溶液 (39mL) 中, 添加2-胺基-4-(氯甲基)-3-氟吡啶的粗生成物 (3.47g) 及磷酸三鉀 (5.00g, 23.6mmol), 在50°C 攪拌4小時。在反應混合物中添加水, 濾取所得之固體, 以乙腈/水的混合液進行清洗, 獲得標題化合物 (10.3g, 60%)。

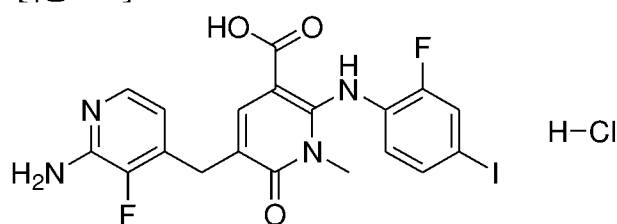
LCMS m/z : 527 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.63分鐘 (分析條件C)

【0351】 化合物j2:

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

[化239]



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

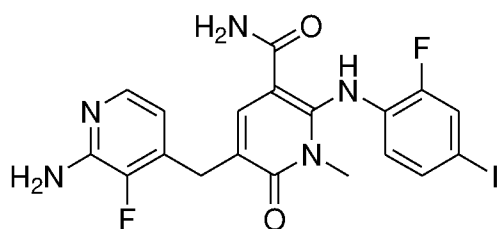
LCMS m/z : 513 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.76分鐘 (分析條件E)

【0352】 化合物j3:

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

[化240]



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

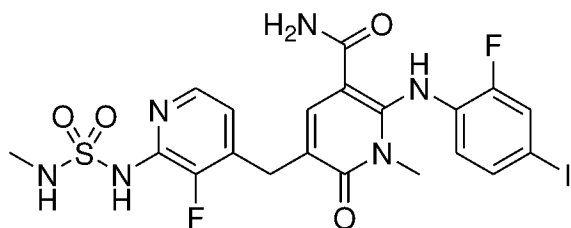
LCMS m/z : 512 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.84分鐘（分析條件E）

【0353】 化合物J-1：

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

[化241]



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

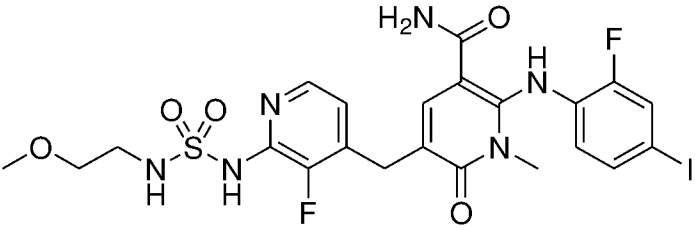
LCMS m/z : 605 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.95分鐘（分析條件A）

【0354】 化合物J-2：

2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（2-甲氧基乙基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化242]



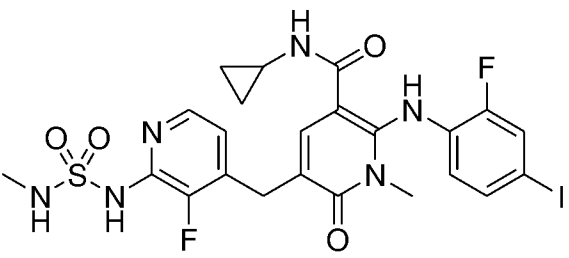
以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸鹽酸鹽（化合物j2）合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

LCMS m/z：649〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：0.97分鐘（分析條件A）

【0355】 化合物J-5：

N-環丙基-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺
[化243]



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

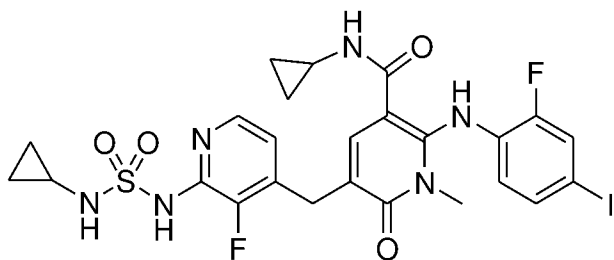
LCMS m/z：645〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：1.40分鐘（分析條件B）

【0356】 化合物J-6：

N-環丙基-5-〔〔2-（環丙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化244]



以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸鹽酸鹽（化合物j2）及對應之胺合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

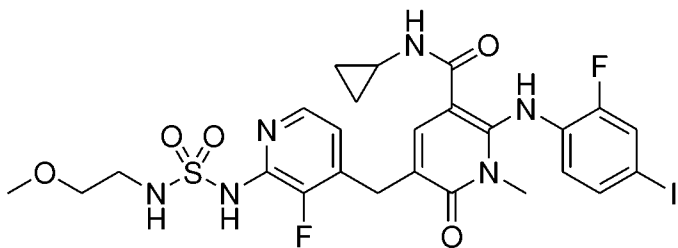
LCMS m/z : 671 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.47分鐘（分析條件B）

【0357】 化合物J-7：

N-環丙基-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（2-甲氧基乙基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化245]



以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸鹽酸鹽（化合物j2）及對應之胺合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-

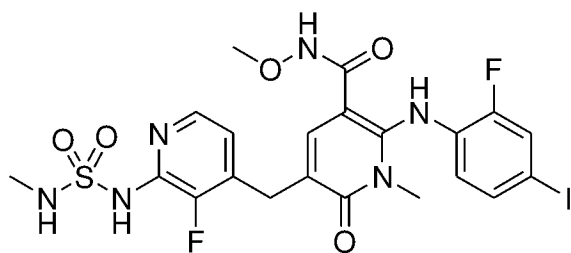
硝基苯酯。

LCMS m/z : 689 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.43分鐘（分析條件B）

【0358】 化合物J-8：

2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-N-甲氧基-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺
[化246]



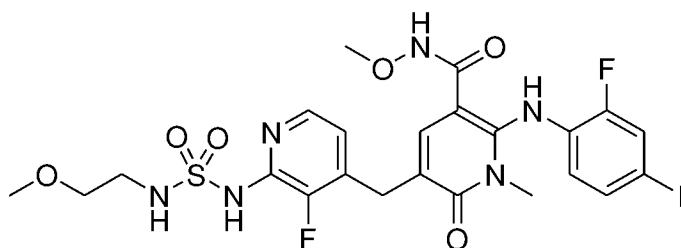
以與化合物a12及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸鹽酸鹽（化合物j2）及對應之胺合成標題化合物。

LCMS m/z : 635 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.29分鐘（分析條件B）

【0359】 化合物J-9：

2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（2-甲氧基乙基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-N-甲氧基-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺
[化247]



以與化合物a12及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸鹽酸鹽（化合物j2）及對應之胺合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

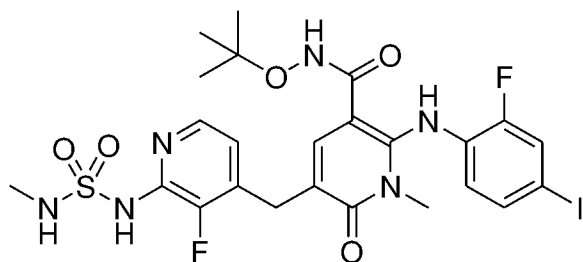
LCMS m/z : 679 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.31分鐘（分析條件B）

【0360】 化合物J-10：

2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-1-甲基-N-〔（2-甲基丙烷-2-基）氧基〕-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化248]



以與化合物a12及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸鹽酸鹽（化合物j2）合成標題化合物。

LCMS m/z : 677 [M+H]⁺

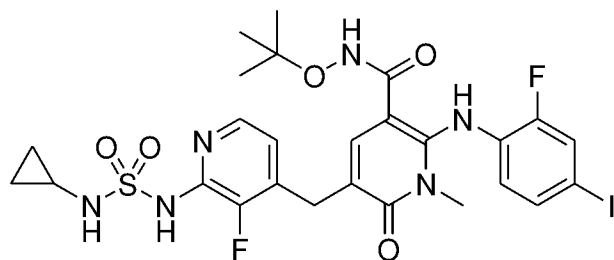
HPLC保持時間：1.46分鐘（分析條件B）

【0361】 化合物J-11：

5-〔〔2-（環丙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-N-〔（2-甲基丙烷-2-基）氧基〕-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化249]



以與化合物a12及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸鹽酸鹽（化合物j2）合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸4-硝基苯酯。

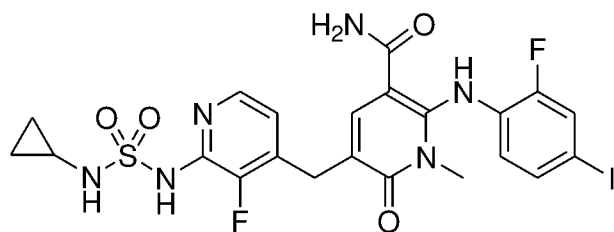
LCMS m/z : 703 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.52分鐘（分析條件B）

【0362】 化合物J-13：

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

[化250]



以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-[（2-氨基-3-氟吡啶-4-基）甲基]-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸鹽酸鹽（化合物j2）合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸4-硝基苯酯。

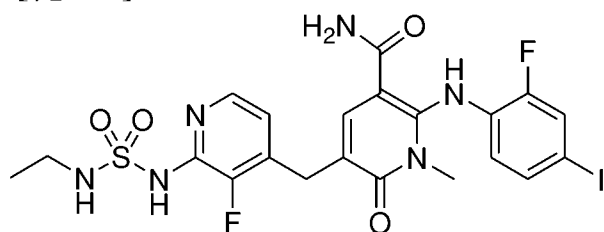
LCMS m/z : 631 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.37分鐘（分析條件B）

【0363】 化合物J-14：

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

[化251]



以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸鹽酸鹽（化合物j2）合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

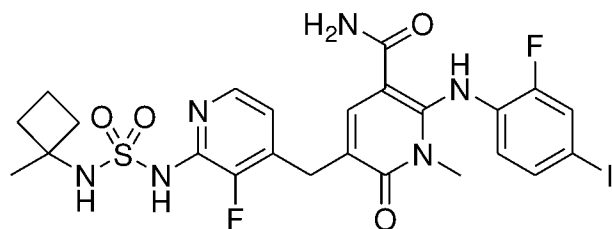
LCMS m/z：619〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：1.35分鐘（分析條件B）

【0364】 化合物J-15：

2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-〔（1-甲基環丁基）胺磺醯基胺基〕吡啶-4-基〕甲基〕-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化252]



以與化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸鹽酸鹽（化合物j2）合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

—硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4—硝基苯酯。

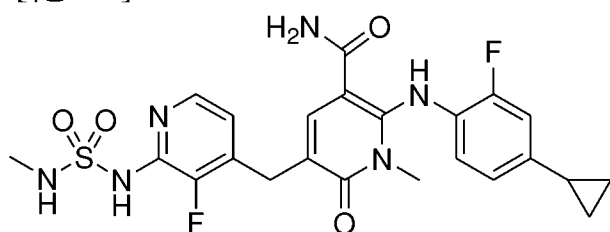
LCMS m/z : 659 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.77分鐘（分析條件C）

【0365】 化合物J-3：

2—（4—環丙基—2—氟苯胺基）—5—〔〔3—氟—2—（甲基胺磺醯基胺基）吡啶—4—基〕甲基〕—1—甲基—6—側氧基吡啶—3—甲醯胺

[化253]



以與化合物a9及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5—〔（2—胺基—3—氟吡啶—4—基）甲基〕—2—（2—氟—4—碘苯胺基）—1—甲基—6—側氧基吡啶—3—甲醯胺（化合物j3）合成標題化合物。

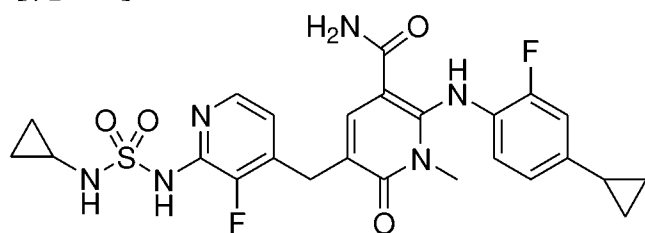
LCMS m/z : 519 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.31分鐘（分析條件B）

【0366】 化合物J-4：

2—（4—環丙基—2—氟苯胺基）—5—〔〔2—（環丙基胺磺醯基胺基）—3—氟吡啶—4—基〕甲基〕—1—甲基—6—側氧基吡啶—3—甲醯胺

[化254]



以與化合物a9及化合物A-1的製造例同樣的條件，由5—〔（2—胺基—3—氟吡啶—4—基）甲基〕—2—（2—氟—4—碘苯胺基）—1—甲基—6—側氧基

吡啶-3-甲醯胺（化合物j3）合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

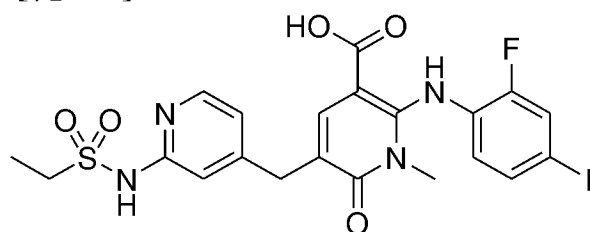
LCMS m/z : 545 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.37分鐘（分析條件B）

【0367】 化合物j12：

5-〔〔2-（乙基磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸

[化255]



以與化合物j1、化合物A-25及化合物a7的製造例同樣的條件，由2-胺基-4-（羥基甲基）吡啶合成標題化合物。但是，使用磺醯氯以取代化合物A-25的製造例所使用之甲基胺磺醯氯。又，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

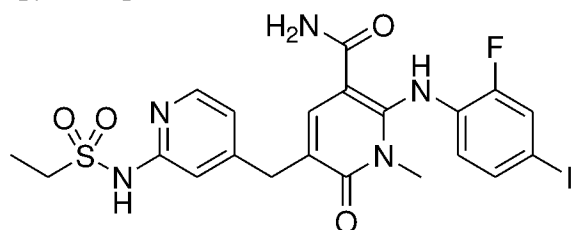
LCMS m/z : 587 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.64分鐘（分析條件C）

【0368】 化合物J-12：

5-〔〔2-（乙基磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化256]



將5-〔〔2-（乙基磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸（化合物j12，10mg，0.017mmol）及氯化銨（2.74mg，0.051mmol）的DMF溶液（85μL）冷卻至0℃，添加HATU（13.0mg，0.034mmol）及DIPEA（17.9μL，0.102mmol），在室溫攪拌整晚。將反應混合物以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為無色固體之標題化合物（7.2mg，29%）。

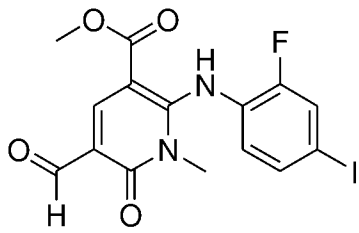
LCMS m/z：586 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.24分鐘（分析條件B）

【0369】 化合物k1：

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

[化257]



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

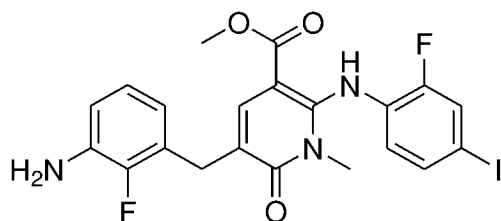
LCMS m/z：431 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.80分鐘（分析條件C）

【0370】 化合物k4：

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

[化258]



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

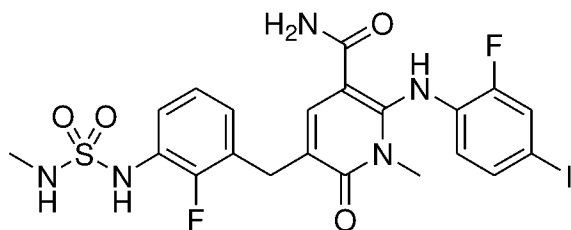
LCMS m/z : 526 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.90分鐘（分析條件C）

【0371】 化合物K-1：

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

[化259]



以與化合物b2、化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由甲基 5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯（化合物k4）合成標題化合物。

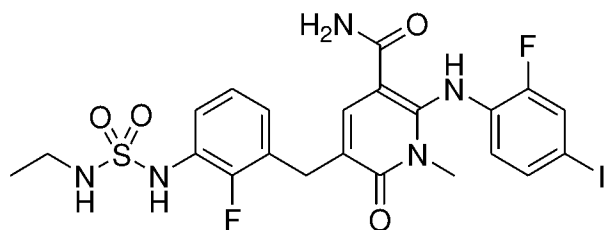
LCMS m/z : 604 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.37分鐘（分析條件B）

【0372】 化合物K-2：

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

[化260]



以與化合物b2、化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由甲基 5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯（化合物k4）合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

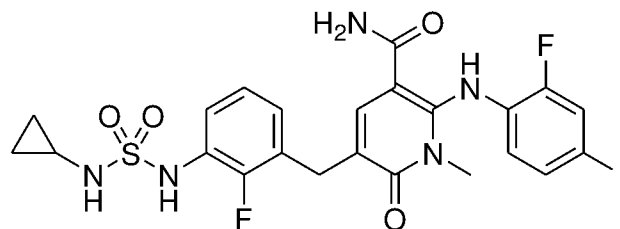
LCMS m/z：618 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.41分鐘（分析條件B）

【0373】 化合物K-3：

5-〔〔3-（環丙基胺磺醯基胺基）-2-氟苯基〕甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化261]



以與化合物b2、化合物a8及化合物A-1的製造例同樣的條件，由甲基 5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯（化合物k4）合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

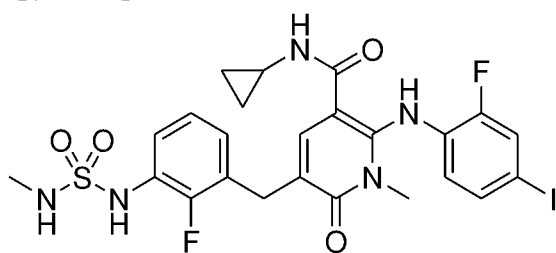
LCMS m/z : 630 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.43分鐘（分析條件B）

【0374】 化合物K-4：

N-環丙基-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-（甲基胺磺醯基胺基）苯基〕甲基〕-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化262]



以與化合物b2、化合物a10及化合物A-1的製造例同樣的條件，由甲基 5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯（化合物k4）合成標題化合物。

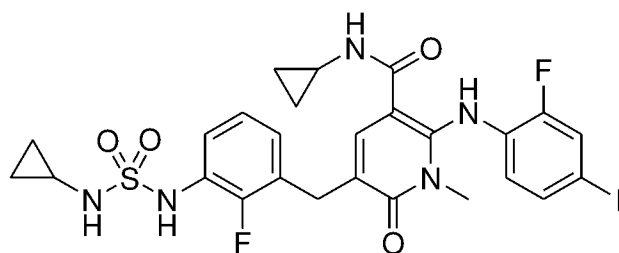
LCMS m/z : 644 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.48分鐘（分析條件B）

【0375】 化合物K-5：

N-環丙基-5-〔〔3-（環丙基胺磺醯基胺基）-2-氟苯基〕甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化263]



以與化合物b2、化合物a10及化合物A-1的製造例同樣的條件，由甲基 5-〔

〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯（化合物k4）合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

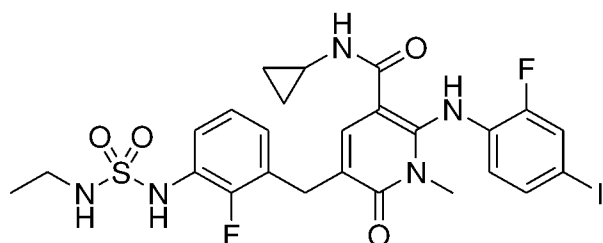
LCMS m/z : 670 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.53分鐘（分析條件B）

【0376】 化合物K-13：

N-環丙基-5-〔〔3-（乙基胺磺醯基胺基）-2-氟苯基〕甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化264]



以與化合物b2、化合物a10及化合物A-1的製造例同樣的條件，由甲基 5-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯（化合物k4）合成標題化合物。但是，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

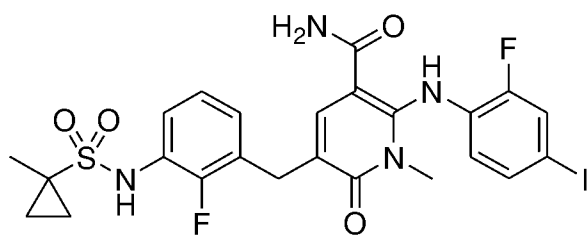
LCMS m/z : 658 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.52分鐘（分析條件B）

【0377】 化合物K-6：

2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔2-氟-3-〔（1-甲基環丙基）磺醯基胺基〕苯基〕甲基〕-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化265]



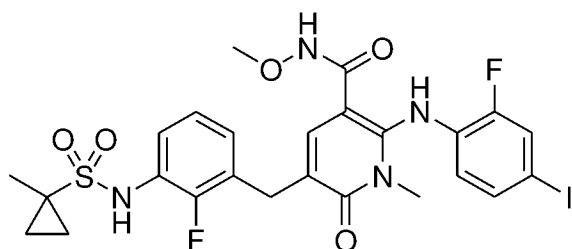
以與化合物A-25、化合物b2及化合物a8的製造例同樣的條件，由甲基 5-〔(3-胺基-2-氟苯基)甲基〕-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯(化合物k4)及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

LCMS m/z : 629 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.48分鐘(分析條件B)

【0378】 化合物K-7：

2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔2-氟-3-〔(1-甲基環丙基)磺醯基胺基〕苯基〕甲基〕-N-甲氧基-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺
[化266]



以與化合物A-25、化合物b2及化合物a12的製造例同樣的條件，由甲基 5-〔(3-胺基-2-氟苯基)甲基〕-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯(化合物k4)及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。又，使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert-丁氧基胺鹽酸鹽。

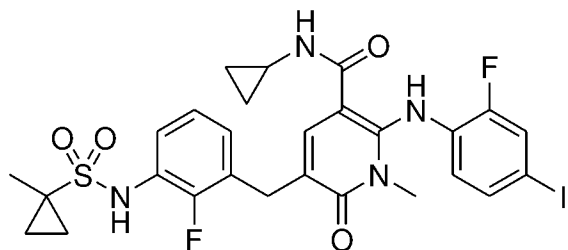
LCMS m/z : 659 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.47分鐘(分析條件B)

【0379】 化合物K-11：

第 205 頁，共 256 頁(發明說明書)

N-環丙基-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[2-氟-3-[(1-甲基環丙基)磺醯基胺基]苯基]甲基]-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺
[化267]



以與化合物A-25、化合物b2及化合物a8的製造例同樣的條件，由甲基 5-[(3-胺基-2-氟苯基)甲基]-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯(化合物k4)及對應之磺醯氯合成標題化合物。但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。又，使用對應之胺以取代化合物a8的製造例所使用之7M氨MeOH溶液。

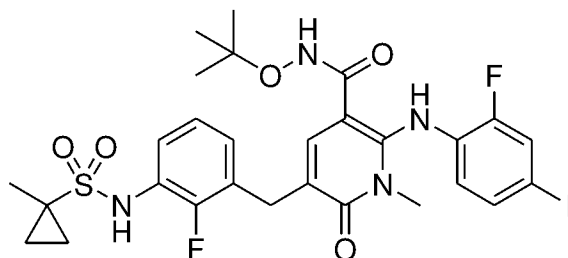
LCMS m/z : 669 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.59分鐘(分析條件B)

【0380】 化合物K-12：

2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[2-氟-3-[(1-甲基環丙基)磺醯基胺基]苯基]甲基]-1-甲基-N-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基]-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化268]



以與化合物A-25、化合物b2及化合物a12的製造例同樣的條件，由甲基 5-[(3-胺基-2-氟苯基)甲基]-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-1-甲基

—6—側氧基吡啶—3—羧酸酯（化合物k4）及對應之磺醯氯合成標題化合物。
但是，在磺醯胺化步驟中，使用吡啶作為溶劑。

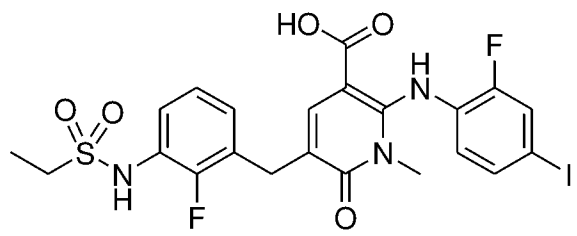
LCMS m/z：701 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.62分鐘（分析條件B）

【0381】 化合物k11：

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

[化269]



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

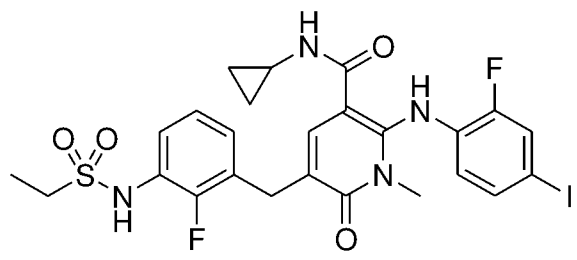
LCMS m/z：604 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.77分鐘（分析條件C）

【0382】 化合物K-8：

N—環丙基—5—〔〔3—（乙基磺醯基胺基）—2—氟苯基〕甲基〕—2—（2
—氟—4—碘苯胺基）—1—甲基—6—側氧基吡啶—3—甲醯胺

[化270]



以與化合物a10的製造例同樣的條件，由5-〔〔3-（乙基磺醯基胺基）-2-氟苯基〕甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸（化合物k11）合成標題化合物。

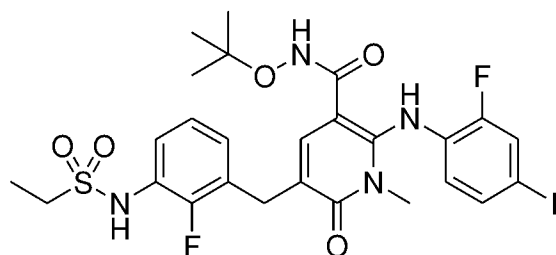
LCMS m/z : 643 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.53分鐘（分析條件B）

【0383】 化合物K-9：

5-〔〔3-（乙基磺醯基胺基）-2-氟苯基〕甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-N-〔（2-甲基丙烷-2-基）氧基〕-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化271]



以與化合物a12的製造例同樣的條件，由5-〔〔3-（乙基磺醯基胺基）-2-氟苯基〕甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸（化合物k11）合成標題化合物。

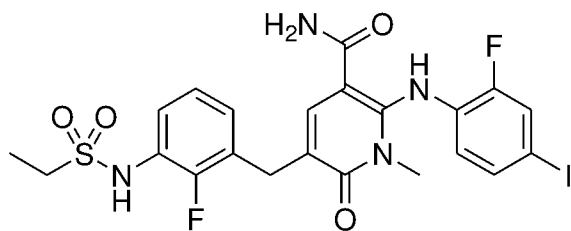
LCMS m/z : 675 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.57分鐘（分析條件B）

【0384】 化合物K-10：

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

[化272]



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

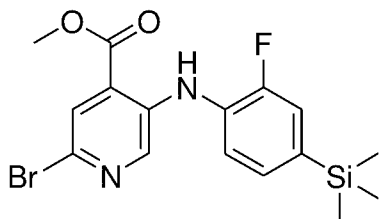
LCMS m/z：603〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：1.42分鐘（分析條件B）

【0385】 化合物12：

甲基 2-溴-5-（2-氟-4-三甲基矽基苯胺基）吡啶-4-羧酸酯

[化273]



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

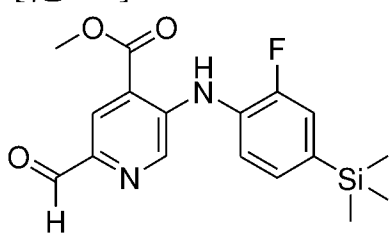
LCMS m/z：397〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：1.17分鐘（分析條件G）

【0386】 化合物13a：

甲基 5－（2－氟－4－三甲基矽基苯胺基）－2－甲醯基吡啶－4－羧酸酯

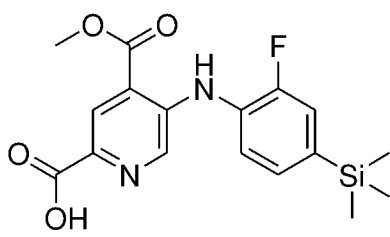
[化274]



化合物13b：

5－（2－氟－4－三甲基矽基苯胺基）－4－甲氧羰基吡啶－2－羧酸

[化275]



在甲基 2－溴－5－（2－氟－4－三甲基矽基苯胺基）吡啶－4－羧酸酯（化合物12，2.5g，6.29mmol）、1,1,3－三側氧基－1,2－苯并噻唑－2－甲醛（carbaldehyde）（2.66g，612.6mmol）、Xantphos（728mg，1.26mmol）、乙酸鈣（141mg，0.629mmol）及碳酸鈉（1.67g，15.7mmol）的無水DMF懸浮液（63mL）中，添加三乙基矽烷（2.01mL，12.6mmol）的無水DMF溶液（63mL），在室溫攪拌10分鐘，接著在75℃攪拌2.5小時。將反應混合物以逆相管柱層析法（0.1％甲酸水溶液/0.1％甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得分別為黃色固體之化合物13a（0.4g，18％）及化合物13b（1.4g，61％）。

化合物13a

LCMS m/z：347 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.06分鐘（分析條件G）

化合物13b

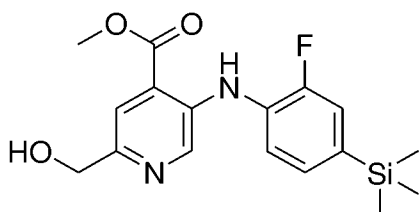
LCMS m/z：363 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.92分鐘（分析條件G）

【0387】 化合物14：

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

[化276]



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

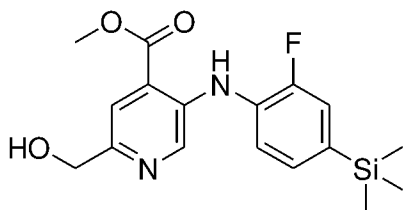
LCMS m/z：349 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.91分鐘（分析條件G）

【0388】 化合物14：

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

[化277]



在5-（2-氟-4-三甲基矽基苯胺基）-4-甲氧羰基吡啶-2-羧酸（化

合物13b，570mg，1.57mmol）的無水THF溶液（16mL）中，添加硼烷二甲基硫醚錯合物（0.747mL，7.86mmol），在室溫攪拌2小時。在反應混合物中添加乙酸（1.58mL，27.6mmol），進行減壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為淡黃色固體之標題化合物（350mg，64%）。

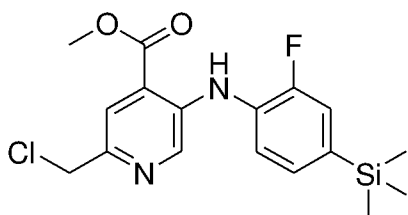
LCMS m/z：349 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.91分鐘（分析條件G）

【0389】 化合物15：

甲基 2-（氯甲基）-5-（2-氟-4-三甲基矽基苯胺基）吡啶-4-羧酸酯

[化278]



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

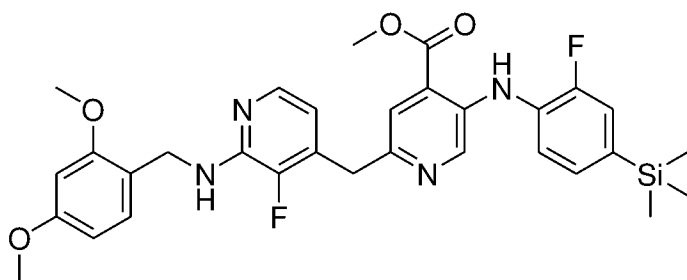
LCMS m/z：367 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.11分鐘（分析條件G）

【0390】 化合物16：

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

[化279]



將甲基 2-（（氯甲基）-5-（2-氟-4-三甲基矽基苯胺基）吡啶-4-羧酸酯（化合物15，584mg，1.59mmol）、〔2-〔（2,4-二甲氧基苯基）甲基胺基〕-3-氟吡啶-4-基〕硼酸（化合物a4，731mg，2.39mmol）、肆-三苯基磷鉀（184mg，0.159mmol）及碳酸鉀（660mg，4.78mmol）的1,4-二[口罌]烷懸浮液（17mL）在110℃攪拌2小時。在反應混合物中添加水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水進行清洗，以無水硫酸鈉使其乾燥，將乾燥劑濾除後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以管柱層析法（己烷/乙酸乙酯）進行精製，獲得為黃色固體之標題化合物（583mg，62%）。

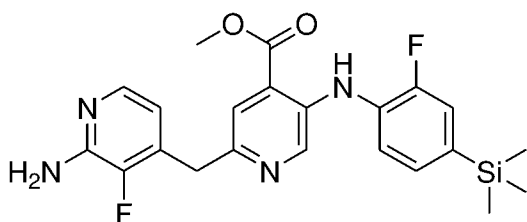
LCMS m/z : 593 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.13分鐘（分析條件G）

【0391】 化合物17：

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

[化280]



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

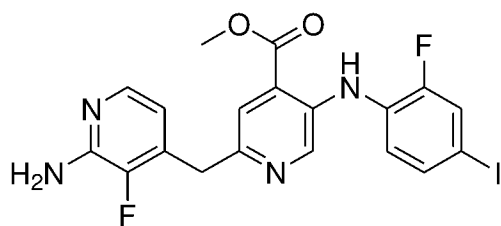
LCMS m/z : 443 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.83分鐘（分析條件G）

【0392】 化合物18：

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

[化281]



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

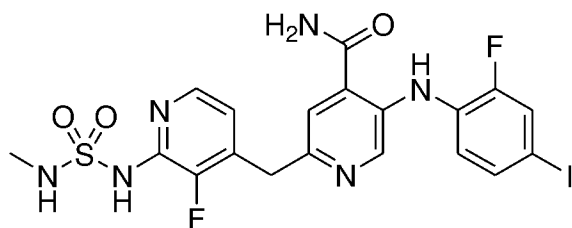
LCMS m/z : 497 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.69分鐘（分析條件G）

【0393】 化合物L-1：

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

[化282]



以與化合物a7、化合物K-10及化合物A-1的製造例同樣的條件，由甲基 2

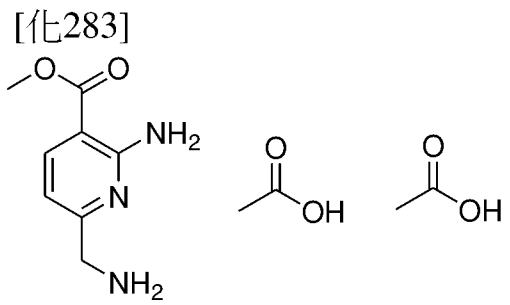
—〔（2—胺基—3—氟吡啶—4—基）甲基〕—5—（2—氟—4—碘苯胺基）吡啶—4—羧酸酯（化合物18）合成標題化合物。

LCMS m/z：575〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：1.36分鐘（分析條件B）

【0394】 化合物m1：

甲基 2—胺基—6—（胺基甲基）吡啶—3—羧酸酯二乙酸鹽



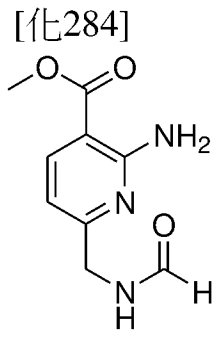
在甲基 2—胺基—6—氨基吡啶—3—羧酸酯（9.14g，51.6mmol）的乙酸（100mL）及甲醇（100mL）混合溶液中，添加鈀負載活性碳粉末觸媒（10%鈀）（933mg，0.877mmol），在氫氣環境下，在室溫攪拌4小時。將反應混合物進行矽藻土過濾，將濾液進行減壓濃縮，獲得標題化合物的粗生成物（15.3g）。

LCMS m/z：182〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：0.26分鐘（分析條件G）

【0395】 化合物m2：

甲基 2—胺基—6—（甲醯胺甲基）吡啶—3—羧酸酯



在甲基 2—胺基—6—（胺基甲基）吡啶—3—羧酸酯二乙酸鹽（化合物m1，

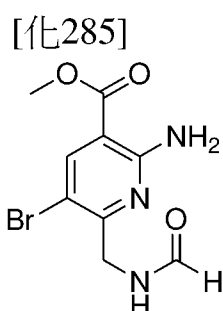
14.7g, 48.8mmol) 的甲酸溶液 (230mL) 中, 耗費30分鐘添加無水乙酸 (115mL, 1.22mol), 在70°C攪拌整晚。將反應混合物進行減壓濃縮, 在所得之殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液, 以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水進行清洗, 以無水硫酸鎂使其乾燥, 將乾燥劑濾除後, 進行減壓濃縮。將所得之殘渣以胺基矽膠管柱層析法進行精製, 獲得為黃色固體之標題化合物 (8.16g, 80%)。

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

HPLC保持時間: 0.29分鐘 (分析條件G)

【0396】 化合物m3:

甲基 2-胺基-5-溴-6-(甲醯胺甲基)吡啶-3-羧酸酯



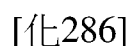
在甲基 2-胺基-6-(甲醯胺甲基)吡啶-3-羧酸酯 (化合物m2, 9.25g, 44.2mmol) 的無水乙腈溶液 (400mL) 中, 分成數次添加N-溴琥珀醯亞胺 (7.87g, 44.2mmol), 在室溫攪拌1小時。將反應混合物進行減壓濃縮, 在所得之殘渣中添加水。將所得之固體以水進行清洗, 獲得為黃色固體之標題化合物 (12.0g, 94%)。

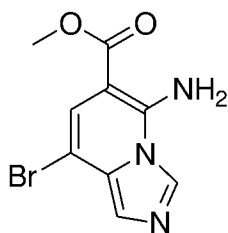
LCMS m/z : 288 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分鐘 (分析條件G)

【0397】 化合物m4:

甲基 5-胺基-8-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯





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

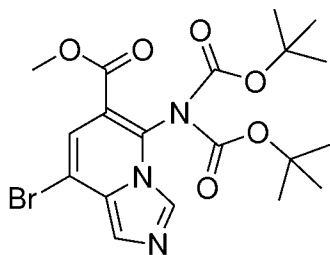
LCMS m/z: 270 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.65分鐘(分析條件G)

【0398】 化合物m5:

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

[化287]



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

LCMS m/z: 470 [M+H]⁺

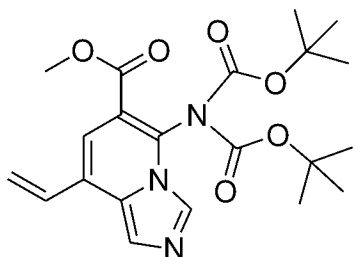
第 217 頁, 共 256 頁(發明說明書)

HPLC保持時間：0.95分鐘（分析條件G）

【0399】 化合物m6：

甲基 5-〔雙〔（2-甲基丙烷-2-基）氧基羰基〕胺基〕-8-乙烯基咪唑并〔1,5-a〕吡啶-6-羧酸酯

[化288]



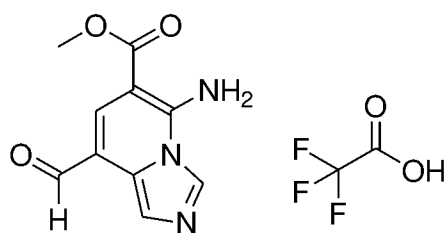
將甲基 5-〔雙〔（2-甲基丙烷-2-基）氧基羰基〕胺基〕-8-溴咪唑并〔1,5-a〕吡啶-6-羧酸酯（化合物m5，2.5g，5.32mmol）、鉀乙烯基三氟硼酸酯（1.07g，7.97mmol）、肆-三苯基膦鈹（614mg，0.532mmol）及碳酸鉀（5.20g，16.0mmol）的1,4-二[口罈]烷（40mL）及水（10mL）混合懸浮液在在100℃攪拌2小時。將反應混合物以乙酸乙酯進行萃取，將有機層以飽和食鹽水進行清洗，以無水硫酸鎂使其乾燥。將乾燥劑濾除後，進行減壓濃縮，將所得之殘渣以矽膠管柱層析法進行精製，獲得為黃色固體之標題化合物（1.68g，76%）。

LCMS m/z：418〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：0.89分鐘（分析條件G）

【0400】 化合物m8：

甲基 5-胺基-8-甲醯基咪唑并〔1,5-a〕吡啶-6-羧酸酯三氟乙酸鹽
[化289]



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

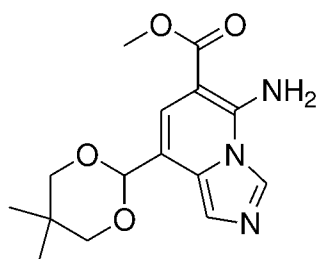
LCMS m/z : 220 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.48分鐘（分析條件G）

【0401】 化合物m9：

甲基 5-胺基-8-（5,5-二甲基-1,3-二[口罈]烷-2-基）咪唑并〔1,5-a〕吡啶-6-羧酸酯

[化290]



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

LCMS m/z : 306 [M+H]⁺

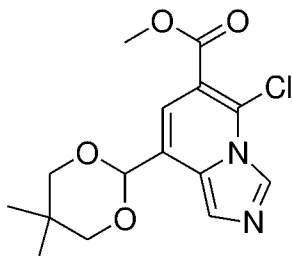
HPLC保持時間：0.66分鐘（分析條件G）

【0402】 化合物m10：

第 219 頁，共 256 頁(發明說明書)

甲基 5-氯-8-(5,5-二甲基-1,3-二[口喩]烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯

[化291]



將甲基 5-胺基-8-(5,5-二甲基-1,3-二[口喩]烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯（化合物m9，340mg，1.11mmol）的乙腈懸浮液（15mL）冷卻至0°C，添加氯化銅（I）（165mg，1.67mmol）及氯化銅（II）（225mg，1.67mmol）。接著，添加亞硝酸tert-丁酯（172mg，1.67mmol），在室溫攪拌30分鐘。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以逆相管柱層析法進行精製，獲得為紅色固體之標題化合物（237mg，66%）。

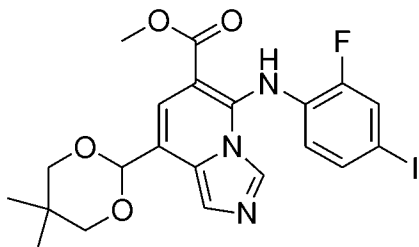
LCMS m/z：325 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.77分鐘（分析條件G）

【0403】 化合物m11：

甲基 8-(5,5-二甲基-1,3-二[口喩]烷-2-基)-5-(2-氟-4-碘苯胺基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯

[化292]



將甲基 5-氯-8-(5,5-二甲基-1,3-二[口喩]烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸酯（化合物m10，237mg，0.730mmol）、碳酸鉀（713mg，

2.19mmol) 及 2-氟-4-碘苯胺 (346mg, 1.46mmol) 的 DMA 懸浮液 (4mL) 在 50°C 攪拌整晚。在反應混合物中添加水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和食鹽水進行清洗，以無水硫酸鎂使其乾燥，將乾燥劑濾除後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法進行精製，獲得為黃色固體之標題化合物 (210mg, 55%)。

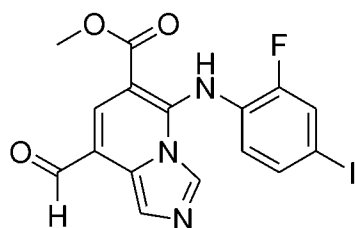
LCMS m/z : 526 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.02 分鐘 (分析條件 G)

【0404】 化合物 m12:

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

[化293]



將甲基 8-(5,5-二甲基-1,3-二[口罈]烷-2-基)-5-(2-氟-4-碘苯胺基)咪唑并 [1,5-a] 吡啶-6-羧酸酯 (化合物 m11, 210mg, 0.400mmol) 的水 (2mL) 及 TFA (2mL) 混合懸浮液在室溫攪拌 1 小時。將反應混合物進行減壓濃縮，將所得之殘渣以逆相管柱層析法 (0.1% 甲酸水溶液/0.1% 甲酸乙腈溶液) 進行精製，獲得為黃色固體之標題化合物 (168mg, 96%)。

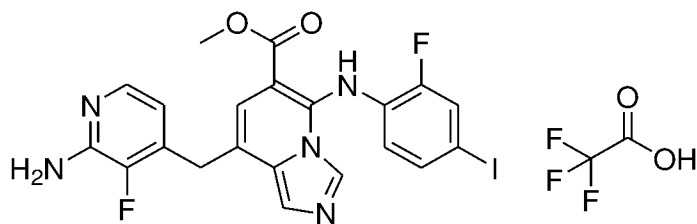
LCMS m/z : 440 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.84 分鐘 (分析條件 G)

【0405】 化合物 m15:

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

[化294]



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

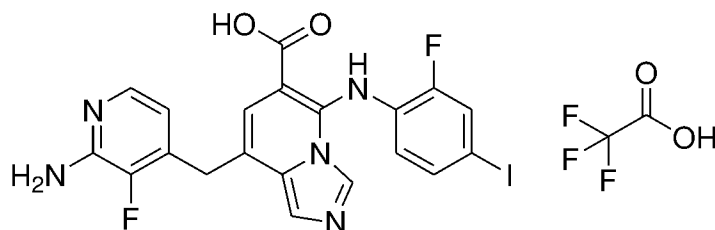
LCMS m/z : 536 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.54分鐘（分析條件F）

【0406】 化合物m16：

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

[化295]



將甲基 8-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-5-（2-氟-4-碘苯胺基）咪唑并〔1,5-a〕吡啶-6-羧酸酯三氟乙酸鹽（化合物m15，60mg，0.092mmol）及氫氧化鋰一水合物（78mg，1.85mmol）的THF（3mL）及水（2mL）混合懸浮液在50℃攪拌整晚。添加甲酸使反應混合物成為酸性後，進行減壓濃縮。將所得之殘渣以逆相管柱層析法（0.1%TFA水溶液/0.1%TFA乙腈溶液）進行精製，獲得為黃色固體之標題化合物（42mg，72%）。

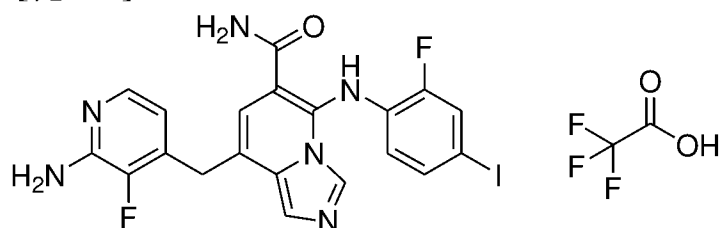
LCMS m/z : 522 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.45分鐘（分析條件F）

【0407】 化合物m17：

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

[化296]



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

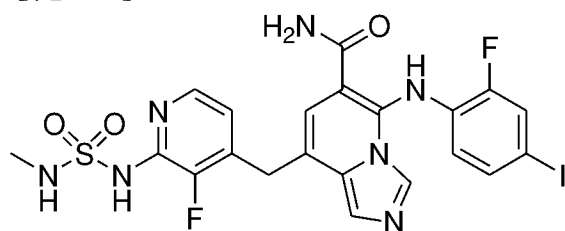
LCMS m/z：521〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：0.41分鐘（分析條件F）

【0408】 化合物M-1：

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

[化297]



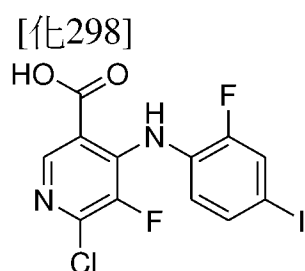
以與化合物A-1的製造例同樣的條件，由8-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-5-（2-氟-4-碘苯胺基）咪唑并〔1,5-a〕吡啶-6-甲醯胺三氟乙酸鹽（化合物m17）合成標題化合物。

LCMS m/z : 614 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.18分鐘（分析條件B）

【0409】 化合物n1：

6-氯-5-氟-4-（2-氟-4-碘苯胺基）吡啶-3-羧酸



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

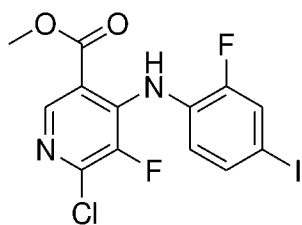
LCMS m/z : 411 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.85分鐘（分析條件G）

【0410】 化合物n2：

甲基 6-氯-5-氟-4-（2-氟-4-碘苯胺基）吡啶-3-羧酸酯

[化299]



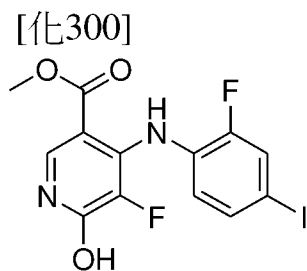
以與化合物a1的製造例同樣的條件，由6-氯-5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)吡啶-3-羧酸(化合物n1)合成標題化合物。

LCMS m/z : 425 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：1.04分鐘(分析條件G)

【0411】 化合物n3：

甲基 5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-6-羥基吡啶-3-羧酸酯



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

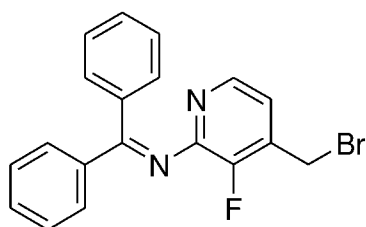
LCMS m/z : 407 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.72分鐘(分析條件G)

【0412】 化合物n4：

N-[4-(溴甲基)-3-氟吡啶-2-基]-1,1-二苯基甲烷亞胺

[化301]



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

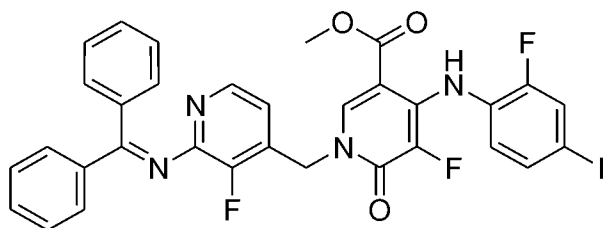
LCMS m/z : 369 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.94分鐘(分析條件G)

【0413】 化合物n5:

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

[化302]



在甲基 5-氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-6-羥基吡啶-3-羧酸酯(化合物n3, 30mg, 0.074mmol)的無水DMF溶液(0.739mL)中, 添加氫化鋰(1.85mg, 0.222mmol), 在室溫攪拌30分鐘。接著, 添加N-〔4-(溴甲基)-3-氟吡啶-2-基〕-1,1-二苯基甲烷亞胺(化合物n4, 82mg, 0.222mmol)的無水THF溶液(0.5mL), 在室溫攪拌1小時。之後, 再添加氫化鋰(1mg, 0.126mmol)

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

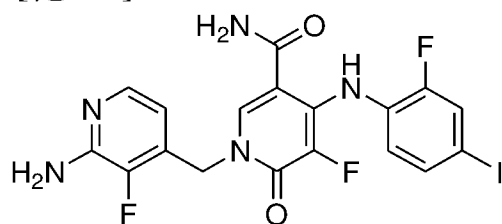
LCMS m/z : 695 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 1.05分鐘 (分析條件G)

【0414】 化合物n8 :

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

[化303]



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

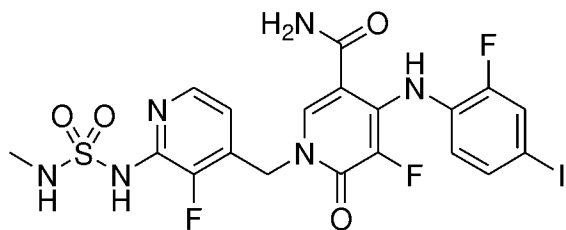
LCMS m/z : 516 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 0.52分鐘 (分析條件C)

【0415】 化合物N-1 :

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

[化304]



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

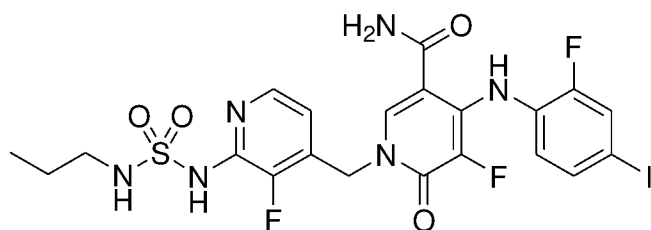
LCMS m/z : 609 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.94分鐘(分析條件A)

【0416】 化合物N-2：

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

[化305]



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

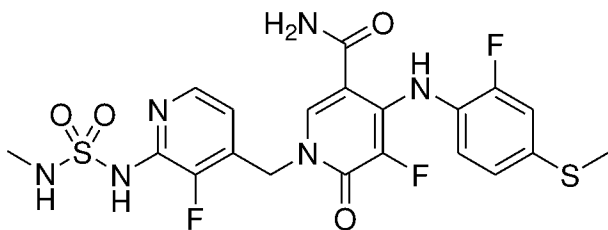
LCMS m/z : 637 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.04分鐘(分析條件A)

【0417】 化合物N-3：

5-氟-1-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺醯基)吡啶-4-基〕甲基〕-4-(2-氟-4-甲基氫硫基苯胺基)-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化306]



以與化合物a16及化合物A-1的製造例同樣的條件，由1-〔（2-胺基-3-氟吡啶-4-基）甲基〕-5-氟-4-（2-氟-4-碘苯胺基）-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺（化合物n8）合成標題化合物。

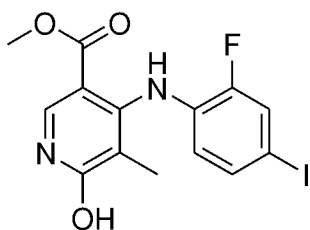
LCMS m/z : 529 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.88分鐘（分析條件A）

【0418】 化合物p3：

甲基 4-（2-氟-4-碘苯胺基）-6-羥基-5-甲基吡啶-3-羧酸酯

[化307]



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

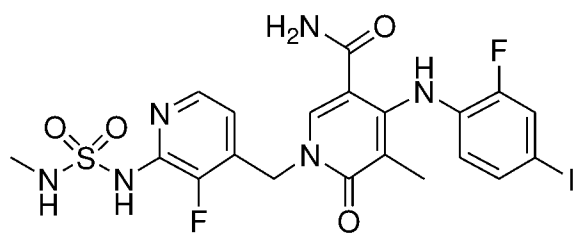
LCMS m/z : 403 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.76分鐘（分析條件G）

【0419】 化合物P-1：

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

[化308]



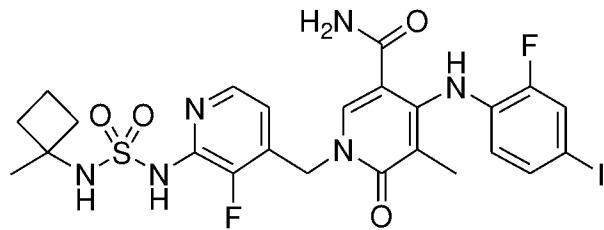
以與化合物n4、化合物b2、化合物m17、化合物a6及化合物A-1的製造例同樣的條件，由甲基 4-（2-氟-4-碘苯胺基）-6-羥基-5-甲基吡啶-3-羧酸酯（化合物p3）合成標題化合物。但是，使用2M氫氧化鈉水溶液以取代化合物b2的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物，使用4M氯化氫1,4-二[口罈]烷溶液以取代化合物a6的製造例所使用之三氟乙酸。

LCMS m/z : 605 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.66分鐘（分析條件C）

【0420】 化合物P-3：

4-（2-氟-4-碘苯胺基）-1-〔〔3-氟-2-〔（1-甲基環丁基）胺磺醯基胺基〕吡啶-4-基〕甲基〕-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺
[化309]



以與化合物n4、化合物b2、化合物m17、化合物a6及化合物A-1的製造例同樣的條件，由甲基 4-（2-氟-4-碘苯胺基）-6-羥基-5-甲基吡啶-3-羧酸酯（化合物p3）合成標題化合物。但是，使用2M氫氧化鈉水溶液以取代化合物b2的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物，使用4M氯化氫1,4-二[口罈]烷溶液以取代化合物a6的製造例所使用之三氟乙酸，使用對應之胺磺酸 4-硝基苯酯以取代化合物A-1的製造例所使用之甲基胺磺酸 4-硝基苯酯。

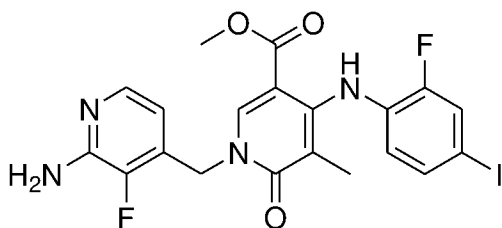
LCMS m/z : 659 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.76分鐘（分析條件C）

【0421】 化合物p9：

甲基 4-（2-氟-4-碘苯胺基）-6-羥基-5-甲基吡啶-3-羧酸酯

[化310]



以與化合物n4及化合物a6的製造例同樣的條件，由甲基 4-（2-氟-4-碘苯胺基）-6-羥基-5-甲基吡啶-3-羧酸酯（化合物p3）合成標題化合物。但是，使用二-*tert*-丁基 2-〔4-（溴甲基）-3-氟吡啶-2-基〕亞胺基丙烷二酸酯以取代化合物n4的製造例所使用之N-〔4-（溴甲基）-3-氟吡啶-2-基〕-1,1-二苯基甲烷亞胺，使用4M氯化氫1,4-二[口罈]烷溶液以取代化合物a6的製造例所使用之三氟乙酸。

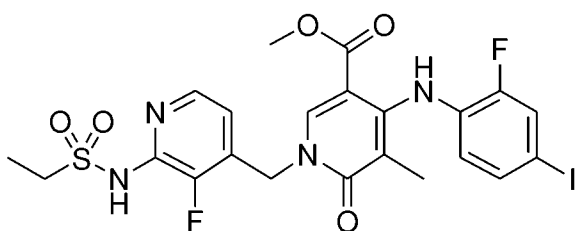
LCMS m/z：527〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：0.72分鐘（分析條件G）

【0422】 化合物p10：

甲基 1-〔〔2-（乙基磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-4-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯

[化311]



以與化合物A-25的製造例同樣的條件，由甲基 4-（2-氟-4-碘苯胺基）-6-羥基-5-甲基吡啶-3-羧酸酯（化合物p9）及乙基磺醯氯合成標題化合物。

物。但是，使用DIPEA以取代吡啶，使用無水DCM以取代無水DMA。

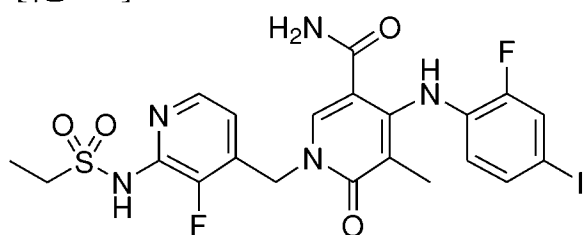
LCMS m/z : 619 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.87分鐘（分析條件G）

【0423】 化合物P-2：

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

[化312]



以與化合物b2及化合物K-10的製造例同樣的條件，由甲基 1- [[2- (乙基磺醯基胺基) - 3- 氟吡啶 - 4- 基] 甲基] - 4- (2- 氟 - 4- 碘苯胺基) - 5- 甲基 - 6- 側氧基吡啶 - 3- 羧酸酯（化合物p10）合成標題化合物。但是，使用1M氫氧化鈉以取代化合物b2的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物。

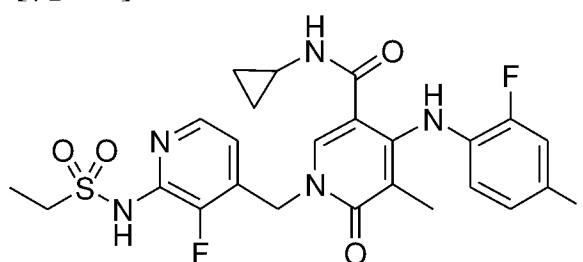
LCMS m/z : 604 [M+H] ⁺

HPLC保持時間：0.67分鐘（分析條件C）

【0424】 化合物P-4：

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

[化313]



以與化合物b2及化合物K-10的製造例同樣的條件，由甲基 1-〔〔2-(乙基磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯(化合物p10)合成標題化合物。但是，使用1M氫氧化鈉水溶液以取代化合物b2的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物，使用對應之胺以取代化合物K-10的製造例所使用之7M氨MeOH溶液。

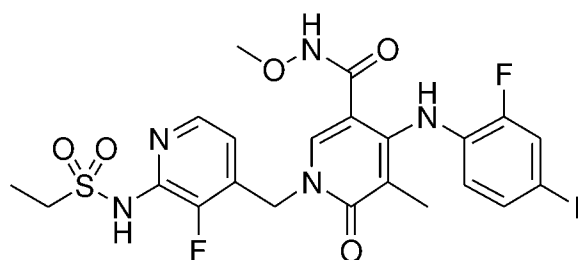
LCMS m/z : 644 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.74分鐘(分析條件C)

【0425】 化合物P-5：

1-〔〔2-(乙基磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-甲氧基-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化314]



以與化合物b2及化合物K-10的製造例同樣的條件，由甲基 1-〔〔2-(乙基磺醯基胺基)-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯(化合物p10)合成標題化合物。但是，使用1M氫氧化鈉水溶液以取代化合物b2的製造例所使用之氫氧化鋰一水合物，使用對應之胺以取代化合物K-10的製造例所使用之7M氨MeOH溶液。

LCMS m/z : 634 [M+H]⁺

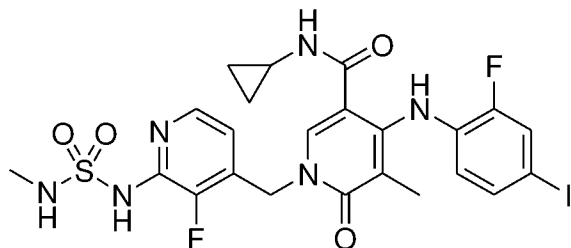
HPLC保持時間：0.67分鐘(分析條件C)

【0426】 化合物P-6：

N-環丙基-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-1-〔〔3-氟-2-(甲基胺磺

醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺

[化315]



以與化合物b2、化合物a12及化合物A-25的製造例同樣的條件，由甲基 1-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯(化合物p9)合成標題化合物。但是，使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert-丁氧基胺鹽酸鹽。

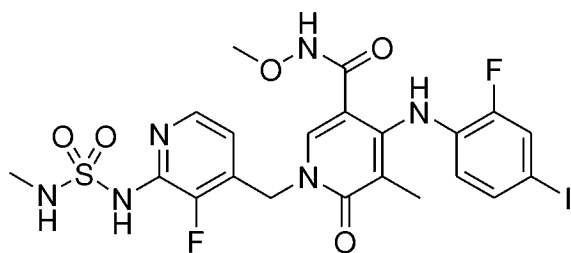
LCMS m/z : 645 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.73分鐘(分析條件C)

【0427】 化合物P-7：

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

[化316]



以與化合物b2、化合物a12及化合物A-25的製造例同樣的條件，由甲基 1-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-羧酸酯(化合物p9)合成標題化合物。但是，使用對應之胺以取代化合物a12的製造例所使用之tert-丁氧基胺鹽酸鹽。

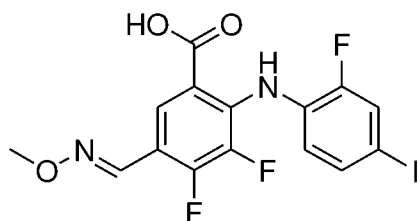
LCMS m/z : 635 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.65分鐘（分析條件C）

【0428】 化合物aa01：

3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-5-[(E)-甲氧基亞胺基甲基]苯甲酸

[化317]

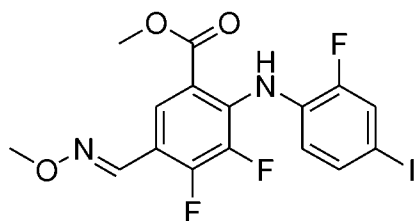


使3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-5-甲醯基苯甲酸(20.0g, 47.5mmol)懸浮於甲苯(200mL)，添加甲基羥基胺鹽酸鹽(4.73g, 56.6mmol)及三乙胺(5.75g, 56.8mmol)，在100℃攪拌4小時。在反應混合物中添加水(200mL)，以1M鹽酸調整成pH5，以乙酸乙酯萃取2次。將有機層以食鹽水進行清洗，以無水硫酸鈉使其乾燥。將乾燥劑濾除後，進行減壓濃縮，獲得為綠色固體之標題化合物(20g, 94%)。

【0429】 化合物aa02：

甲基 3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-5-[(E)-甲氧基亞胺基甲基]苯甲酸酯

[化318]



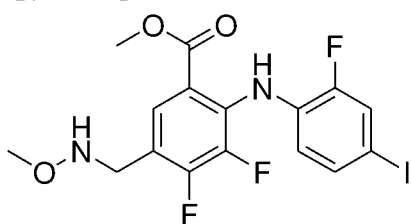
將3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)胺基)-5-[(E)-甲氧基亞胺基甲基]苯甲酸(化合物aa01, 6.00g, 13.3mmol)的THF(100mL)及MeOH(50mL)混合懸浮液冷卻至0℃，添加2M二偶氮甲基三甲基矽烷己烷溶液(10mL，

20mmol)，在室溫攪拌2小時。在反應混合物中添加水，以乙酸乙酯萃取2次。將有機層以飽和食鹽水清洗2次，以無水硫酸鈉使有機層乾燥。將乾燥劑濾除後，進行減壓濃縮，獲得為灰白色固體之標題化合物（5.10g，82%）。

【0430】 化合物aa03：

甲基 3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔（甲氧基胺基）甲基〕
苯甲酸酯

[化319]

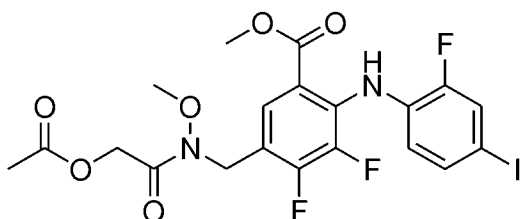


將甲基 3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔（E）-甲氧基亞胺基甲基〕苯甲酸酯（化合物aa02，5.00g，10.8mmol）的二氯甲烷（200mL）溶液冷卻至0℃，添加二氯乙酸（11.0g，86.2mmol）及硼烷-吡啶錯合物（7.93g，86.2mmol），在室溫攪拌16小時。在反應混合物中添加碳酸氫鈉水溶液，以二氯甲烷萃取2次。將有機層以飽和食鹽水進行2次清洗，以無水硫酸鈉使有機層乾燥。將乾燥劑濾除後，進行減壓濃縮，將所得之殘渣以矽膠管柱層析法（乙酸乙酯/石油醚）進行精製，獲得為白色固體之標題化合物（3.00g，60%）。

【0431】 化合物aa04：

甲基 5-〔〔（2-乙醯基氧基乙醯基）-甲氧基胺基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲酸酯

[化320]

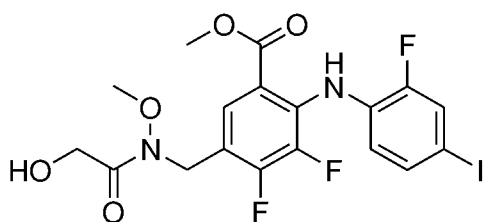


使甲基 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔(甲氧基胺基)甲基〕苯甲酸酯(化合物aa03, 3.00g, 6.44mmol)溶解於二氯甲烷(100mL), 添加三乙胺(975mg, 9.65mmol)。再在-10°C滴下2-氯-2-(羥亞胺基)乙酸乙酯(923mg, 6.76mmol), 在同溫度攪拌20分鐘。在反應混合物中添加水, 以二氯甲烷萃取2次。將有機層以飽和食鹽水清洗2次, 以無水硫酸鈉使其乾燥。將乾燥劑濾除後, 將濾液進行減壓濃縮, 獲得為白色固體之標題化合物(1.1g, 70%)。

【0432】 化合物aa05:

甲基 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-〔〔(2-羥基乙醯基)-甲氧基胺基〕甲基〕苯甲酸酯

[化321]

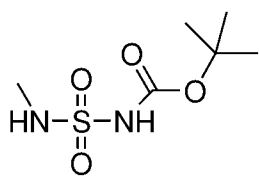


使甲基 5-〔〔(2-乙醯基氧基乙醯基)-甲氧基胺基〕甲基〕-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲酸酯(化合物aa04, 2.20g, 3.89mmol)溶解於甲醇(100mL), 在0°C添加碳酸鉀(536mg, 3.88mmol), 在同溫度攪拌20分鐘。在反應混合物中添加氯化銨水溶液, 以二氯甲烷萃取2次。將有機層以飽和食鹽水清洗2次, 以無水硫酸鈉使其乾燥。將乾燥劑濾除後, 進行減壓濃縮, 獲得為白色固體之標題化合物(1.80g, 88%)。

【0433】 化合物aa06:

tert-丁基 N-(甲基胺磺醯基)胺甲酸酯

[化322]

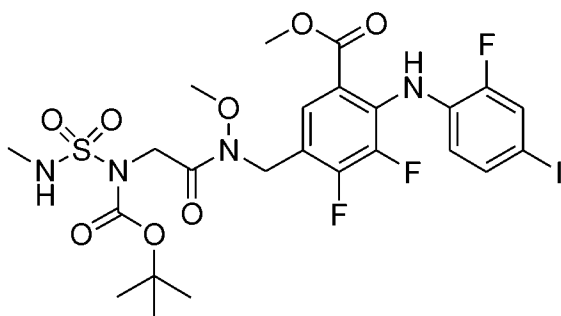


使2-甲基-丙烷-2-醇 (4.3g, 58.1mmol) 溶解於二氯甲烷 (100mL) , 在-5°C 添加氯磺醯異氰酸酯 (8.15g, 58.5mmol) , 在同溫度攪拌30分鐘。再添加三乙胺 (17.4g, 172mmol) 及2M甲基胺 二氯甲烷溶液 (30mL) , 在室溫攪拌3小時。將反應混合物以1M鹽酸及飽和食鹽水進行清洗, 以無水硫酸鈉使有機層乾燥。將乾燥劑濾除後, 將濾液進行減壓濃縮, 獲得為白色固體之標題化合物 (4.0g, 33%) 。

【0434】 化合物aa07：

甲基 3,4-二氟-2- (2-氟-4-碘苯胺基) -5- [[甲氧基- [2- (2-甲基丙烷-2-基) 氧基羰基- (甲基胺磺醯基) 胺基] 乙醯基] 胺基] 苯甲酸酯

[化323]



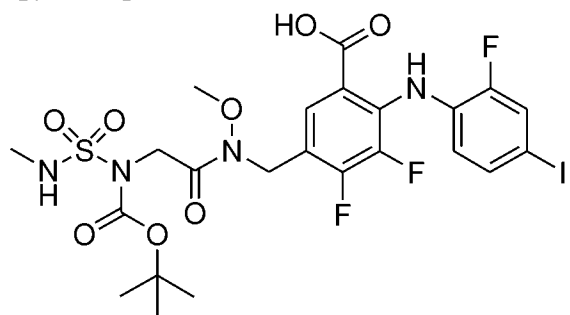
使甲基 3,4-二氟-2- (2-氟-4-碘苯胺基) -5- [[(2-羥基乙醯基) -甲氧基胺基] 甲基] 苯甲酸酯 (化合物aa05, 1.80g, 3.43mmol) 溶解於無水THF (50mL) , 添加三苯基膦 (1.35g, 5.15mmol) 及tert-丁基 N- (甲基胺磺醯基) 胺甲酸酯 (化合物aa06, 865mg, 4.11mmol) 。再在0°C 添加偶氮二羧酸二異丙酯 (1.04g, 5.15mmol) , 在室溫攪拌2小時。在反應混合物中添加水, 以乙酸乙酯萃取3次。將有機層以飽和食鹽水清洗3次, 以無水硫酸鈉使其乾燥。

將乾燥劑濾除後，進行減壓濃縮，將所得之殘渣以矽膠管柱層析法（石油醚/乙酸乙酯）進行精製，獲得為白色固體之標題化合物（1.50g，61%）。

【0435】 化合物aa08：

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[[甲氧基-[2-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基-(甲基胺磺酰基)胺基]乙酰基]胺基]甲基]苯甲酸

[化324]

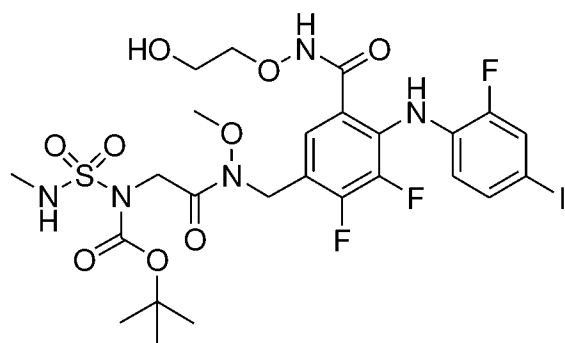


將甲基 3,4-二氟-2- (2-氟-4-碘苯胺基) -5- [[甲氧基- [2- [(2-甲基丙烷-2-基) 氧基羰基- (甲基胺磺醯基) 胺基] 乙醯基] 胺基] 甲基] 苯甲酸酯 (化合物aa07, 1.50g, 2.09mmol) 的THF (50mL) 溶液冷卻至0℃, 添加1M氫氧化鋰水溶液 (20.9mL, 20.9mmol), 在室溫攪拌16小時。在反應混合物中添加1M鹽酸調整成pH4調整, 以乙酸乙酯萃取2次。將有機層以飽和食鹽水清洗2次, 以無水硫酸鈉使其乾燥。將乾燥劑濾除後, 進行減壓濃縮, 將所得之殘渣以逆相管柱層析法 (0.5%三氟乙酸水溶液/0.5%三氟乙酸乙腈溶液) 進行精製, 獲得為白色固體之標題化合物 (0.80g, 54%)。

【0436】 化合物aa09：

tert-丁基 N-〔2-〔〔2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-(2-羟基乙氧基胺甲酰基)苯基〕甲基-甲氧基胺基〕-2-側氧基乙基〕-N-(甲基胺磺酰基)胺甲酸酯

[化325]



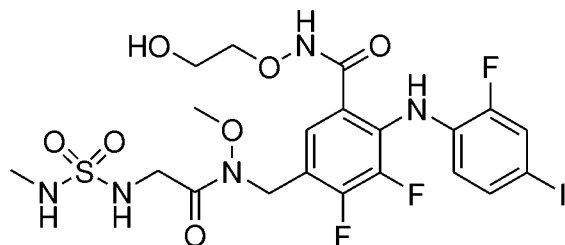
在3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[[甲氧基-[2-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基-(甲基胺磺醯基)胺基]乙醯基]胺基]甲基]苯甲酸(化合物aa08, 80mg, 0.114mmol)的無水DMF溶液(0.6mL)中,添加EDC·HCl(33mg)、3,4-二氫-3-羥基-4-側氧基-1,2,3-苯并三[口井](28mg)、2-胺基氧基乙醇(25 μL)及DIPEA(0.10mL),在室溫攪拌3小時。將反應混合物以逆相管柱層析法(0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液)進行精製,獲得為無色固體之標題化合物(49mg, 56%)。

LCMS m/z : 762 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.89分鐘(分析條件C)

【0437】 化合物AA-1:

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基乙氧基)-5-[[[甲氧基-[2-(甲基胺磺醯基胺基)乙醯基]胺基]甲基]苯甲醯胺
[化326]



使tert-丁基 N-[[2-[[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-(2-羥基乙氧基胺甲醯基)苯基]甲基-甲氧基胺基]-2-側氧基乙基]-N-(甲基胺磺醯基)胺甲酸酯(化合物aa09, 84.9mg, 1.11mmol)溶解於4M氬

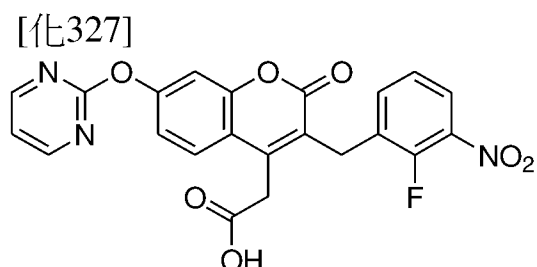
化氫1,4-二[口罈]烷溶液（1.7mL），在室溫進行攪拌。將反應混合物進行濃縮後，以逆相管柱層析法（0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液）進行精製，獲得為白色固體之標題化合物（49mg，66%）。

LCMS m/z：662 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.00分鐘（分析條件A）

【0438】 化合物aa19：

2-〔3-〔（2-氟-3-硝基苯酯）甲基〕-2-側氧基-7-嘧啶-2-基氧基苯并呋喃-4-基〕乙酸

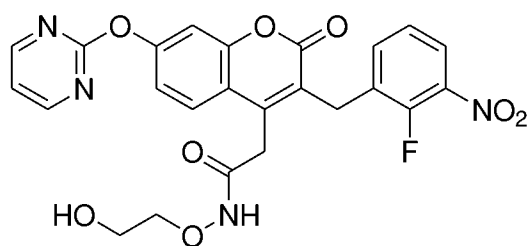


在3-〔（2-氟-3-硝基苯酯）甲基〕-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基苯并呋喃-2-酮（2.50g，5.84mmol）的無水THF（80mL）溶液中，在氮氣體環境下，在-78℃添加1M鋰雙（三甲基矽基）醯胺的THF溶液（61.4mL），在0℃攪拌3小時。在反應容器內添加二氧化碳，將反應混合物在二氧化碳氣體環境下，在-20℃~0℃再攪拌60分鐘。在反應混合物中添加水，以乙酸乙酯萃取3次，以無水硫酸鈉使有機層乾燥。將乾燥劑濾除後，進行減壓濃縮，將所得之殘渣以矽膠管柱層析法（二氯甲烷/甲醇）進行精製，獲得為黃色固體之標題化合物（2.0g，74%）。

【0439】 化合物aa20：

2-〔3-〔（2-氟-3-硝基苯酯）甲基〕-2-側氧基-7-嘧啶-2-基氧基苯并呋喃-4-基〕-N-（2-羥基乙氧基）乙醯胺

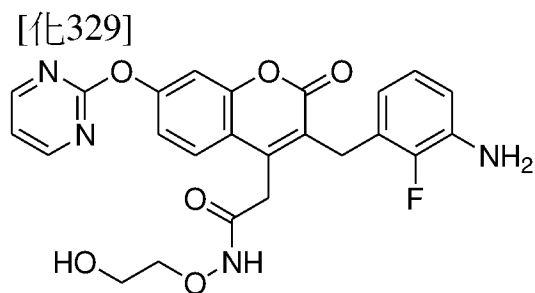
[化328]



使2-〔3-〔(2-氟-3-硝基苯酯)甲基]-2-側氧基-7-嘧啶-2-基氧基苯并呋喃-4-基〕乙酸(化合物aa19, 100mg, 0.21mmol)溶解於二氯甲烷(10mL)及無水DMF(1mL), 添加HATU(91.2mg, 0.24mmol)及DIPEA(56.8mg, 0.44mmol), 在室溫攪拌10分鐘。在反應混合物中添加2-胺基氧基乙醇的二氯甲烷溶液, 再攪拌2小時。在反應混合物中添加水, 以二氯甲烷萃取3次, 以無水硫酸鈉使有機層乾燥。將乾燥劑濾除後, 進行減壓濃縮, 將所得之殘渣以矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇)進行精製, 獲得為黃色固體之標題化合物(70mg, 59%)。

【0440】 化合物aa21:

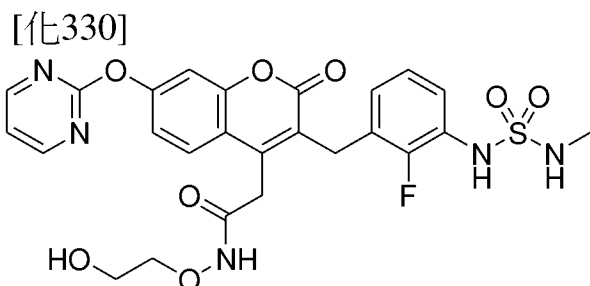
2-〔3-〔(3-胺基-2-氟苯基)甲基]-2-側氧基-7-嘧啶-2-基氧基苯并呋喃-4-基〕-N-(2-羥基乙氧基)乙醯胺



使2-〔3-〔(2-氟-3-硝基苯酯)甲基]-2-側氧基-7-嘧啶-2-基氧基苯并呋喃-4-基〕-N-(2-羥基乙氧基)乙醯胺(化合物aa20, 20mg, 0.04mmol)溶解於2,2,2-三氟乙醇(5mL), 添加鈀/碳(5mg), 在氫氣環境下, 攪拌16小時。將反應混合物進行過濾, 將濾液進行濃縮, 獲得為固體之標題化合物。

【0441】 化合物AA-2：

2-〔3-〔〔2-氟-3-（甲基胺磺醯基胺基）苯基〕甲基〕-2-側氧基-7-嘧啶-2-基氧基苯并呋喃-4-基〕-N-（2-羥基乙氧基）乙醯胺



使2-〔3-〔（3-胺基-2-氟苯基）甲基〕-2-側氧基-7-嘧啶-2-基氧基苯并呋喃-4-基〕-N-（2-羥基乙氧基）乙醯胺（化合物aa12，95mg，0.20mmol）溶解於無水DMF（10mL），添加吡啶（32mg，0.40mmol）及4-二甲基胺基吡啶（2.4mg，0.02mmol）。再在-40℃耗費10分鐘添加甲基胺磺醯氯（52mg，0.32mmol）的無水DMF（5mL）溶液，在0℃攪拌4小時。在反應混合物中添加1M鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以碳酸氫鈉水溶液及食鹽水進行清洗，以無水硫酸鈉使其乾燥。將乾燥劑濾除後，進行減壓濃縮，將所得之殘渣以薄層層析法進行精製，獲得為白色固體之標題化合物（10mg，9%）。

LCMS m/z：574〔M+H〕⁺

HPLC保持時間：1.06分鐘（分析條件A）

【0442】〔試驗例〕

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

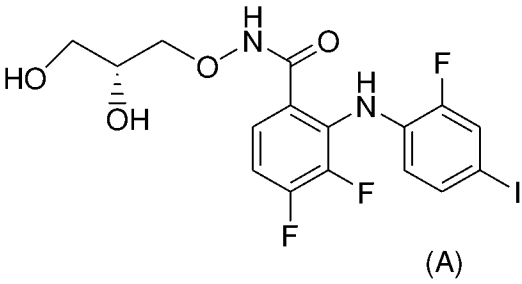
第 243 頁，共 256 頁(發明說明書)

所表示之化合物。又，ref-5表示ACS Medchem.Lett.2014，vol.5，no.4，p.309-314的化合物1，亦即下述式（E）所表示之化合物。

【0443】 ref-1：

N-〔（2R）-2,3-二羟基丙氧基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺（PD0325901）

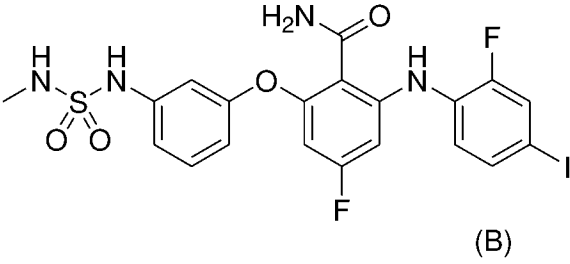
[化331]



【0444】 ref-2：

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

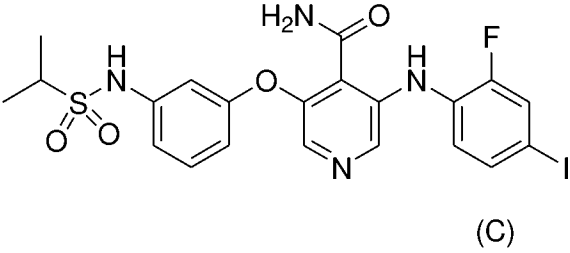
[化332]



【0445】 ref-3：

3-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔3-（丙烷-2-基磺醯基胺基）苯氧基〕吡啶-4-甲醯胺

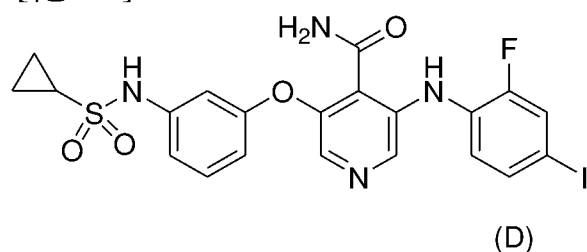
[化333]



【0446】 ref-4 :

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

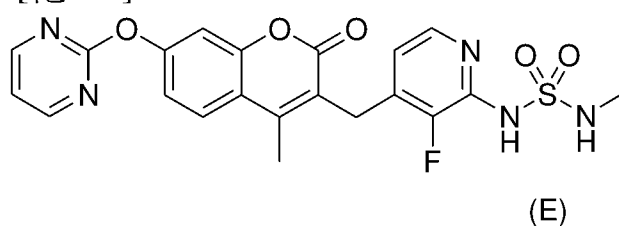
[化334]



【0447】 ref-5 :

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

[化335]



【0448】 (試驗例1)

對於RAF1與MEK1的相互作用之影響

使用Biacore 8K (GE Healthcare), 如以下般調查圖4~11所記載之化合物對於RAF1與MEK1的相互作用造成何種影響。

【0449】 使用Anti-GST Antibody (GE Healthcare), 將已融合GST標籤之RAF1 (Carna Biosciences) 固定於Sensor Chip CM5 (GE Healthcare) 的表面。之後, 在感測晶片的表面, 將電泳緩衝液 (空白 (blank))、40nM MEK1溶液、或40nM MEK1與3 μ M 受驗化合物的混合溶液沖流120秒鐘, 接著將電泳緩衝液進行沖流。作為MEK1, 使用MEK1 Recombinant Humanprotein, Inactive (Thermo Fisher Scientific)。作為電泳緩衝液, 使用已添加1mM DTT (Wako)、10mM MgCl₂

(Wako)、500 μ M ATP (Wako)、0.01% Tween20 (Junsei-Kagaku) 及 1% DMSO (Sigma-Aldrich) 之 PBS (Sigma-Aldrich)，在樣本溶液的製備中亦使用電泳緩衝液。測定係在 15°C 進行。針對 RAF1 及 MEK1 中之任一者，皆在使用前實施由 Lambda Protein Phosphatase (New England Biolabs) 所致之去磷酸化處理，針對 MEK1 進行由尺寸排除層析法所致之精製。

【0450】 對於所得之感測圖（表示與固定化 RAF1 結合之 MEK1 的量的經時性推移之圖表），以 Biacore Insight Evaluation Software 進行雙重參考（double-referencing），再使用 TIBCO Spotfire，進行由 RAF1 的固定化量所致之感測圖的正規化。將經正規化的感測圖揭示於圖 4~11。在各感測圖上，依序記載實驗 ID、Biacore 內槽 (channel) 編號、及化合物編號（但是，「無化合物 (no compound)」表示不存在受驗化合物）。在各感測圖中，橫軸 (X 軸) 表示樣本溶液的添加開始後的時間 (秒鐘)，縱軸 (Y 軸) 表示經正規化的 MEK1 的結合量。

【0451】 (試驗例 2)

對於 MEK 及 ERK 的磷酸化之影響

如以下般，藉由西方墨點法調查圖 12 所記載之化合物 (ref-5 及化合物 A-1) 對於細胞內之 MEK 及 ERK 的磷酸化造成何種影響。

【0452】 以成為每 1 孔 400000 細胞之方式，在 12 孔盤中播種 A549 細胞，在 37°C 的 5% 碳酸氣體培養箱 (incubator) 中，使用已添加 10% 胎牛血清 (SIGMA 公司製) 之達爾伯克改良伊格爾培養基 (Dulbecco's modified Eagle's medium) 進行培養。隔天，在培養基中添加受驗化合物 (0.3 μ M ref-5 或 0.05 μ M 化合物 A-1) 或 DMSO，培養 30 分鐘或 2 小時後，將細胞以細胞刮勺進行回收，並進行可溶化。將已萃取的蛋白質藉由 SDS-PAGE 進行分離，轉錄至 PVDF 膜。阻斷後，將 PVDF 膜以 Phospho-MEK1/2 (Ser217/221) 抗體、MEK1/2 抗體、Phospho-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) 抗體、或 ERK1/2 抗體 (皆為 Cell Signaling Technology

公司製)進行處理。清洗一級抗體後，以HRP標識二級抗體(Cell Signaling Technology公司製)進行處理，清洗後，藉由使用Chemi—Lumi One Super(Nacalai 公司製)之化學發光法檢測訊號。圖12為表示西方印漬術的結果之電泳圖。在圖12中，「p-MEK」及「p-ERK」分別表示經磷酸化之MEK及經磷酸化之ERK。

【0453】 (試驗例3)

MEK1抑制活性

如以下般，藉由螢光偏光法評價下述表3所記載之化合物的MEK1抑制活性。

【0454】 將受驗化合物、CRAF (Thermo Fisher公司製)、MEK1 (Thermo Fisher公司製)及ERK2 (Cerna Biosciences公司製)在包含ATP的緩衝液中進行混合，在30℃使其反應60分鐘。接著，添加FAM標識Erktide (Molecular Devices 公司製)，在30℃使其反應45分鐘。再添加IMAP (註冊商標) Progressive Binding Reagent (Molecular Devices公司製)，在室溫使其反應15分鐘。反應後，以螢光盤式儀 (plate reader) 測定螢光偏光，基於相對於不包含受驗化合物的對照組之抑制率，算出50%抑制濃度 (IC₅₀)。將結果揭示於表3。

【0455】 (試驗例4)

BRAF抑制活性

如以下般，藉由時間分解螢光—螢光共鳴能量轉移法，評價下述表3所記載之化合物的BRAF抑制活性。

【0456】 將受驗化合物、BRAF (Eurofins公司製)及MEK1 (Thermo Fisher 公司製)在包含ATP的緩衝液中進行混合，在30℃使其反應90分鐘。接著，添加 LANCE (註冊商標) Eu—Phospho—MEK1/2 (Ser217/221) 抗體 (PerkinElmer 公司製)，在室溫使其反應60分鐘。反應後，以螢光盤式儀測定螢光共鳴能量移動，基於相對於不包含受驗化合物的對照組之抑制率，算出50%抑制濃度 (IC₅₀)。將結果揭示於表3。

【0457】 (試驗例5)

細胞增殖抑制活性

如以下般，藉由測定生存細胞的ATP量，評價下述表3所記載之化合物的細胞增殖抑制活性。

【0458】 將受驗化合物以DMSO進行系列稀釋後，以不含 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 的磷酸緩衝生理食鹽水稀釋25倍稀釋，將此以每1孔 $5\ \mu\text{L}$ 之方式分注於96孔盤。將人類肺癌細胞株A549、Calu-6或NCI-H2122（皆取自ATCC）的細胞懸浮液，使用已添加10%胎牛血清（SIGMA公司製）之下述培養基，以成為下述細胞數之方式進行製備。將此細胞懸浮液以每1孔 $95\ \mu\text{L}$ 之方式分注至已添加受驗化合物的培養盤中，在 37°C 的5%碳酸氣體培養箱進行培養。4日後，將 $80\ \mu\text{L}$ 的CellTiter-Glo（註冊商標）（Promega公司製）添加至各孔，以螢光盤式儀測定生物發光。基於相對於不包含受驗化合物的對照組之抑制率，算出50%抑制濃度（ IC_{50} ）。將結果揭示於表3。

A549：達爾伯克改良伊格爾培養基（SIGMA公司製）；2000細胞/ $95\ \mu\text{L}$

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

NCI-H2122：RPMI-1640培養基（SIGMA公司製）；2000細胞/ $95\ \mu\text{L}$

【0459】 (試驗例6)

人類肝微粒體代謝穩定性

針對下述表3所記載之化合物，使用Biomek3000（Beckman Coulter），如下般進行在人類肝微粒體中的代謝穩定性試驗。

【0460】 將 1mg/mL 人類肝微粒體（XENOTECH）/ 0.1M 磷酸鉀緩衝液（ $\text{pH}7.4$ ）以每1孔 $400\ \mu\text{L}$ 之方式分注至96孔盤。接著，添加 $200\ \mu\text{M}$ 受驗化合物的DMSO溶液（ $4\ \mu\text{L}$ ），進行培養直至到達 37°C 。在此反應溶液（ $200\ \mu\text{L}$ ）中，

添加已在37°C培養2mM NADPH (ORIENTAL YEAST) /0.1M磷酸鉀緩衝液 (pH7.4) 的溶液 (200 μ L)。在添加0分鐘、5分鐘、15分鐘或30分鐘後，將反應溶液 (50 μ L) 添加至乙腈 (100 μ L) 中，使代謝反應停止。在已使代謝反應停止的各反應溶液中，作為內部標準，添加1 μ M華法林 (warfarin) 水溶液 (50 μ L)。將反應溶液進行過濾，藉由LC/MS/MS (LC：SHIMADZU製NEXERA；MS：ABSciex製4000Qtrap；管柱：Ascentis Express C18 HPLC管柱 (5cm×2.1mm、2.7 μ m)；離子化法：電灑離子化法) 進行分析。由所得之受驗化合物/內部標準的峰面積比，算出相對於0分鐘時的受驗化合物量之殘留率。使用一次消失過程的速度式，由培養時間及殘留率算出消失速度常數 (ke)，使用下述式，算出肝固有清除率 (CLint)。將結果揭示於表3。

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

【0461】 [表3－1]

表 3

化合物 編號	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μ L/分鐘/mg)
A-1	17	1	26	64	5	1
A-2	5	3	1	2	0.1	25
A-3	31	5	25	28	13	10
A-4	17	2	5	7	1	21
A-5	10	5	5	12	1	36
A-6	12	10	17	19	3	20
A-7	18	5	2	18	1	28
A-8	3	4	0.4	2	0.1	33
A-9	4	4	2	7	0.4	56
A-10	5	7	0.1	ND	0.2	89
A-11	7	9	1	ND	1	128
A-12	13	6	6	18	5	121
A-13	1	3	1	3	0.3	31
A-14	2	3	11	27	1	39
A-15	8	4	2	5	1	57
A-16	8	3	14	ND	3	47
A-17	6	4	53	ND	15	6
A-18	8	4	5	7	2	53
A-19	30	3	6	ND	5	35
A-20	23	2	7	ND	6	14
A-21	5	4	31	ND	14	4
A-22	6	2	31	ND	10	47
A-23	35	5	5	ND	1	<1
A-24	129	3	11	51	4	48
A-25	5	2	0.5	2	0.2	7
A-26	5	9	7	ND	2	13
A-27	32	7	24	ND	10	4
A-28	13	9	5	ND	2	11
A-29	14	11	28	ND	6	18
A-30	9	8	3	8	1	10

[表3－2]

表 3 (續)

化合物 編號	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μ L/分鐘/mg)
A-31	49	6	20	31	7	9
A-32	25	6	7	ND	5	19
A-33	10	2	27	68	8	6
A-34	81	3	27	79	12	17
A-35	66	28	21	34	4	15
A-36	74	5	26	61	17	18
A-37	50	7	21	26	7	10
A-38	16	3	66	122	15	17
A-39	41	14	30	79	7	ND
A-40	19	2	4	12	2	2
A-41	29	7	12	8	2	5
A-42	18	6	9	68	7	6
A-43	41	10	2	ND	13	37
A-44	2	19	ND	ND	1	ND
A-45	2	6	5	ND	1	ND
A-46	811	30	ND	367	31	23
A-47	39	21	ND	104	17	38
B-1	2	5	6	11	2	15
B-2	4	3	1	7	1	53
B-3	82	4	2	14	1	22
B-4	19	5	2	6	1	28
B-5	93	6	7	29	5	22
B-6	97	15	2	16	1	20
B-8	47	7	95	233	14	24
B-9	2	4	10	ND	7	11
B-10	22	11	72	33	8	3
B-11	19	3	18	43	16	26
B-12	61	8	14	30	8	39
B-13	13	10	26	34	14	66
B-14	104	13	ND	74	11	4

[表3—3]

表 3 (續)

化合物 編號	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μL/分鐘/mg)
B-15	8	4	ND	60	6	13
B-16	4	12	ND	9	1	10
C-1	72	4	7	16	4	10
C-2	104	2	16	ND	7	17
C-3	12	3	1	ND	0.4	9
C-4	224	23	7	ND	43	40
C-5	56	3	22	ND	4	29
C-6	268	9	6	31	4	74
D-1	96	1	9	ND	5	25
D-2	242	3	9	ND	5	103
D-3	130	1	26	ND	12	68
D-4	196	3	16	67	5	9
D-5	169	7	10	71	5	28
D-6	55	8	8	24	2	34
D-7	282	4	3	9	2	11
D-8	161	21	66	112	8	20
D-9	252	24	ND	28	3	53
D-10	261	34	ND	307	28	107
D-11	6	3	ND	2	0.3	24
D-12	15	14	ND	6	0.4	18
D-13	29	18	ND	6	1	88
D-14	1596	7	ND	117	10	15
D-15	1242	17	ND	118	11	91
D-16	48	6	ND	17	1	51
E-1	40	12	2	6	0.4	17
E-2	86	22	6	19	2	42
E-3	33	5	4	7	2	149
E-4	131	11	6	26	5	168
E-5	19	8	5	17	3	78
E-6	34	17	8	28	6	105

[表3－4]

表 3 (續)

化合物 編號	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μ L/分鐘/mg)
E-7	334	6	1	8	0.4	5
E-8	137	2	3	ND	2	1
E-9	95	11	7	57	6	13
E-10	84	23	4	27	3	51
E-11	454	5	6	73	6	11
E-12	260	17	3	8	2	160
E-13	290	1	30	84	6	25
E-14	343	17	13	71	7	22
E-15	287	4	20	152	7	21
E-16	352	12	33	87	7	<1
E-17	199	6	31	110	7	24
E-18	366	5	7	122	8	29
E-19	332	34	9	87	9	115
E-20	467	13	37	103	11	18
E-21	189	24	30	109	14	13
E-22	302	4	6	87	3	18
E-23	61	6	31	47	4	98
E-24	189	20	26	63	5	10
E-25	284	11	ND	28	7	8
E-26	13	6	ND	5	0.6	13
F-1	246	5	7	ND	3	10
F-2	383	5	8	66	8	15
F-3	380	5	8	118	24	28
G-1	222	12	21	65	6	32
G-2	6	3	2	13	0.4	31
G-3	15	5	7	47	2	29
G-4	53	4	28	259	12	26
G-5	751	78	ND	374	57	86
G-6	32	15	ND	23	2	57
G-7	2468	46	ND	443	75	21

[表3－5]

表 3 (續)

化合物 編號	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μ L/分鐘/mg)
G-8	53	7	ND	232	25	26
G-9	230	13	ND	444	67	22
H-1	7	2	9	21	5	39
H-2	49	2	31	ND	16	77
H-3	2	4	5	ND	1	149
H-4	8	12	9	6	1	11
H-5	115	2	6	ND	4	26
I-1	25	3	5	15	3	19
I-2	47	3	25	103	11	12
I-3	55	2	32	120	21	16
I-4	275	4	444	ND	83	25
J-1	58	4	38	29	8	11
J-2	495	11	351	ND	130	16
J-3	308	11	854	972	123	23
J-4	877	14	>2000	>2000	1061	67
J-5	117	8	7	29	4	20
J-6	86	7	14	27	7	45
J-7	627	12	101	380	29	30
J-8	15	2	24	77	5	3
J-9	64	3	167	232	17	23
J-10	42	10	8	13	2	28
J-11	48	17	13	27	6	47
J-12	2287	ND	226	471	180	19
J-13	29	4	196	281	80	39
J-14	22	3	121	123	37	34
J-15	56	12	ND	284	46	225
K-1	55	3	3	14	4	97
K-2	73	4	6	27	6	234
K-3	84	5	9	31	10	247
K-4	106	11	6	25	5	129

[表3－6]

表 3 (續)

化合物 編號	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μL/分鐘/mg)
K-5	139	9	25	110	23	245
K-6	227	15	25	83	21	499
K-7	31	14	9	27	7	357
K-8	209	14	68	122	29	103
K-9	23	8	17	34	8	185
K-10	128	8	25	81	16	69
K-11	278	15	93	230	85	437
K-12	10	14	7	27	6	546
K-13	115	9	18	53	13	321
L-1	6	2	21	41	17	10
M-1	5	4	27	28	13	59
N-1	1	2	20	ND	28	8
N-2	1	1	193	ND	60	11
N-3	4	5	475	ND	311	19
P-1	2	ND	ND	22	6	15
P-2	8	ND	ND	337	109	3
P-3	3	10	ND	223	96	37
P-4	34	16	ND	45	24	1
P-5	11	11	ND	447	31	2
P-6	13	9	ND	8	4	4
P-7	7	7	ND	72	7	12
ref-1	7	17	7	91	7	20
ref-2	364	12	8	35	3	12
ref-3	5	12	2	10	1	11
ref-4	11	9	2	18	2	32
ref-5	292	11	113	418	27	<1

ND: 未測定

【0462】 (試驗例7)

體內(in vivo)抗腫瘤效果

使用擔癌小鼠，如以下般評價化合物A－1對於具有KRAS變異的癌細胞之效果。

【0463】 將具有KRAS變異的人類肺癌細胞株Calu－6，藉由將細胞懸浮液以26G注射針皮下注射至裸小鼠(CAnN.Cg－Foxn1nu/CrlCrlj，雌，5週齡，Charles

River公司)的腹側部，而移植至小鼠。在腫瘤體積到達約 200mm^3 之移植後17日的時間點，依據受驗化合物的投予量，將小鼠分成5組(各組8隻)，開始投予受驗化合物。對於4組(A-1投予組)的小鼠，每次，使用10%DMSO/10% Cremophor EL/15%PEG400/15%HPCD作為溶劑(載劑(vehicle))，經口投予 0.0625mg/kg 、 0.25mg/kg 、 1mg/kg 或 4mg/kg 的化合物A-1。對於剩下的1組(溶劑對照組)的小鼠，僅經口投予上述溶劑。受驗化合物或溶劑的投予係1日1次，進行10日。

【0464】 在移植後20日、24日及27日的時間點，測定腫瘤體積。腫瘤體積係在使用測徑器測定腫瘤的長徑及短徑後，依循下述的計算式而算出。將結果揭示於圖13。圖13為表示腫瘤體積(平均 $\pm$ 標準偏差)的經時變化之圖表。橫軸(X軸)表示移植後的日數，縱軸(Y軸)表示腫瘤體積。

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

[產業可利用性]

【0465】 本開示的化合物、鹽或溶劑合物、RAF/MEK複合體穩定化劑、MEK抑制劑、醫藥組合物、及細胞增殖性疾病的治療或者預防劑，可利用於細胞增殖性疾病，尤其癌的治療或預防。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種化合物或者其藥學上可接受的鹽，其選自N-環丙基-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺、

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

N-環丙基-5-〔〔2-（乙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺、

N-環丙基-3,4-二氟-5-〔〔3-氟-2-（2-氟乙基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺、

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-N-〔（2-甲基丙烷-2-基）氧基〕苯甲醯胺、

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕-N-甲氧基苯甲醯胺、

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

5-〔〔2-（環丙基胺磺醯基胺基）-3-氟吡啶-4-基〕甲基〕-3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）苯甲醯胺、

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（丙烷-2-基胺磺醯基胺基）吡啶-4-基〕甲基〕苯甲醯胺、

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

3,4-二氟-2-（2-氟-4-碘苯胺基）-5-〔〔3-氟-2-（2-甲基丙

基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-[(1-甲基環丁基)胺磺醯基胺基]吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺、

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

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

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

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

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

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

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

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-[(1-甲基環丁基)胺磺醯基胺基]吡啶-4-基]甲基]-N-甲氧基苯甲醯胺、

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

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

2-(4-溴-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺

醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺、

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

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

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

3,4-二氟-2-[(4-氟-1-苯并噁吩-5-基)胺基]-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺、及

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

【請求項2】一種化合物或者其藥學上可接受的鹽，其選自N-環丙基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺、

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

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

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

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

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺

醯基胺基)吡啶-4-基]甲基]-N-甲氧基苯甲醯胺、

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

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

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

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

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

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-[(1-甲基環丁基)胺磺醯基胺基]吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺、

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

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

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

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

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

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[2-氟-3-(甲烷磺醯

胺) 苯基] 甲基] 苯甲醯胺、及

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

【請求項3】一種化合物或者其藥學上可接受的鹽，其選自N-環丙基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基) 吡啶-4-基] 甲基] 苯甲醯胺、及

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

【請求項4】一種2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基) 吡啶-4-基] 甲基] 苯甲醯胺或者其藥學上可接受的鹽。

【請求項5】一種2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基) 吡啶-4-基] 甲基] 苯甲醯胺或者其鈉鹽。

【請求項6】一種2-(4-環丙基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-(甲基胺磺醯基胺基) 吡啶-4-基] 甲基] 苯甲醯胺的鈉鹽。

【發明圖式】

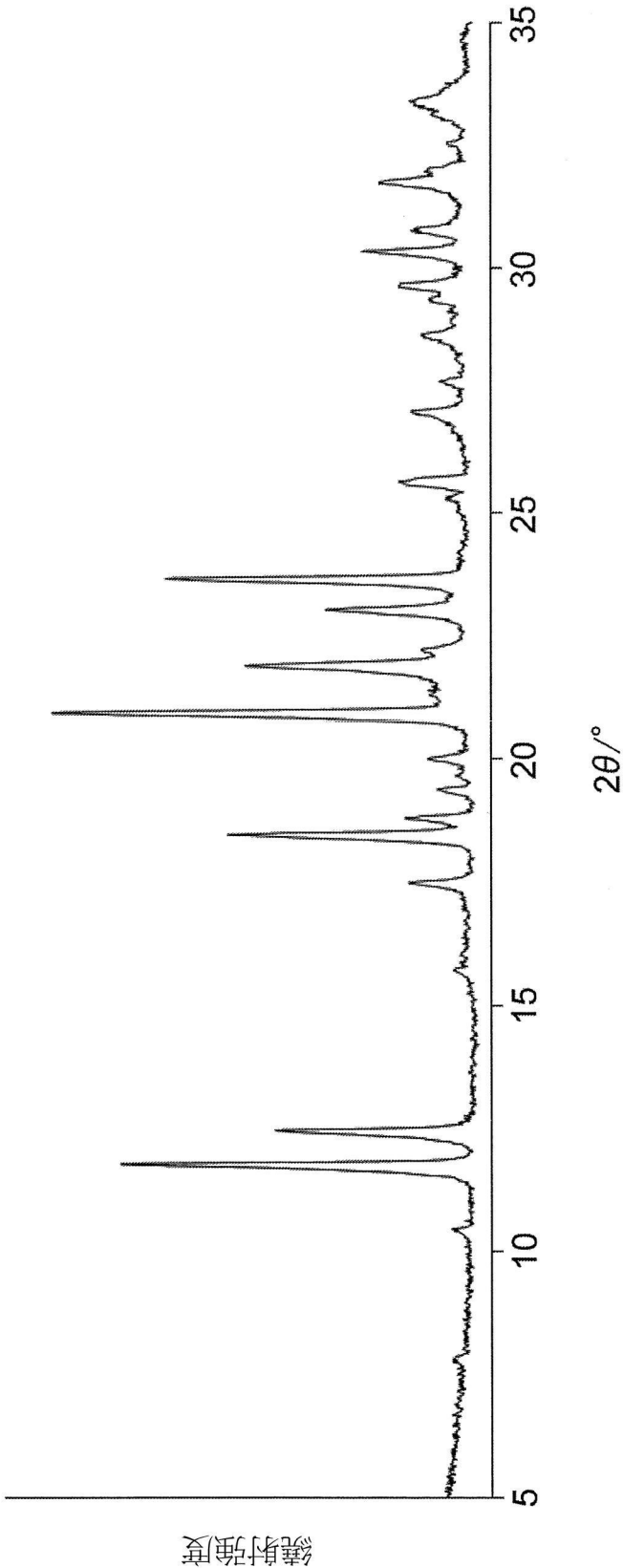


圖1

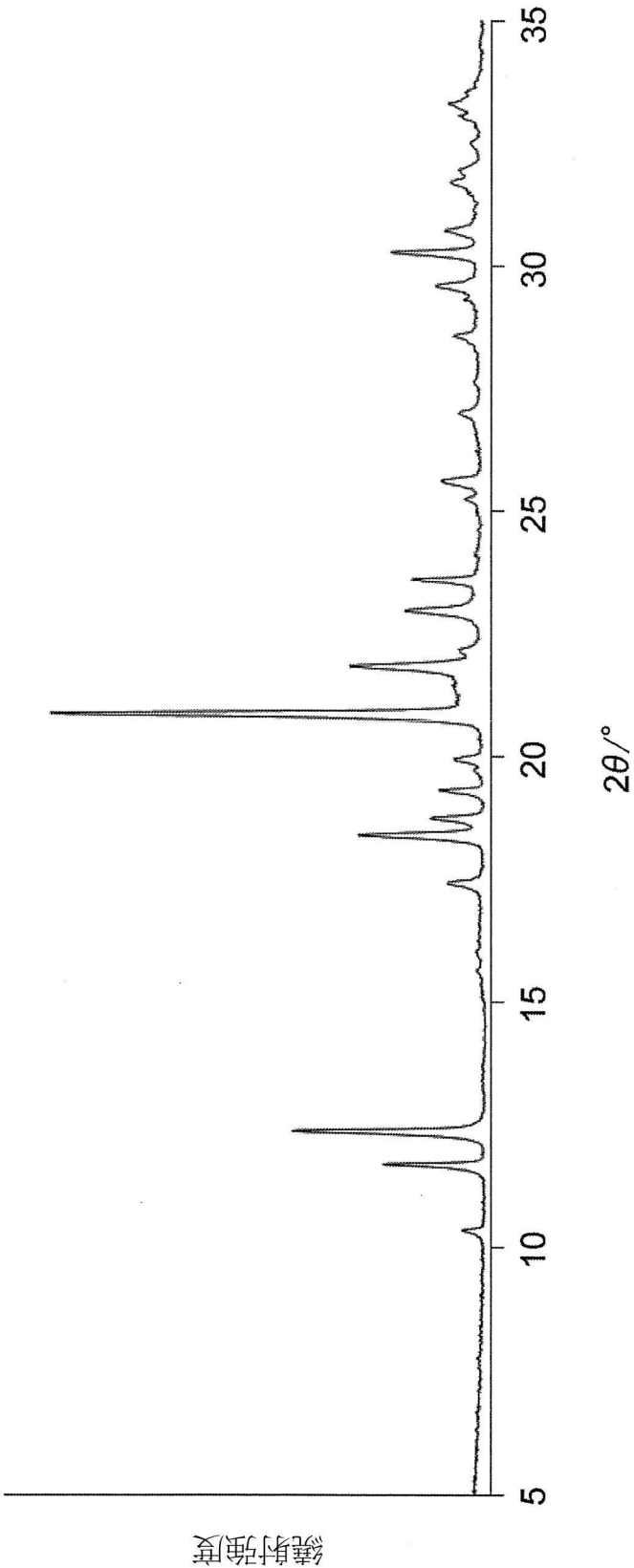


圖2

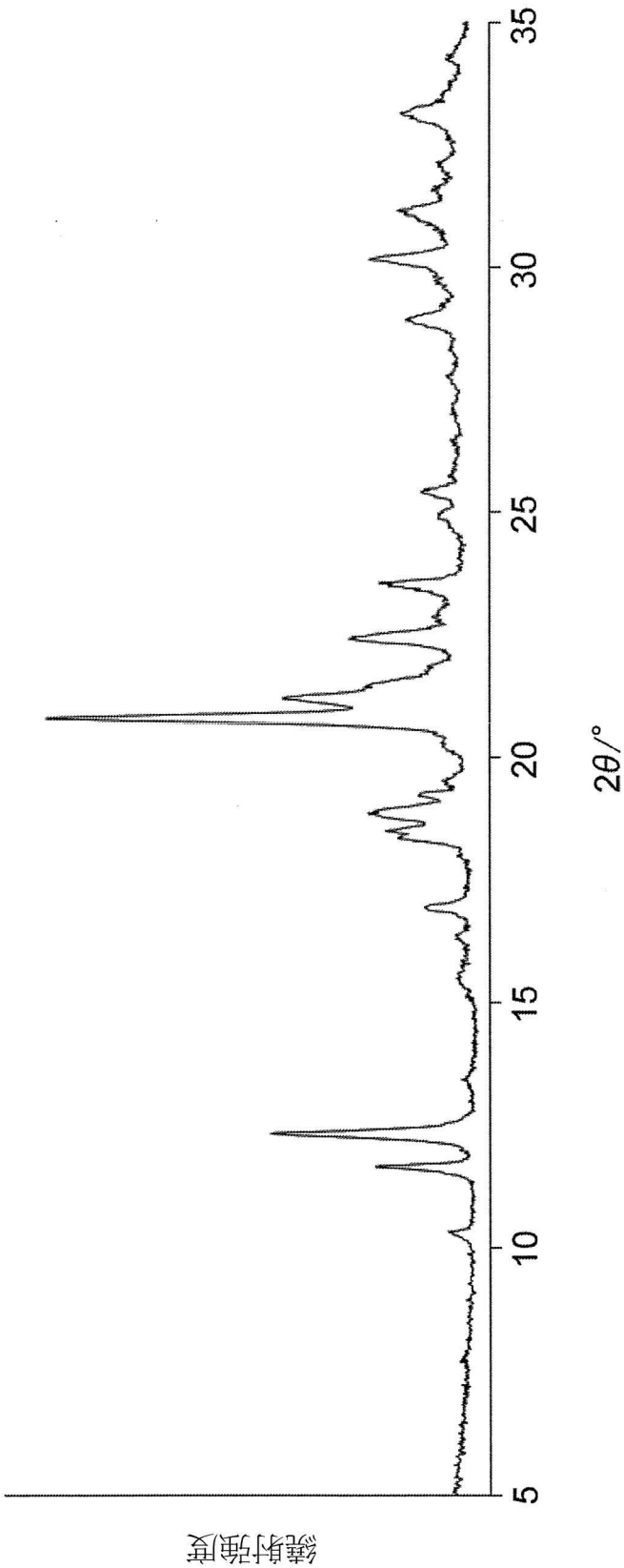


圖3

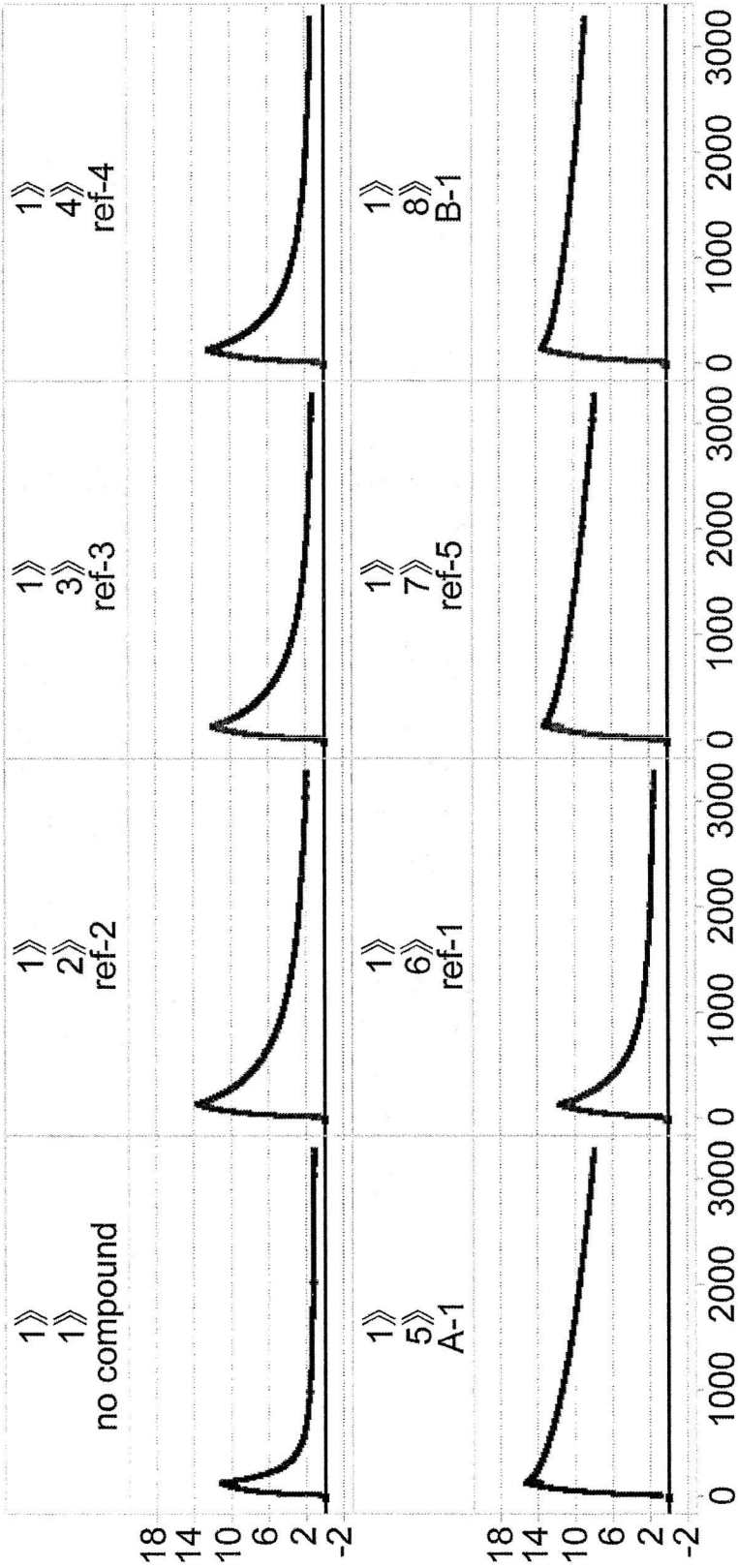


圖4

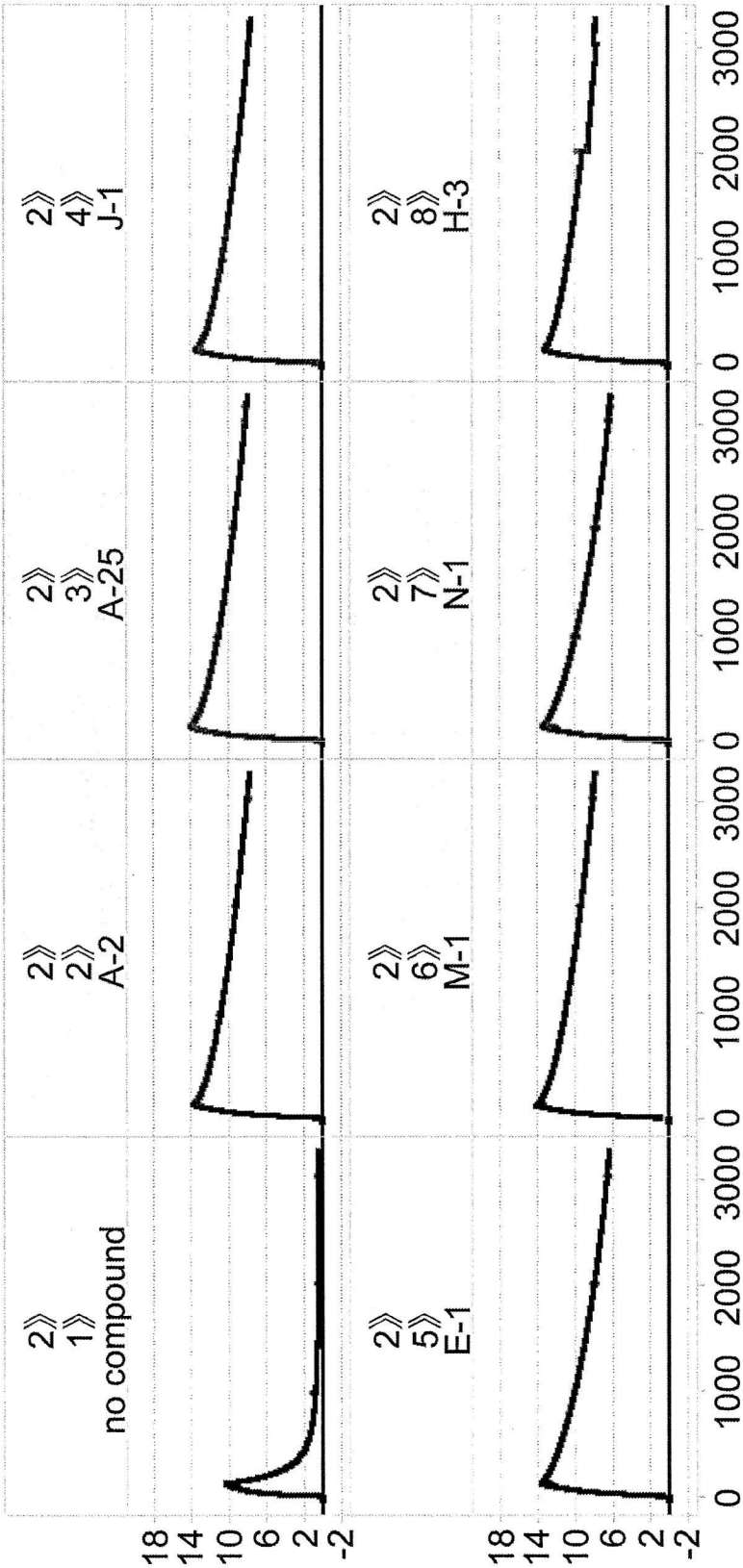


圖5

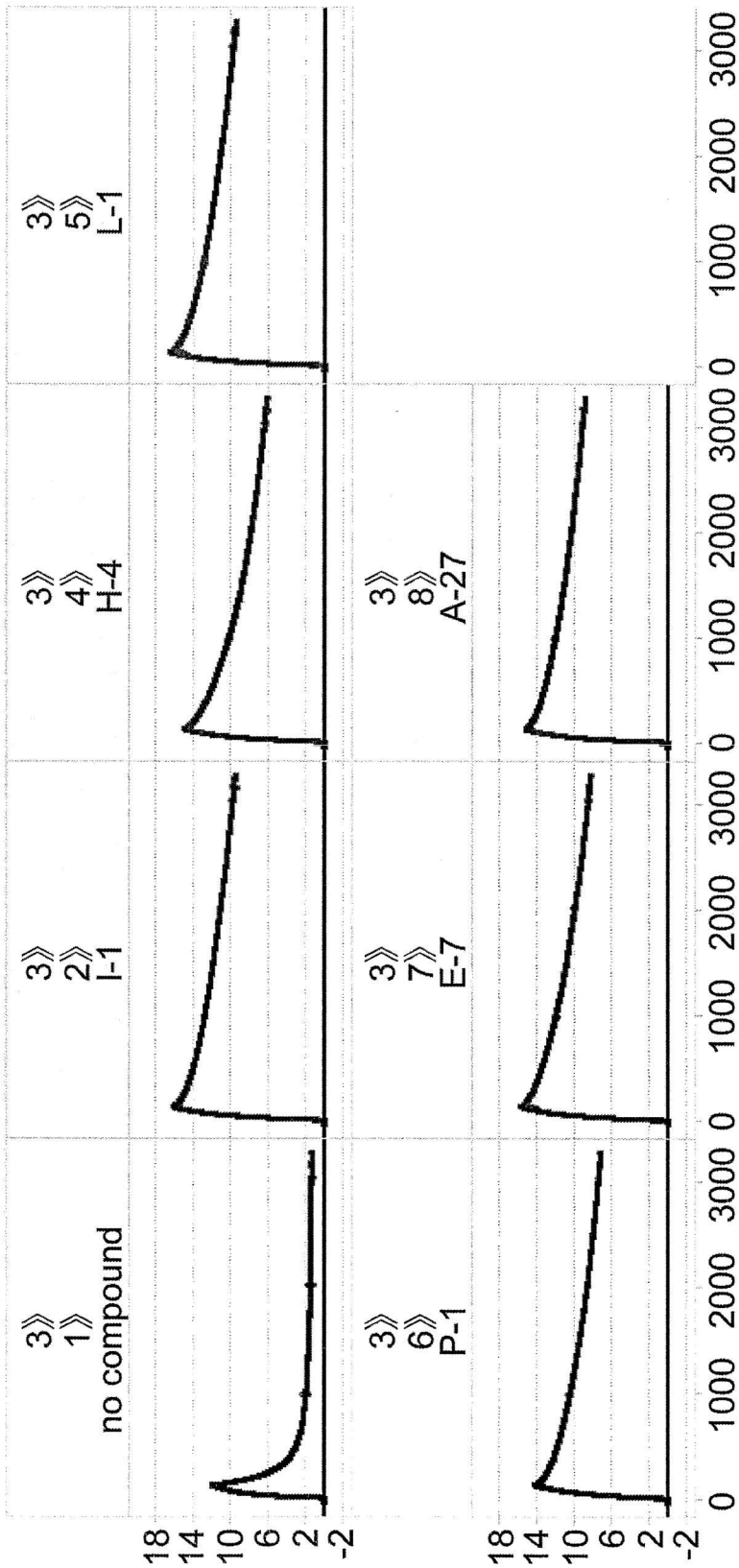


圖6

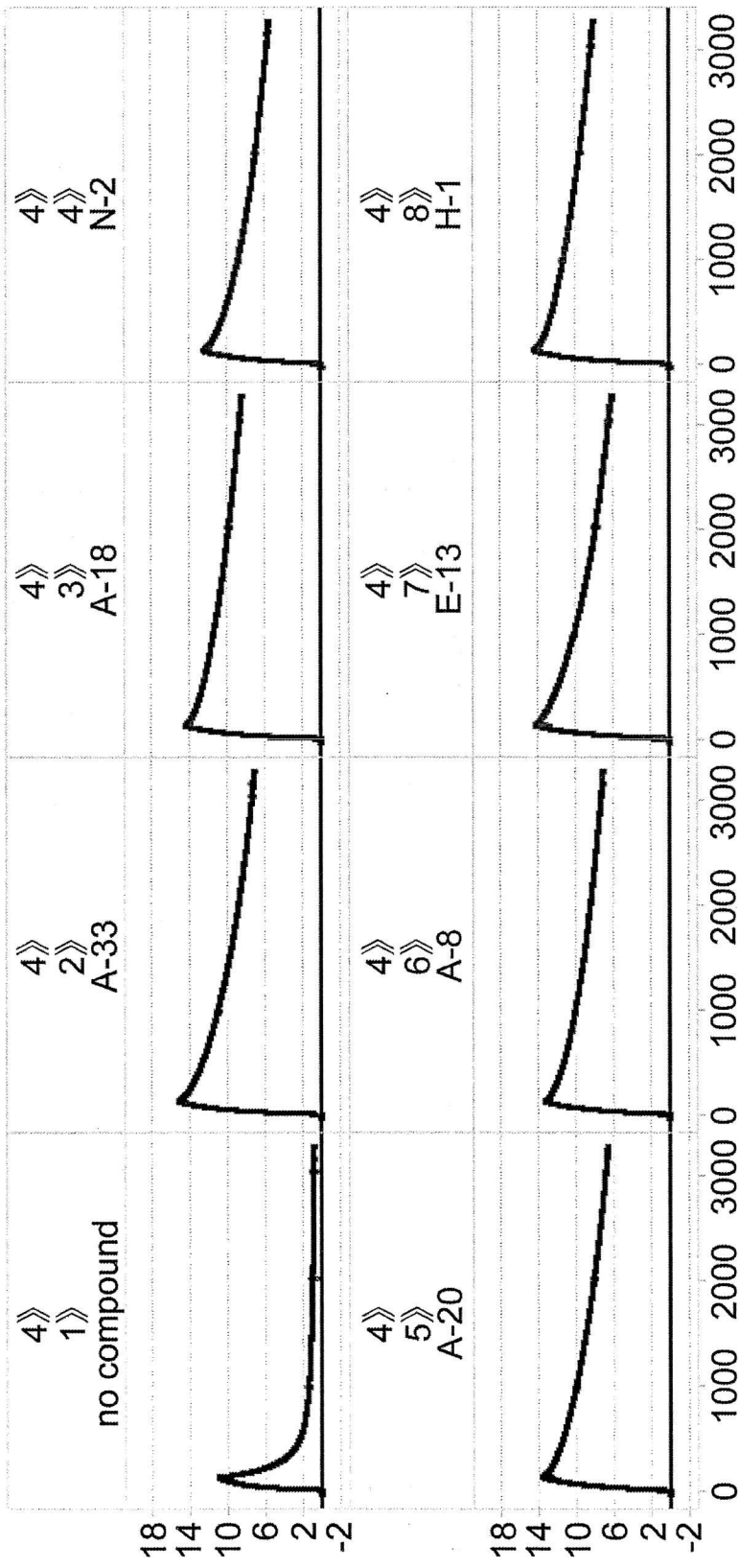


圖7

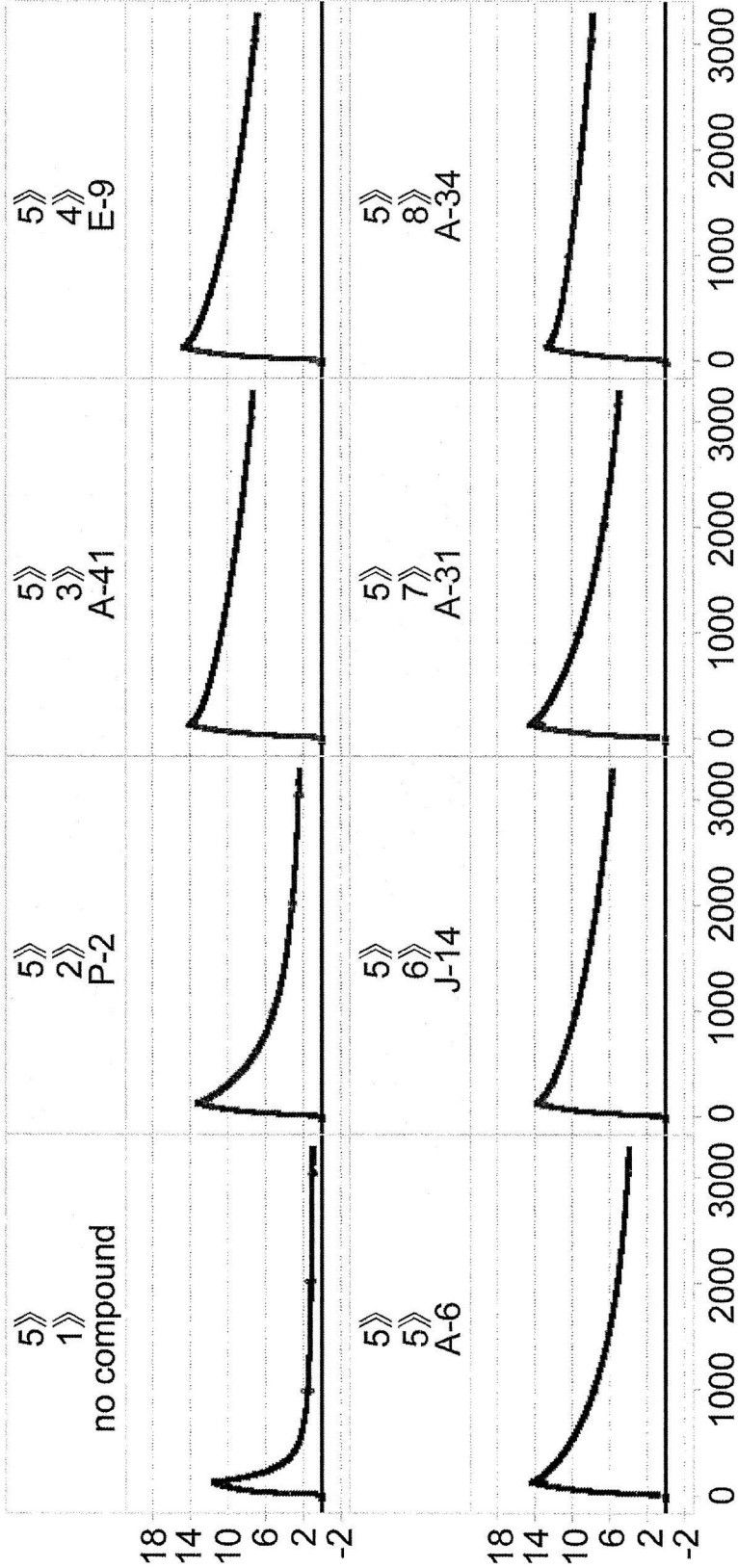


圖8

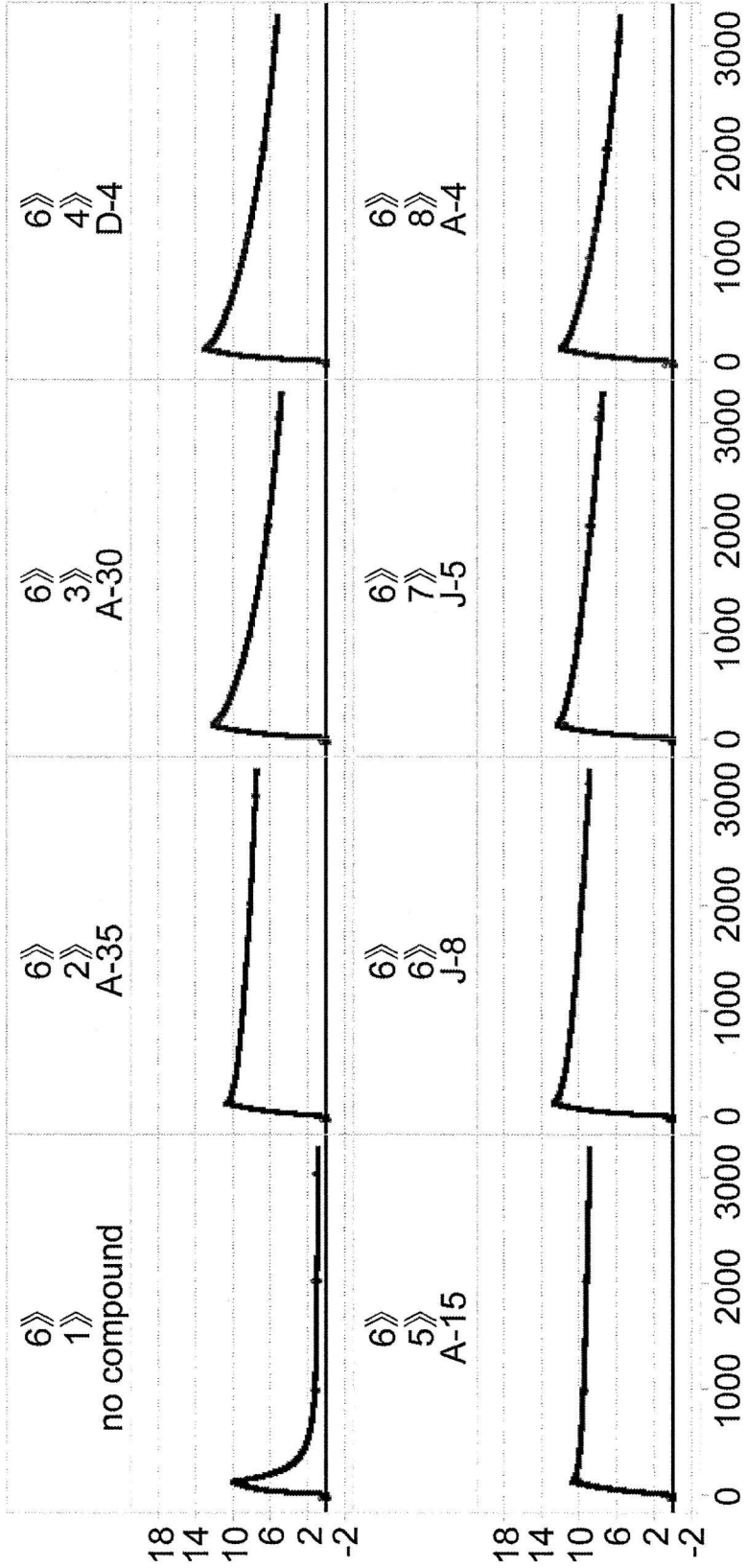


圖9

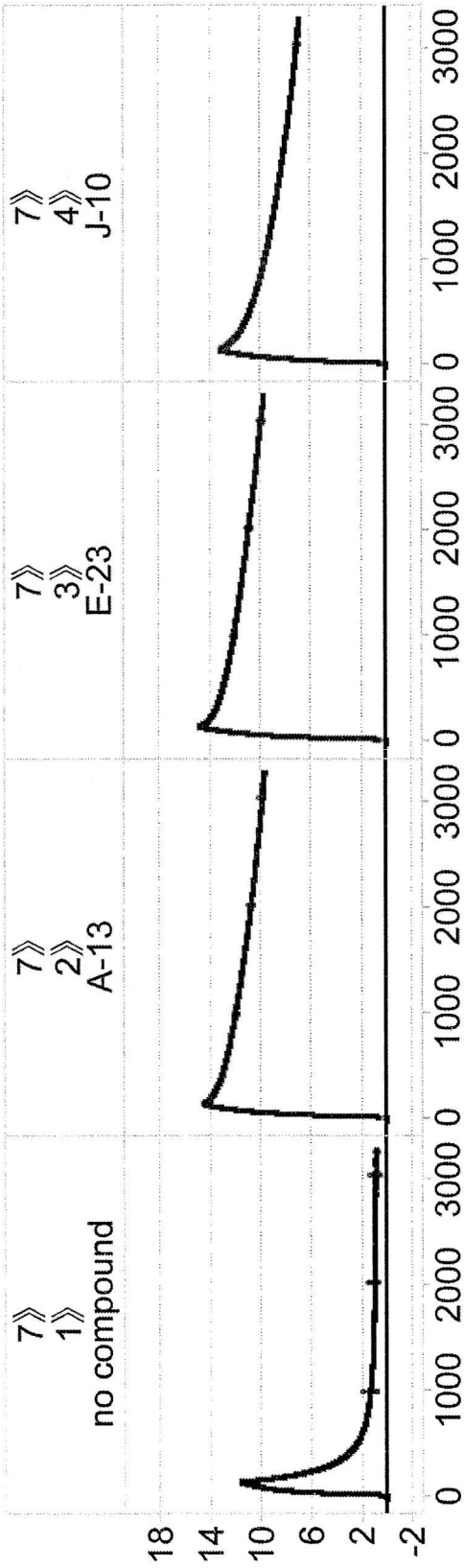


圖10

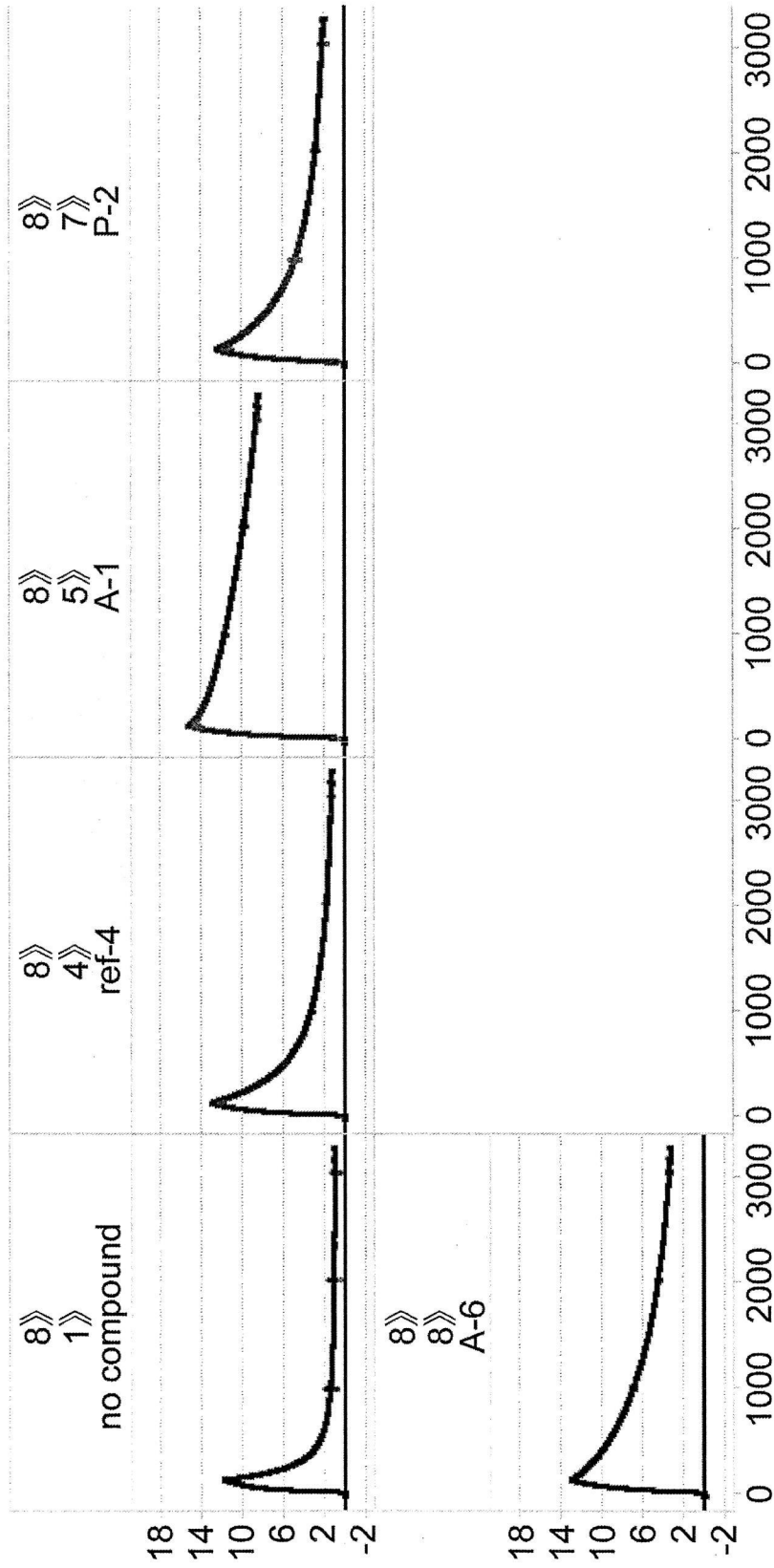


圖11

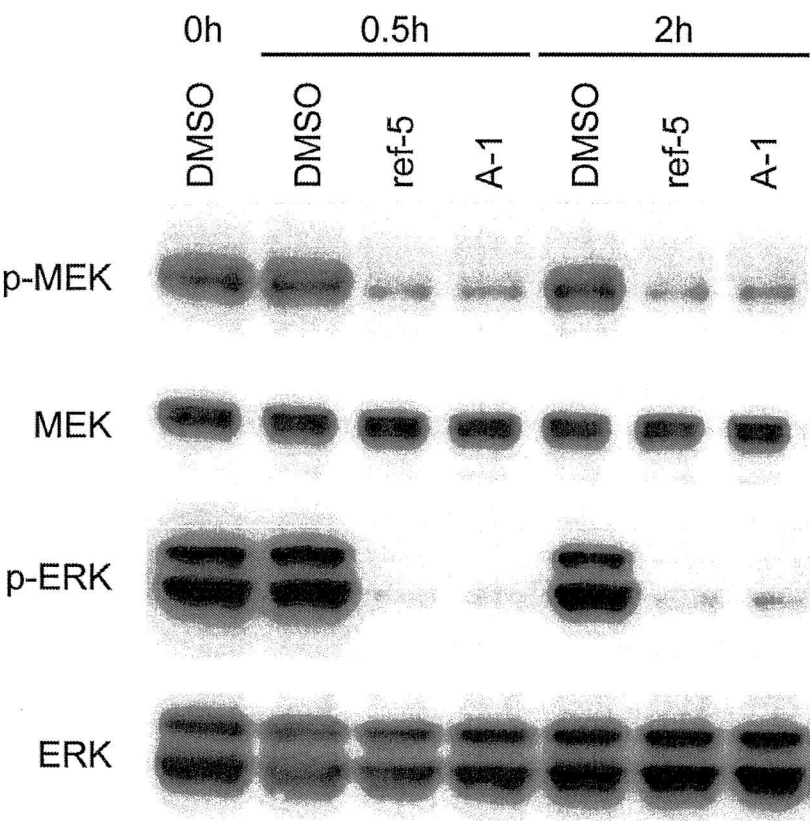


圖12

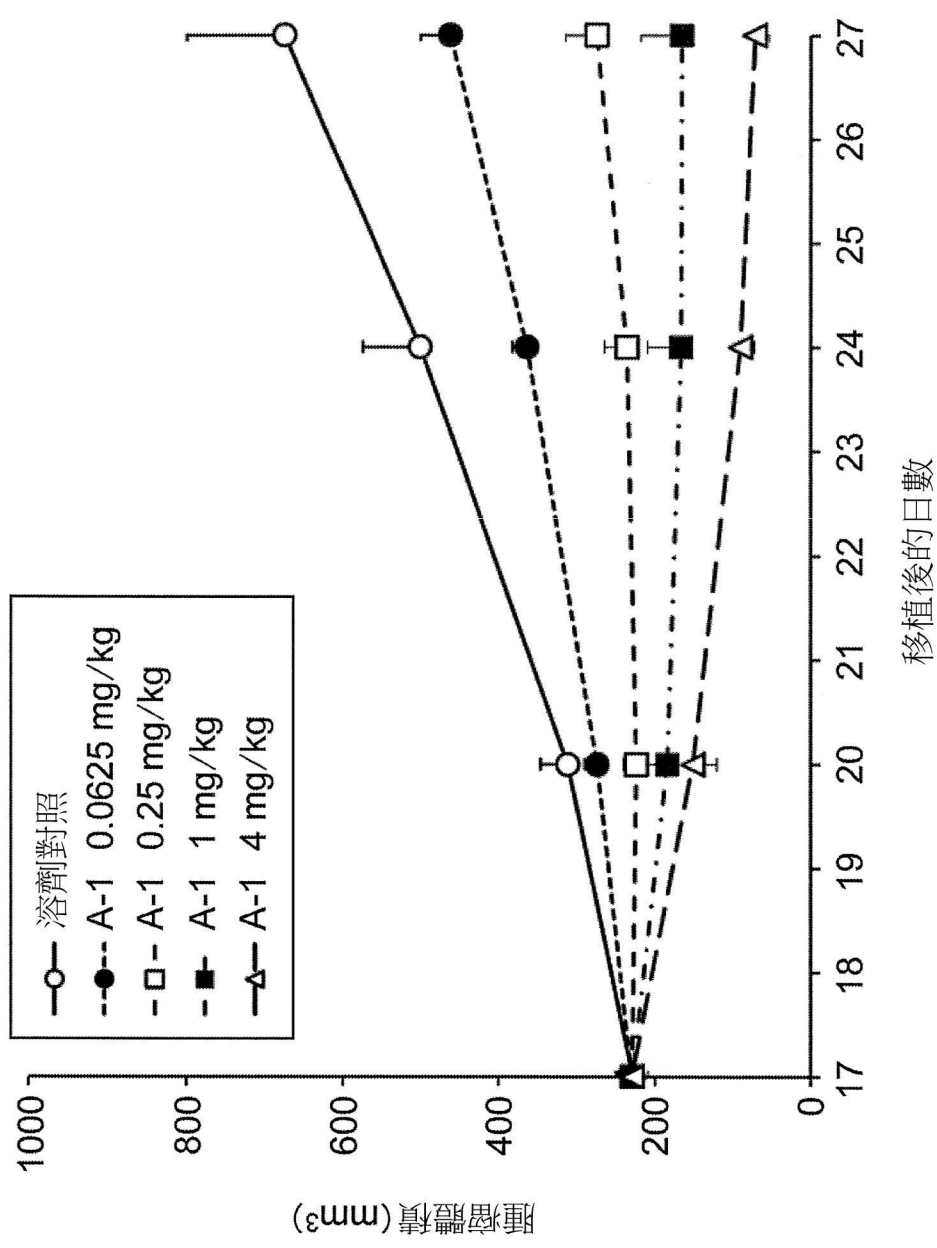


圖13