

明 細 書

発明の名称： アリールアミド誘導体を含む組成物

技術分野

[0001] 本開示は、アリールアミド誘導体を含む組成物に関する。

背景技術

[0002] MEK（マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ）はMAPKシグナル経路のセリン・スレオニンキナーゼであり、細胞内にシグナルを伝達し、細胞の増殖に深く関与していることが知られている（非特許文献1参照）。MEK阻害剤としてはPDO325901、CH4987655、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブなどが報告されており（特許文献1及び非特許文献2参照）、単剤で又はRAF阻害剤との併用により、RAF変異を有するがん、例えばBRAF変異を有する悪性黒色腫に対して臨床上の効果を示すことが報告されている（非特許文献3及び4参照）。

[0003] 他方、MEK阻害剤の中には、RAS変異を有するがん、例えばRAS変異を有する非小細胞肺癌に対する臨床上の効果が必ずしも十分でないものがあることが知られている。実際、セルメチニブ及びトラメチニブはKRAS変異を有する非小細胞肺癌の臨床試験において効果が乏しかったことが報告されている（非特許文献5及び6参照）。

[0004] MEK阻害剤としてのみならずRAF/MEK複合体の安定化剤としても知られているCH5126766（特許文献2並びに非特許文献7及び8参照）は、RAS変異を有する非小細胞肺癌に対して臨床上の効果を示すことが報告されている（非特許文献9参照）。また、CH5126766はRAF/MEK複合体を安定化するとともに、MEKリン酸化の亢進（MAPKシグナル経路のフィードバック活性化）（非特許文献10参照）を抑制することも報告されている（非特許文献7及び8参照）。このフィードバック活性化は、RAS変異を有するがんに対するMEK阻害剤の臨床上の効果が必ずしも十分でない理由の1つとも考えられている（非特許文献10参照）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2006/011466号

特許文献2：国際公開第2007/091736号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Nature. 2018, vol. 15, p. 709-720

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

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

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

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

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

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

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

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

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

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防に有用なRAF/MEK複合体安定化剤又はMEK阻害剤はいくつか知られているものの、未だ、消費者の

多様な需要を満たすのに十分な選択肢が存在するとは言えないのが実情である。

[0008] このような状況の下、ある特定のアリールアミド誘導体（後述の（A 1）～（A 1 6）及び（B 1）～（B 3）に記載の化合物、塩又は溶媒和物）が R A F／M E K 複合体安定化活性及び／又は M E K 阻害活性を有し、細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防に有用であることが新たに見出され、本発明者はその製剤化を企図した。

[0009] しかし、そのようなアリールアミド誘導体と例えば乳糖水和物とからなる組成物について、本発明者は、酸性溶液で処理するとアリールアミド誘導体の人工腸液への溶出性が著しく低下すること、すなわち生体に経口投与した場合に生体内でアリールアミド誘導体が良好に吸収されない可能性があることを見出した。また、そのようなアリールアミド誘導体と例えばマンニトールとからなる組成物について、本発明者は、組成物中のアリールアミド誘導体が分解されやすいことを見出した。

[0010] そこで、本開示は、上記アリールアミド誘導体を含む組成物であって、組成物中のアリールアミド誘導体の溶出性及び／又は安定性に関して良好な特性を有する組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者は、上記目的を達成するべく鋭意検討を重ねた結果、組成物中に分散剤を共存させることによって組成物中のアリールアミド誘導体の溶出性を改善できること、組成物中に塩基性化合物を共存させることによって組成物中のアリールアミド誘導体の安定性を改善できることを見出し、本開示の発明を完成させた。

[0012] 本開示は、後述の（A 1）～（A 1 6）及び（B 1）～（B 3）のいずれかに記載のアリールアミド誘導体と、分散剤と、を含む組成物を提供する。

[0013] 本開示はまた、後述の（A 1）～（A 1 6）及び（B 1）～（B 3）のいずれかに記載のアリールアミド誘導体と、塩基性化合物と、を含む組成物を提供する。

- [0014] 本開示はまた、後述の（A 1）～（A 1 6）及び（B 1）～（B 3）のいずれかに記載のアリールアミド誘導体と、分散剤と、塩基性化合物と、を含む組成物を提供する。
- [0015] 分散剤を含む場合、本開示の組成物は、組成物中のアリールアミド誘導体の溶出性に関して良好な特性を有する。具体的には、例えば、酸性溶液（例えば、日本薬局方溶出試験液第 1 液、F a S S G F（絶食状態模擬胃液））で 6 0 分間処理した後であっても、アリールアミド誘導体の人工腸液（例えば、F a S S I F（絶食状態模擬小腸液）、F e S S I F（摂食状態模擬小腸液））への溶出に関して高いパフォーマンスを示す。すなわち、上記組成物を生体に経口投与した場合、組成物中のアリールアミド誘導体は生体内で良好に吸収されることが予想される。
- [0016] 塩基性化合物を含む場合、本開示の組成物は、組成物中のアリールアミド誘導体の安定性に関して良好な特性を有する。具体的には、例えば、8 0℃で 2 週間又は 4 0℃で 3 か月間、密栓状態で保管した場合、組成物中のアリールアミド誘導体が分解されにくく、高い保存性を示す。例えば、後述の（A 1 4）に記載のアリールアミド誘導体の場合、8 0℃で 2 週間保管した後であっても、その加水分解体（後述の試験例 1 2 に記載の式（X）の化合物）の含有量は当該アリールアミド誘導体の含有量に対して例えば 3. 0 重量％以下である。
- [0017] 本開示の組成物中の分散剤としては、例えば、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、コポリビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、ポリビニルピロリドン、及びヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルが挙げられ、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、及びヒドロキシプロピルセルロースが好ましく、メチルセルロースが特に好ましい。
- [0018] 本開示の組成物中の分散剤の含有量は、アリールアミド誘導体 1 重量部に対して例えば 0. 1 ～ 2 0 重量部、好ましくは 0. 2 ～ 1 0 重量部、より好ましくは 1 ～ 1 0 重量部である。

[0019] 本開示の組成物中の塩基性化合物としては、例えば、メグルミン、アルギニン、ヒスチジン、酸化マグネシウム、ケイ酸カルシウム、及びステアリン酸マグネシウムが挙げられ、メグルミン及びアルギニンが好ましく、メグルミンが特に好ましい。

[0020] 本開示の組成物中の塩基性化合物の含有量は、アリールアミド誘導体 1 重量部に対して例えば 0.2～40 重量部、好ましくは 0.5～20 重量部、より好ましくは 1～10 重量部である。

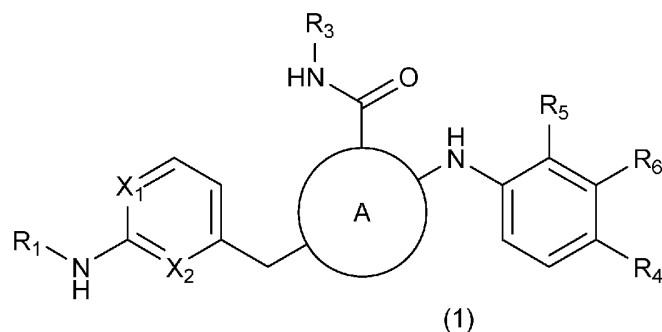
[0021] 以下、本開示の組成物に含まれるアリールアミド誘導体について説明する。

[0022] 一態様において、本開示のアリールアミド誘導体は下記 (A1)～(A6) のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物である。

(A1)

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

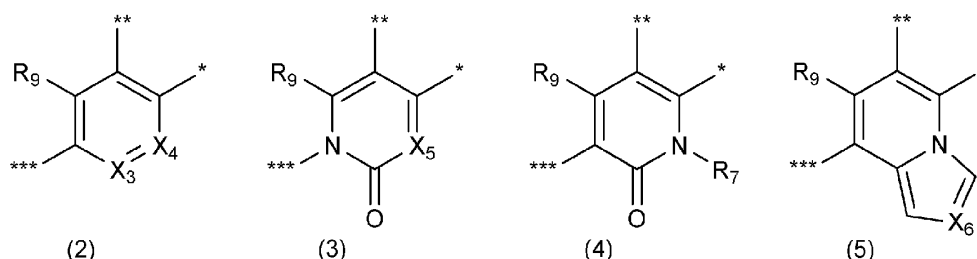
[化1]



[式中、

環Aは、下記一般式 (2)、(3)、(4) 又は (5) (ここで、*、** 及び***が付された結合手はそれぞれ —NH— 、 —CONH— 及び $\text{—CH}_2\text{—}$ に結合している。) で表される基であり、

[化2]



X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 及び X_6 は各々独立して $-CR_2=$ 又は $-N=$ であり、

R_2 は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6アルキル基であり、

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

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

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

R_5 はハロゲン原子又はC 1～6アルキル基であり、

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

R_7 は水素原子又はC 1～6 アルキル基であり、

R_9 は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基である。]

[0023] (A 2)

環Aは一般式(2)又は(4)で表される基であり、

R_8 は、水素原子、C 1～6 アルキル基(当該C 1～6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又はC 1～6 アルコキシ基で置換されていてもよい。

)又は単環式のC 3～6 シクロアルキル基(当該C 3～6 シクロアルキル基はC 1～6 アルキル基で置換されていてもよい。)であり、

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

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

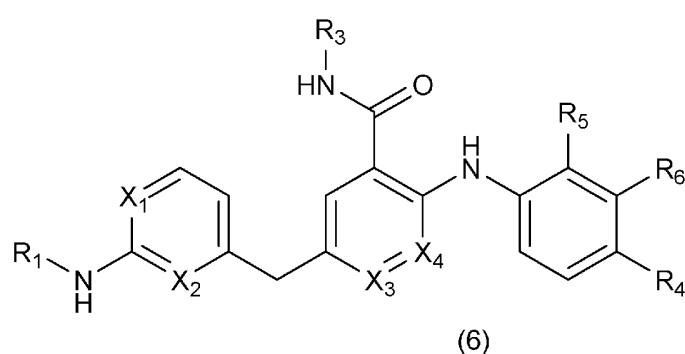
R_7 は水素原子又はメチル基である、

(A 1)に記載の化合物、塩又は溶媒和物。

[0024] (A 3)

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

[化3]



[式中、

X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は各々独立して $-\text{C}(\text{R}_2)=$ 又は $-\text{N}=-$ であり、

R_2 は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、
 R_1 は $-S(=O)_2-NH-R_8$ 又は $-S(=O)_2-R_8$ であり、
 R_8 は、水素原子、C 1～6 アルキル基（当該C 1～6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又はC 1～6 アルコキシ基で置換されていてもよい。）又は単環式のC 3～6 シクロアルキル基（当該C 3～6 シクロアルキル基はC 1～6 アルキル基で置換されていてもよい。）であり、
 R_3 は、水素原子、C 1～6 アルキル基、C 3～6 シクロアルキル基又はC 1～6 アルコキシ基（当該C 1～6 アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。）であり、
 R_5 はハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、
 R_6 は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、 R_4 はハロゲン原子又はシクロプロピル基である。]

[0025] (A 4)

R_2 は水素原子又はハロゲン原子であり、
 R_8 は、C 1～6 アルキル基（当該C 1～6 アルキル基はハロゲン原子又はC 1～6 アルコキシ基で置換されていてもよい。）又は単環式のC 3～6 シクロアルキル基（当該C 3～6 シクロアルキル基はC 1～6 アルキル基で置換されていてもよい。）であり、
 R_3 は、水素原子、C 1～6 アルキル基、C 3～6 シクロアルキル基又はC 1～6 アルコキシ基（当該C 1～6 アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。）であり、
 R_5 はハロゲン原子であり、
 R_6 は水素原子であり、 R_4 はハロゲン原子又はシクロプロピル基である、
(A 1)～(A 3)のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物。

[0026] (A 5)

R_2 は水素原子又はフッ素原子であり、
 R_8 は、C 1～4 アルキル基（当該C 1～4 アルキル基はフッ素原子又はC 1～4 アルコキシ基で置換されていてもよい。）又はシクロプロピル基（当

該シクロプロピル基はC 1～4 アルキル基で置換されていてもよい。) であり、

R₃は、水素原子、C 1～4 アルキル基、シクロプロピル基又はC 1～4 アルコキシ基 (当該C 1～4 アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。) であり、

R₅はフッ素原子であり、

R₆は水素原子であり、R₄はヨウ素原子又はシクロプロピル基である、

(A 1) ～ (A 3) のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物。

[0027] (A 6)

R₂はフッ素原子であり、

R₁は-S (=O)₂-NH-R₈であり、

R₈はC 1～4 アルキル基であり、

R₃は水素原子又はシクロプロピル基であり、

R₅はフッ素原子であり、

R₆は水素原子であり、R₄はヨウ素原子又はシクロプロピル基である、

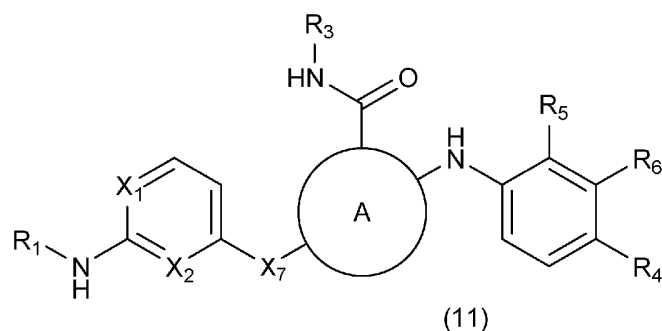
(A 1) ～ (A 3) のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物。

[0028] 別の一態様において、本開示のアリールアミド誘導体は下記 (A 7) ～ (A 10) のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物である。なお、下記 (A 7) に記載の化合物、塩又は溶媒和物は (A 1) ～ (A 6) に記載の化合物、塩又は溶媒和物を含む。

(A 7)

下記一般式 (11) で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物。

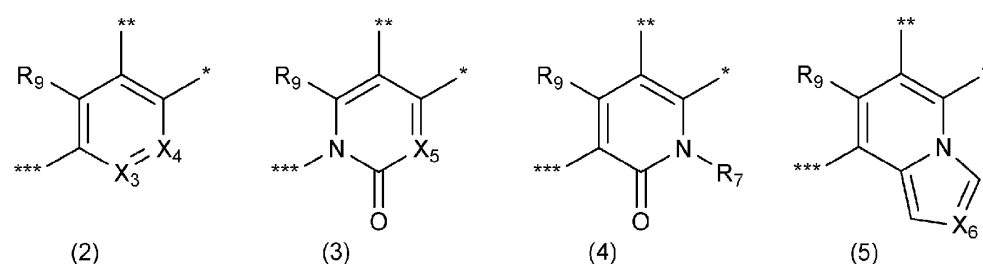
[化4]



[式中、

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

[化5]



X₁、X₂、X₃、X₄、X₅及びX₆は各々独立して-CR₂=又は-N=であり、

R₂は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6アルキル基であり、

X₇は-(CH₂)_m-又は-O-であり、mは1、2又は3であり、

R₁は-S(=O)₂-NH-R₈又は-S(=O)₂-R₈であり、

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

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

R_5 は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、

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

R_7 は水素原子又はC 1～6 アルキル基であり、

R_9 は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基である。]

[0029] (A 8)

環Aは一般式(2)又は(4)で表される基であり、

X_7 は $-CH_2-$ であり、

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

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

R_5 はハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、

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

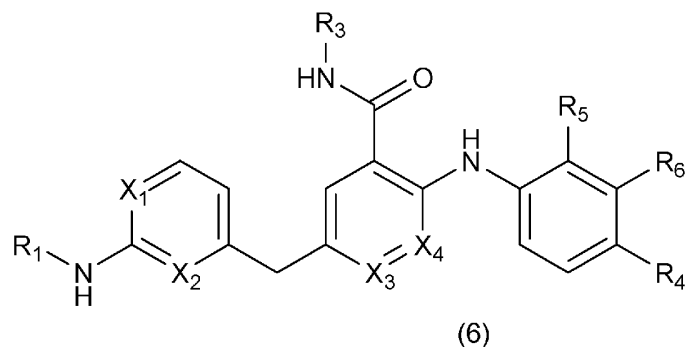
R_7 は水素原子又はメチル基である、

(A 7) に記載の化合物、塩又は溶媒和物。

[0030] (A 9)

一般式 (1 1) で表される化合物は下記一般式 (6) で表される化合物である、(A 7) に記載の化合物、塩又は溶媒和物。

[化6]



[式中、

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

R_2 は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、

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

R_8 は、水素原子、C 1～6 アルキル基（当該C 1～6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又はC 1～6 アルコキシ基で置換されていてもよい。

）又は単環式のC 3～6 シクロアルキル基（当該C 3～6 シクロアルキル基はC 1～6 アルキル基で置換されていてもよい。）であり、

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

R_5 はハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、

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

[0031] (A 1 0)

R_2 は水素原子又はハロゲン原子であり、

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

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

R₅はハロゲン原子であり、

R₆は水素原子であり、R₄はハロゲン原子又はシクロプロピル基である、
（A 7）～（A 9）のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物。

[0032] 別の一態様において、本開示のアリールアミド誘導体は下記（A 1 1）～（A 1 6）のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物である。なお、（A 7）に記載の化合物、塩又は溶媒和物は下記（A 1 1）～（A 1 6）に記載の化合物、塩又は溶媒和物を含む。

（A 1 1）

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

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

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

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

N-シクロプロピル-3, 4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-

(2-フルオロエチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル] - 2 - (2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド (化合物A-6)、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[
[3-フルオロ-2-[(1-メチルシクロブチル)スルファモイルアミ

ノ] ピリジン-4-イル] メチル] -N-メトキシベンズアミド (化合物A-15)、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

トキシ-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド（化合物J-8）、

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

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

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

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

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

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

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

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

から選択される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若

しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物。

[0033] (A 1 2)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0034] (A13)

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

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

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

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

[0035] (A14)

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

[0036] (A 1 5)

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

[0037] (A 1 6)

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

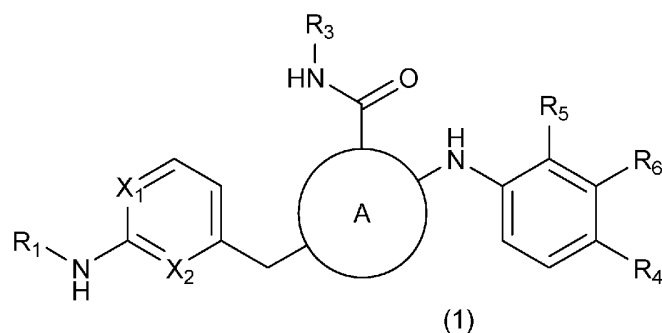
[0038] (A 1) ~ (A 1 6) に記載の化合物、塩又は溶媒和物は高い R A F / M E K 複合体安定化活性を有し、細胞増殖性疾患、特にがん（より具体的には例えば R A S 変異を有するがん）の治療又は予防剤の有効成分として用いることができる。すなわち、(A 1) ~ (A 1 6) のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、を含む組成物は医薬組成物として用いることができる。また、(A 1) ~ (A 1 6) のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、を含む組成物は細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防用医薬組成物として用いることができる。

[0039] 別の一態様において、本開示のアリールアミド誘導体は下記 (B 1) ~ (B 3) のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物である。

(B 1)

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

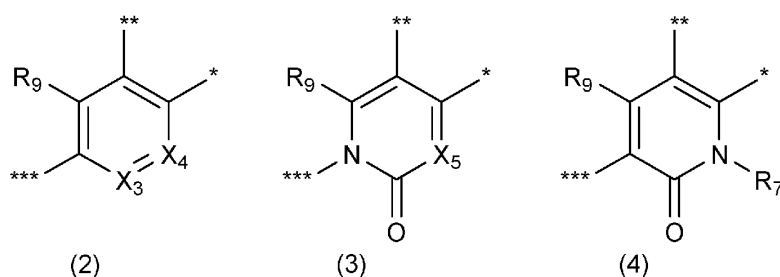
[化7]



[式中、

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

[化8]



X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び X_5 は各々独立して-CR₂=又は-N=であり、

R_2 は水素原子、ハロゲン原子又はC1～4アルキル基であり、

R_1 は-S(=O)₂-NH-R₈又は-S(=O)₂-R₈であり、

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

R_3 は、水素原子、C3～6シクロアルキル基又はC1～6アルコキシ基であり、

R₅はハロゲン原子であり、

R₆は水素原子であり、R₄はハロゲン原子又はC 3～6シクロアルキル基であり、

R₇はC 1～4アルキル基であり、

R₉は水素原子である。]

[0040] (B 2)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-シクロプロピル-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イ

ル] メチル] - 5 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 P - 6)

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

[0041] (B 3)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0042] (B1)～(B3)に記載の化合物、塩又は溶媒和物は高いMEK阻害性を有し、細胞増殖性疾患、特にがん(より具体的には例えばRAF変異を有するがん)の治療又は予防剤の有効成分として用いることができる。すなわち、(B1)～(B3)のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、を含む組成物は医薬組成物として用いることができる。また、(B1)～(B3)のいずれかに記載の化合物、塩又は溶媒和物と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、を含む組成物は細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防用医薬組成物として用いることができる。

[0043] 本開示により提供される発明は、例えば下記D1～D19に記載の組成物又は方法を含む。

D1:

上記(A1)に記載の一般式(1)で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物と、分散剤と、を含む組成物。

D2:

前記分散剤は、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、コポリビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、ポリビニルピロリドン、及びヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルからなる群より選ばれる少なくとも1種である、D1に記載の組成物。

D3:

前記分散剤はメチルセルロースである、D1又はD2に記載の組成物。

D 4 :

前記分散剤の含有量は、前記一般式（１）の化合物、前記塩又は前記溶媒和物 1 重量部に対して 0. 1 ～ 2 0 重量部である、D 1 ～ D 3 のいずれかに記載の組成物。

D 5 :

前記組成物を日本薬局方溶出試験液第 1 液で 6 0 分間処理した後の前記一般式（１）の化合物、前記塩又は前記溶媒和物の F a S S I F への溶出性が、前記分散剤を含まない場合と比較して改善されている、D 1 ～ D 4 のいずれかに記載の組成物。

D 6 :

塩基性化合物をさらに含む、D 1 ～ D 5 のいずれかに記載の組成物。

D 7 :

上記（A 1）に記載の一般式（１）で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物と、塩基性化合物と、を含む組成物。

D 8 :

前記塩基性化合物は、メグルミン、アルギニン、ヒスチジン、酸化マグネシウム、ケイ酸カルシウム、及びステアリン酸マグネシウムからなる群より選ばれる少なくとも 1 種である、D 6 又は D 7 に記載の組成物。

D 9 :

前記塩基性化合物はメグルミンである、D 6 ～ D 8 のいずれかに記載の組成物。

D 1 0 :

前記塩基性化合物の含有量は、前記一般式（１）の化合物、前記塩又は前記溶媒和物 1 重量部に対して 0. 2 ～ 4 0 重量部である、D 6 ～ D 9 のいずれかに記載の組成物。

D 1 1 :

前記組成物を 8 0 °C、密栓状態で 2 週間保管する場合に保管中に前記一般

式（１）の化合物、前記塩又は前記溶媒和物により示される安定性が、前記塩基性化合物を含まない場合と比較して改善されている、Ｄ６～Ｄ１０のいずれかに記載の組成物。

Ｄ１２：

環Ａは上記（Ａ１）に記載の一般式（２）又は（４）で表される基であり、

R_8 は、水素原子、Ｃ１～６アルキル基（当該Ｃ１～６アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又はＣ１～６アルコキシ基で置換されていてもよい。）又は単環式のＣ３～６シクロアルキル基（当該Ｃ３～６シクロアルキル基はＣ１～６アルキル基で置換されていてもよい。）であり、

R_3 は、水素原子、Ｃ１～６アルキル基、Ｃ３～６シクロアルキル基又はＣ１～６アルコキシ基（当該Ｃ１～６アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。）であり、

R_6 は水素原子、ハロゲン原子又はＣ１～６アルキル基であり、 R_4 はハロゲン原子又はシクロプロピル基であり、

R_7 は水素原子又はメチル基である、

Ｄ１～Ｄ１１のいずれかに記載の組成物。

Ｄ１３：

前記一般式（１）の化合物は２－（４－シクロプロピル－２－フルオロアニリノ）－３，４－ジフルオロ－５－[[３－フルオロ－２－（メチルスルファモイルアミノ）ピリジン－４－イル]メチル]ベンズアミドである、Ｄ１～Ｄ１２のいずれかに記載の組成物。

Ｄ１４：

薬学上許容され得る賦形剤を含む、Ｄ１～Ｄ１３のいずれかに記載の組成物。

Ｄ１５：

前記一般式（１）の化合物、前記塩又は前記溶媒和物の含有量は前記組成物の重量に対して１０重量％以下である、Ｄ１～Ｄ１４のいずれかに記載の

組成物。

D 1 6 :

前記一般式 (1) の化合物、前記塩又は前記溶媒和物の含有量は前記組成物の重量に対して 7 重量%以下である、D 1 ~ D 1 5 のいずれかに記載の組成物。

D 1 7 :

前記一般式 (1) の化合物、前記塩又は前記溶媒和物の含有量は前記組成物の重量に対して 5 重量%以下である、D 1 ~ D 1 6 のいずれかに記載の組成物。

D 1 8 :

カプセル剤又は錠剤の形態の、D 1 ~ D 1 7 のいずれかに記載の組成物。

D 1 9 :

D 1 ~ D 1 8 のいずれかに記載の組成物を製造する方法であって、

前記一般式 (1) の化合物、前記塩又は前記溶媒和物と、前記分散剤及び／又は前記塩基性化合物と、を含む混合物を提供する工程を含む方法。

[0044] 本開示により提供される発明はまた、例えば下記 E 1 ~ E 7 に記載の組成物を含む。

E 1 :

2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3, 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物を、後述の試験例 1 2 に記載の式 (X) で表される化合物とともに含む組成物であって、

前記式 (X) の化合物の含有量は、前記 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3, 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物の含有量に対して 3. 0 重量%以下である、組成物。

E 2 :

2- (4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ) -3, 4-ジフルオロ-5- [[3-フルオロ-2- (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン-4-イル] メチル] ベンズアミド若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物を、後述の試験例 1 2 に記載の式 (X) で表される化合物とともに含む組成物であって、

前記組成物についての高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析により得られる前記式 (X) の化合物のピーク面積が、前記 HPLC 分析により得られる前記 2- (4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ) -3, 4-ジフルオロ-5- [[3-フルオロ-2- (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン-4-イル] メチル] ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物のピーク面積に対して 3. 0 % 以下である、組成物。

E 3 :

2- (4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ) -3, 4-ジフルオロ-5- [[3-フルオロ-2- (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン-4-イル] メチル] ベンズアミド若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物と、塩基性化合物と、を後述の試験例 1 2 に記載の式 (X) で表される化合物とともに含む組成物であって、

前記式 (X) の化合物の含有量は、前記 2- (4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ) -3, 4-ジフルオロ-5- [[3-フルオロ-2- (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン-4-イル] メチル] ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物の含有量に対して 3. 0 重量 % 以下である、組成物。

E 4 :

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

前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物と、塩基性化合物と、を後述の試験例 1 2 に記載の式 (X) で表される化合物とともに含む組成物であって、

前記組成物について的高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析により得られる前記式 (X) の化合物のピーク面積が、前記 HPLC 分析により得られる前記 2- (4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3, 4-ジフルオロ-5- [[3-フルオロ-2- (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン-4-イル] メチル] ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物のピーク面積に対して 3.0% 以下である、組成物。

E 5 :

前記塩基性化合物は、メグルミン、アルギニン、ヒスチジン、酸化マグネシウム、ケイ酸カルシウム、及びステアリン酸マグネシウムからなる群より選ばれる少なくとも 1 種である、E 3 又は E 4 に記載の組成物。

E 6 :

前記塩基性化合物はメグルミンである、E 3 ~ E 5 のいずれかに記載の組成物。

E 7 :

前記塩基性化合物の含有量は、前記 2- (4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3, 4-ジフルオロ-5- [[3-フルオロ-2- (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン-4-イル] メチル] ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物 1 重量部に対して 0.2 ~ 40 重量部である、E 3 ~ E 6 のいずれかに記載の組成物。

[0045] 本開示により提供される発明はまた、例えば下記 Q 1 ~ Q 24 に記載の組成物を含む。

Q 1 :

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

前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物と、分散剤と、を含む組成物。

Q 2 :

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

Q 3 :

前記分散剤は、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、及びヒドロキシプロピルセルロースからなる群より選ばれる少なくとも1種である、Q 1又はQ 2に記載の組成物。

Q 4 :

前記分散剤はメチルセルロースである、Q 1～Q 3のいずれかに記載の組成物。

Q 5 :

前記分散剤の含有量は、前記2-（4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ）-3, 4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-（メチルスルファモイルアミノ）ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物1重量部に対して0.1～20重量部である、Q 1～Q 4のいずれかに記載の組成物。

Q 6 :

前記分散剤の含有量は、前記2-（4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ）-3, 4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-（メチルスルファモイルアミノ）ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物1重量部に対して0.2～10重量部である、Q 1～Q 5のいずれかに記載の組成物。

Q 7 :

前記分散剤の含有量は、前記2-（4-シクロプロピル-2-フルオロア

ニリノ) - 3, 4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物1重量部に対して1~10重量部である、Q1~Q6のいずれかに記載の組成物。

Q8:

塩基性化合物をさらに含む、Q1~Q7のいずれかに記載の組成物。

Q9:

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

Q10:

2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3, 4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミドのナトリウム塩と、塩基性化合物と、を含む組成物。

Q11:

前記塩基性化合物は、メグルミン及びアルギニンからなる群より選ばれる少なくとも1種である、Q8~Q10のいずれかに記載の組成物。

Q12:

前記塩基性化合物はメグルミンである、Q8~Q11のいずれかに記載の組成物。

Q13:

前記塩基性化合物の含有量は、前記2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3, 4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物1重量部に対して0.2~40重量部である、Q8~

Q 1 2 のいずれかに記載の組成物。

Q 1 4 :

前記塩基性化合物の含有量は、前記 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3, 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物 1 重量部に対して 0. 5 ~ 2 0 重量部である、Q 8 ~ Q 1 3 のいずれかに記載の組成物。

Q 1 5 :

前記塩基性化合物の含有量は、前記 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3, 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物 1 重量部に対して 1 ~ 1 0 重量部である、Q 8 ~ Q 1 4 のいずれかに記載の組成物。

Q 1 6 :

賦形剤をさらに含む、Q 1 ~ Q 1 5 のいずれかに記載の組成物。

Q 1 7 :

前記賦形剤はマンニトールである、Q 1 6 に記載の組成物。

Q 1 8 :

滑沢剤をさらに含む、Q 1 ~ Q 1 7 のいずれかに記載の組成物。

Q 1 9 :

前記滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである、Q 1 8 に記載の組成物。

Q 2 0 :

前記 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3, 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物の含有量は前記組成物の重量に対して 1 0 重量%以下である、Q 1 ~ Q 1 9 のいずれかに記載の組成物。

Q 2 1 :

前記 2- (4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3, 4-ジフルオロ-5- [[3-フルオロ-2- (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン-4-イル] メチル] ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物の含有量は前記組成物の重量に対して 7 重量%以下である、Q 1 ~ Q 2 0 のいずれかに記載の組成物。

Q 2 2 :

前記 2- (4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3, 4-ジフルオロ-5- [[3-フルオロ-2- (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン-4-イル] メチル] ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物の含有量は前記組成物の重量に対して 5 重量%以下である、Q 1 ~ Q 2 1 のいずれかに記載の組成物。

Q 2 3 :

カプセル剤又は錠剤の形態の、Q 1 ~ Q 2 2 のいずれかに記載の組成物。

Q 2 4 :

医薬製剤である、Q 1 ~ Q 2 3 のいずれかに記載の組成物。

[0046] 本開示により提供される発明はまた、例えば下記 F 1 ~ F 6 に記載の使用又は方法を含む。

F 1 :

前記一般式 (1) の化合物若しくは前記 2- (4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3, 4-ジフルオロ-5- [[3-フルオロ-2- (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン-4-イル] メチル] ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物による治療を必要とする患者を治療するための医薬の製造における、D 1 ~ D 1 8、E 1 ~ E 7 及び Q 1 ~ Q 2 4 のいずれかに記載の組成物の使用。

F 2 :

前記一般式 (1) の化合物若しくは前記 2- (4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3, 4-ジフルオロ-5- [[3-フルオロ-2- (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン-4-イル] メチル] ベンズアミド

、前記塩又は前記溶媒和物による治療を必要とする患者を治療する方法であって、D 1～D 18、E 1～E 7及びQ 1～Q 24のいずれかに記載の組成物を前記患者に投与することを含む方法。

F 3 :

細胞増殖性疾患の治療又は予防用医薬の製造における、D 1～D 18、E 1～E 7及びQ 1～Q 24のいずれかに記載の組成物の使用。

F 4 :

前記細胞増殖性疾患ががんである、F 3に記載の使用。

F 5 :

患者における細胞増殖性疾患を治療又は予防する方法であって、D 1～D 18、E 1～E 7及びQ 1～Q 24のいずれかに記載の組成物を前記患者に投与することを含む方法。

F 6 :

前記細胞増殖性疾患ががんである、F 5に記載の方法。

[0047] 本開示により提供される発明はまた、例えば下記G 1～G 8に記載の使用を含む。

G 1 :

上記(A 1)に記載の一般式(1)で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物を含む組成物の製造のための、分散剤の使用。

G 2 :

上記(A 1)に記載の一般式(1)で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物を含む組成物の製造のための、塩基性化合物の使用。

G 3 :

上記(A 1)に記載の一般式(1)で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物を含む組成物の製造のための、分散剤及び塩基性化合物の使用。

G 4 :

前記分散剤は、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、コポリビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、ポリビニルピロリドン、及びヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルからなる群より選ばれる少なくとも1種である、G 1 又は G 3 に記載の使用。

G 5 :

前記分散剤はメチルセルロースである、G 4 に記載の使用。

G 6 :

前記塩基性化合物は、メグルミン、アルギニン、ヒスチジン、酸化マグネシウム、ケイ酸カルシウム、及びステアリン酸マグネシウムからなる群より選ばれる少なくとも1種である、G 2 又は G 3 に記載の使用。

G 7 :

前記塩基性化合物はメグルミンである、G 6 に記載の使用。

G 8 :

前記一般式 (1) の化合物は 2 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリノ) - 3, 4 - ジフルオロ - 5 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] メチル] ベンズアミドである、G 1 ~ G 7 のいずれかに記載の使用。

[0048] 本開示により提供される発明はまた、例えば下記 K 1 ~ K 10 に記載の方法を含む。

K 1 :

組成物中の上記 (A 1) に記載の一般式 (1) で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物の溶出性を改善する方法であって、前記組成物中に分散剤を共存させることを含む方法。

K 2 :

前記溶出性は、前記組成物を日本薬局方溶出試験液第 1 液で 60 分間処理

した後の前記一般式（１）の化合物、前記塩又は前記溶媒和物の F a S S I F への溶出性である、K 1 に記載の方法。

K 3 :

前記分散剤は、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、コポリビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、ポリビニルピロリドン、及びヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルからなる群より選ばれる少なくとも１種である、K 1 又は K 2 に記載の方法。

K 4 :

前記分散剤はメチルセルロースである、K 1 ～K 3 のいずれかに記載の方法。

K 5 :

前記組成物は塩基性化合物をさらに含む、K 1 ～K 4 のいずれかに記載の方法。

K 6 :

前記塩基性化合物は、メグルミン、アルギニン、ヒスチジン、酸化マグネシウム、ケイ酸カルシウム、及びステアリン酸マグネシウムからなる群より選ばれる少なくとも１種である、K 5 に記載の方法。

K 7 :

前記塩基性化合物はメグルミンである、K 5 又は K 6 に記載の方法。

K 8 :

前記組成物は賦形剤をさらに含む、K 1 ～K 7 のいずれかに記載の方法。

K 9 :

前記賦形剤はマンニトールである、K 8 に記載の方法。

K 10 :

前記一般式（１）の化合物は 2-（4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ）-3, 4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-（メチルスルファモイルアミノ）ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミドである、K

1～K9のいずれかに記載の方法。

[0049] 本開示により提供される発明はまた、例えば下記L1～L10に記載の方法を含む。

L1：

組成物中の上記(A1)に記載の一般式(1)で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物の安定性を改善する方法であって、前記組成物中に塩基性化合物を共存させることを含む方法。

L2：

前記安定性は、前記組成物を80℃、密栓状態で2週間保管する場合に保管中に前記一般式(1)の化合物、前記塩又は前記溶媒和物により示される安定性である、L1に記載の方法。

L3：

前記塩基性化合物は、メグルミン、アルギニン、ヒスチジン、酸化マグネシウム、ケイ酸カルシウム、及びステアリン酸マグネシウムからなる群より選ばれる少なくとも1種である、L1又はL2に記載の方法。

L4：

前記塩基性化合物はメグルミンである、L1～L3のいずれかに記載の方法。

L5：

前記組成物は分散剤をさらに含む、L1～L4のいずれかに記載の方法。

L6：

前記分散剤は、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、コポリビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、ポリビニルピロリドン、及びヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルからなる群より選ばれる少なくとも1種である、L5に記載の方法。

L7：

前記分散剤はメチルセルロースである、L 5 又は L 6 に記載の方法。

L 8 :

前記組成物は賦形剤をさらに含む、L 1 ～L 7 のいずれかに記載の方法。

L 9 :

前記賦形剤はマンニトールである、L 8 に記載の方法。

L 10 :

前記一般式 (1) の化合物は 2- (4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3, 4-ジフルオロ-5- [[3-フルオロ-2- (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン-4-イル] メチル] ベンズアミドである、L 1 ～L 9 のいずれかに記載の方法。

発明の効果

[0050] 本開示により、RAF/MEK 複合体安定化活性及び／又はMEK 阻害活性を有し、細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防に有用な特定のアリールアミド誘導体を含む組成物であって、組成物中のアリールアミド誘導体の溶出性及び／又は安定性に関して良好な特性を有する組成物が提供される。

図面の簡単な説明

[0051] [図1] 図1 は、サンプルA-1 a (Form I) の粉末X線回折パターンを示す。

[図2] 図2 は、サンプルA-1 b の粉末X線回折パターンを示す。

[図3] 図3 は、サンプルA-1 c の粉末X線回折パターンを示す。

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

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

[図6] 図6 は、RAF 1 が固定化されたセンサーチップ表面に被験化合物 (I

－ 1、H－ 4、L－ 1、P－ 1、E－ 7又はA－ 27)とともに添加されたMEK1の結合量の経時的推移を示すセンサーグラムである。

[図7]図7は、RAF1が固定化されたセンサーチップ表面に被験化合物(A－ 33、A－ 18、N－ 2、A－ 20、A－ 8、E－ 13又はH－ 1)とともに添加されたMEK1の結合量の経時的推移を示すセンサーグラムである。

[図8]図8は、RAF1が固定化されたセンサーチップ表面に被験化合物(P－ 2、A－ 41、E－ 9、A－ 6、J－ 14、A－ 31又はA－ 34)とともに添加されたMEK1の結合量の経時的推移を示すセンサーグラムである。

[図9]図9は、RAF1が固定化されたセンサーチップ表面に被験化合物(A－ 35、A－ 30、D－ 4、A－ 15、J－ 8、J－ 5又はA－ 4)とともに添加されたMEK1の結合量の経時的推移を示すセンサーグラムである。

[図10]図10は、RAF1が固定化されたセンサーチップ表面に被験化合物(A－ 13、E－ 23又はJ－ 10)とともに添加されたMEK1の結合量の経時的推移を示すセンサーグラムである。

[図11]図11は、RAF1が固定化されたセンサーチップ表面に被験化合物(ref－ 4、A－ 1、P－ 2又はA－ 6)とともに添加されたMEK1の結合量の経時的推移を示すセンサーグラムである。

[図12]図12は、被験化合物(ref－ 5又は化合物A－ 1)の存在下で培養されたA549細胞から抽出したタンパク質(p－ MEK、MEK、p－ ERK、及びERK)のウェスタンブロッティングの結果を示す電気泳動像である。

[図13]図13は、ヒト肺癌細胞株Calu－ 6を皮下移植されたヌードマウスにおける腫瘍体積(平均±標準偏差)の経時的変化を示すグラフである。

[図14]図14は、化合物A－ 1ナトリウム塩を含む組成物(サンプル1、2、3、4又は5)を日本薬局方溶出試験液第1液で処理した後、FaSSIFを加えて攪拌した場合における、溶液中の化合物A－ 1の濃度(平均±標準

準偏差)の経時的变化を示すグラフである。

[図15]図15は、化合物A-1ナトリウム塩を含む組成物(サンプル6、7、8又は9)を日本薬局方溶出試験液第1液で処理した後、FaSSIFを加えて攪拌した場合における、溶液中の化合物A-1の濃度(平均±標準偏差)の経時的变化を示すグラフである。

[図16]図16は、化合物A-1ナトリウム塩を含む組成物(サンプル10又は11)を日本薬局方溶出試験液第1液で処理した後、FaSSIFを加えて攪拌した場合における、溶液中の化合物A-1の濃度(平均±標準偏差)の経時的变化を示すグラフである。

[図17]図17は、化合物A-1ナトリウム塩を含む組成物(サンプル12又は13)を日本薬局方溶出試験液第1液で処理した後、FaSSIFを加えて攪拌した場合における、溶液中の化合物A-1の濃度(平均±標準偏差)の経時的变化を示すグラフである。

[図18]図18は、化合物A-1ナトリウム塩を含む組成物(サンプル14又は15)を日本薬局方溶出試験液第1液で処理した後、FaSSIFを加えて攪拌した場合における、溶液中の化合物A-1の濃度(平均±標準偏差)の経時的变化を示すグラフである。

[図19]図19は、化合物A-1ナトリウム塩を含む組成物(サンプル16又は17)を日本薬局方溶出試験液第1液で処理した後、FaSSIFを加えて攪拌した場合における、溶液中の化合物A-1の濃度(平均±標準偏差)の経時的变化を示すグラフである。

[図20]図20は、化合物A-1ナトリウム塩を含む組成物(サンプル18又は19)を日本薬局方溶出試験液第1液で処理した後、FaSSIFを加えて攪拌した場合における、溶液中の化合物A-1の濃度(平均±標準偏差)の経時的变化を示すグラフである。

[図21]図21は、化合物A-1ナトリウム塩を含む組成物(サンプル20又は21)を日本薬局方溶出試験液第1液で処理した後、FaSSIFを加えて攪拌した場合における、溶液中の化合物A-1の濃度(平均±標準偏差)

の経時的变化を示すグラフである。

[図22]図22は、化合物A-1ナトリウム塩を含む組成物（サンプル22又は23）を日本薬局方溶出試験液第1液で処理した後、F a S S I Fを加えて攪拌した場合における、溶液中の化合物A-1の濃度（平均±標準偏差）の経時的变化を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0052] 以下、本開示の例示的な実施形態を説明する。

[0053] 本開示において、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

[0054] 本開示において、C1～6アルキル基とは炭素数1～6の直鎖状及び分岐鎖状のアルキル基を意味する。例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、1-メチルプロピル基、n-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基及び2-エチルブチル基が挙げられる。

[0055] 本開示において、C2～7アルケニル基とは炭素数2～7の直鎖状及び分岐鎖状のアルケニル基を意味する。例えば、ビニル基、アリル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ペンタジエニル基、ヘキセニル基、ヘキサジエニル基、ヘプテニル基、ヘプタジエニル基及びヘプタトリエニル基が挙げられる。

[0056] 本開示において、C2～7アルキニル基とは炭素数2～7の直鎖状及び分岐鎖状のアルキニル基を意味する。例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、

ペンチニル基、ペンタジイニル基、ヘキシニル基、ヘキサジイニル基、ヘプチニル基、ヘプタジイニル基及びヘプタトリイニル基が挙げられる。

[0057] 本開示において、C 1～6 アルコキシ基とは、炭素数 1～6 の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味する。例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペントキシ基及び *n*-ヘキソキシ基が挙げられる。

[0058] 本開示において、C 1～6 アルキルチオ基とは、炭素数 1～6 の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルチオ基を意味する。例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基及び *n*-ヘキシルチオ基が挙げられる。

[0059] 本開示において、C 3～6 シクロアルキル基とは、環を構成する原子数が 3～6 の環状アルキル基を意味する。単環式又は二環式であり得るが、特に断らない限り単環式の意味する。単環式のものとしては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が挙げられる。二環式のものとしては、例えばビスシクロ [1, 1, 1] ペンタニル基及びビスシクロ [2, 1, 1] ヘキシル基が挙げられる。

[0060] 本開示において、C 3～6 ヘテロシクロアルキル基とは、環を構成する炭素原子のうちの少なくとも 1 つが窒素原子、酸素原子又は硫黄原子で置き換えられている C 3～6 シクロアルキル基を意味する。単環式又は二環式であり得るが、特に断らない限り単環式の意味する。単環式のものとしては、例えば、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基が挙げられる。二環式のものとしては、例えばオキサビスシクロ [3, 1, 0] ヘキサニル基及びアザビスシクロ [2, 1, 1] ヘキサニル基が挙げられる。

[0061] 本開示において、不飽和ヘテロ 5 員環とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む不飽和 5 員環を意味

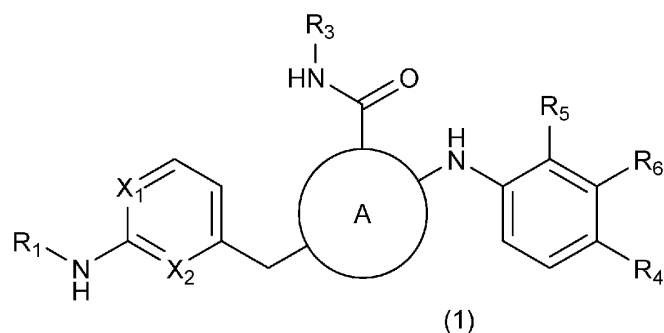
する。例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール及びチアゾールが挙げられる。

[0062] 本開示において、薬学上許容され得る塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩；ギ酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩、グルコン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、フルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、プロピオン酸塩、グルタル酸塩などのカルボン酸塩；リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩、ルビジウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；及びアンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩が挙げられる。中でも、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩、ルビジウム塩などのアルカリ金属塩が好ましく、ナトリウム塩及びカリウム塩がより好ましい。

[0063] 本開示において、薬学上許容され得る溶媒和物とは、例えば、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール又は2-プロパノール）、アセトン、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドとの溶媒和物である。単独の溶媒との溶媒和物であっても、複数の溶媒との溶媒和物であってもよい。好ましい溶媒和物としては例えば水和物が挙げられる。

[0064] 本開示の第1の態様は、下記一般式(1)で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、を含む組成物を提供する。

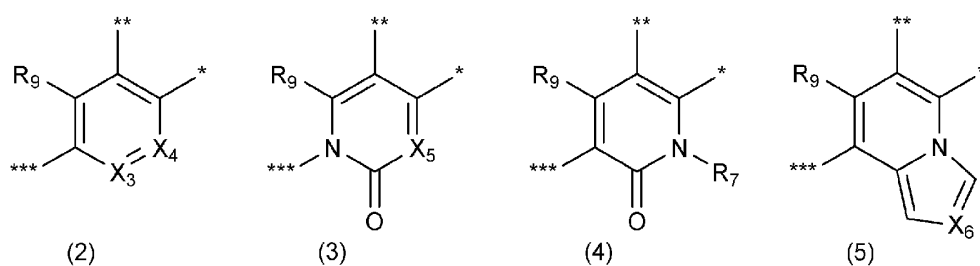
[化9]



[式中、

環Aは、下記一般式(2)、(3)、(4)又は(5)(ここで、*、**及び***が付された結合手はそれぞれ-NH-、-CONH-及び-C₂H₂-に結合している。)で表される基であり、

[化10]



X₁、X₂、X₃、X₄、X₅及びX₆は各々独立して-CR₂=又は-N=であり、

R₂は水素原子、ハロゲン原子又はC₁～6アルキル基であり、

R₁は-S(=O)₂-NH-R₈又は-S(=O)₂-R₈であり、

R₈は、水素原子、C₁～6アルキル基(当該C₁～6アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁～6アルコキシ基、C₃～6シクロアルキル基又はC₃～6ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい。)、単環式若しくは二環式のC₃～6シクロアルキル基(当該C₃～6シクロアルキル基はC₁～6アルキル基又はC₁～6アルコキシ基で置換されていてもよい。)又は単環式若しくは二環式のC₃～6ヘテロシクロアルキル基であり、

R₃は、水素原子、C₁～6アルキル基(当該C₁～6アルキル基はハロゲ

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

R₅はハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、

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

R₇は水素原子又はC 1～6 アルキル基であり、

R₉は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基である。]

[0065] 第1の態様の化合物、塩又は溶媒和物は高いRAF/MEK複合体安定化
活性を有し、細胞増殖性疾患、特にがん（より具体的には例えばRAS変異
を有するがん）の治療又は予防に用いることができる。また、例えば高いM
EK阻害活性を有するものも多く、そのような化合物、塩又は溶媒和物は例
えばRAF変異を有するがんにも好適である。

[0066] 環Aは、好ましくは一般式（2）又は（4）で表される基であり、より好
ましくは一般式（2）で表される基である。

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

R₁は、好ましくは-S（=O）₂-NH-R₈である。

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

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

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

R₅は、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子である。

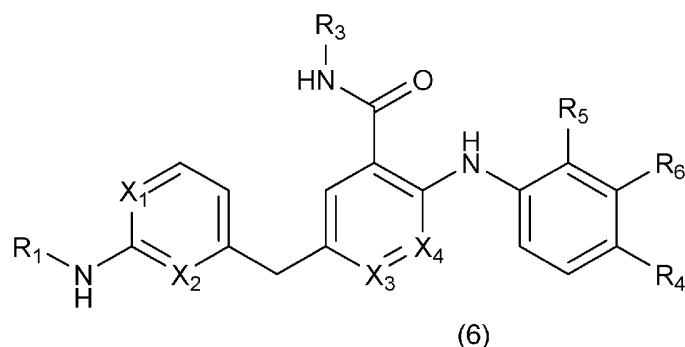
R₆は、好ましくは水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、より好ましくは水素原子である。

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

R₇は、好ましくは水素原子又はメチル基である。

[0067] 一般式(1)で表される化合物は、好ましくは例えば下記一般式(6)で表される化合物である。

[化11]



[式中、

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

R_2 は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、

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

R_8 は、水素原子、C 1～6 アルキル基（当該C 1～6 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又はC 1～6 アルコキシ基で置換されていてもよい。

）又は単環式のC 3～6 シクロアルキル基（当該C 3～6 シクロアルキル基はC 1～6 アルキル基で置換されていてもよい。）であり、

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

R_5 はハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、

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

[0068] 一般式（1）で表される化合物としては、例えば、

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

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

チル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド (化合物J-1)、

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

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

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

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

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

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

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

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

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3

ーフルオロ-2- (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン-4-イル] メチル] ベンズアミド (化合物I-1)、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0069] それらの化合物の中では、例えばMEK阻害活性、RAF阻害活性、細胞増殖阻害活性及び／又は代謝安定性の点で、例えば、

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

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

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

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

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

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

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5-[[3-(エチルスルホニルアミノ)-2-フルオロフェニル]メチ

ル] - 3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物D-4)、

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

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

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

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

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

が好ましく、

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

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

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

がより好ましく、

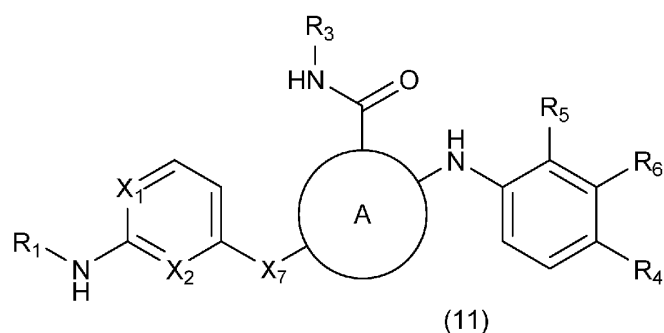
2-（4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ）-3,4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-（メチルスルファモイルアミノ）ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド（化合物A-1）

が特に好ましい。

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

[0070] 本開示の第2の態様は、下記一般式（11）で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、を含む組成物を提供する。

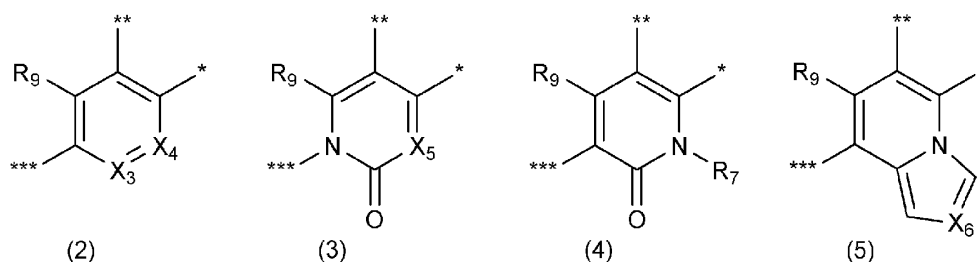
[化12]



[式中、

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

[化13]



X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 及び X_6 は各々独立して $-CR_2=$ 又は $-N=$ であり、

R_2 は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、

X_7 は $-(CH_2)_m-$ 又は $-O-$ であり、 m は1、2又は3であり、

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

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

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

R_5 は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、

R_6 は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、 R_4 は水素原子、ハロゲン原子、C 1～6 アルキル基、C 2～7 アルケニル基、C 2～7 アルキニル基、C 3～6 シクロアルキル基又はC 1～6 アルキルチオ基であるか、又は R_6 及び R_4 は、それらが結合している炭素原子と一緒に

不飽和ヘテロ5員環を形成しており、

R_7 は水素原子又はC 1～6アルキル基であり、

R_9 は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6アルキル基である。]

[0071] 第2の態様の化合物、塩又は溶媒和物は高いRAF/MEK複合体安定化活性を有し、細胞増殖性疾患、特にがん（より具体的には例えばRAS変異を有するがん）の治療又は予防に用いることができる。また、例えば高いMEK阻害活性を有するものも多く、そのような化合物、塩又は溶媒和物は例えばRAF変異を有するがんにも好適である。

[0072] 環Aは、好ましくは一般式(2)又は(4)で表される基であり、より好ましくは一般式(2)で表される基である。

R_2 は、好ましくは水素原子又はハロゲン原子であり、より好ましくは水素原子又はフッ素原子であり、さらに好ましくはフッ素原子である。

X_7 は好ましくは $-CH_2-$ である。

R_1 は、好ましくは $-S(=O)_2-NH-R_8$ である。

R_8 は、好ましくは水素原子、C 1～6アルキル基（当該C 1～6アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又はC 1～6アルコキシ基で置換されていてもよい。）又は単環式のC 3～6シクロアルキル基（当該C 3～6シクロアルキル基はC 1～6アルキル基で置換されていてもよい。）であり、より好ましくはC 1～6アルキル基（当該C 1～6アルキル基はハロゲン原子又はC 1～6アルコキシ基で置換されていてもよい。）又は単環式のC 3～6シクロアルキル基（当該C 3～6シクロアルキル基はC 1～6アルキル基で置換されていてもよい。）であり、さらに好ましくはC 1～4アルキル基（当該C 1～4アルキル基はフッ素原子又はC 1～4アルコキシ基で置換されていてもよい。）又はシクロプロピル基（当該シクロプロピル基はC 1～4アルキル基で置換されていてもよい。）であり、さらに好ましくはC 1～4アルキル基である。

R_3 は、好ましくは水素原子、C 1～6アルキル基、C 3～6シクロアルキル基又はC 1～6アルコキシ基（当該C 1～6アルコキシ基はヒドロキシ基

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

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

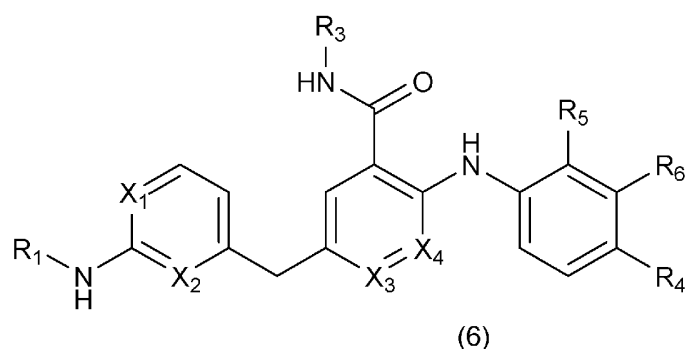
R₆は、好ましくは水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、より好ましくは水素原子である。

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

R₇は、好ましくは水素原子又はメチル基である。

[0073] 一般式(11)で表される化合物は、好ましくは例えば下記一般式(6)で表される化合物である。

[化14]



[式中、

X₁、X₂、X₃及びX₄は各々独立して-CR₂=又は-N=であり、

R₂は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、

R₁は-S(=O)₂-NH-R₈又は-S(=O)₂-R₈であり、

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

はC 1～6 アルキル基で置換されていてもよい。)であり、

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

R₅はハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、

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

[0074] 一般式 (11) で表される化合物としては、例えば、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

－イル] メチル] ベンズアミド (化合物A-20)、

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

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

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

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

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

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

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

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

5- [[2- (エチルスルファモイルアミノ) -3-フルオロピリジン-

4-イル] メチル] - 2 - (2-フルオロ-4-ヨードアニリノ) - 1 - メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド (化合物J-14)、

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

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

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

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

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

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

が挙げられる。

[0075] それらの化合物の中では、例えばMEK阻害活性、RAF阻害活性、細胞増殖阻害活性及び／又は代謝安定性の点で、例えば、

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

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

チル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド (化合物J-1)、

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

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

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

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

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

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

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

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

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニル)-5-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3

ーフルオロ-2- (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン-4-イル] メチル] ベンズアミド (化合物 I-1)、及び

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

が好ましく、

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

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

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

がより好ましく、

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

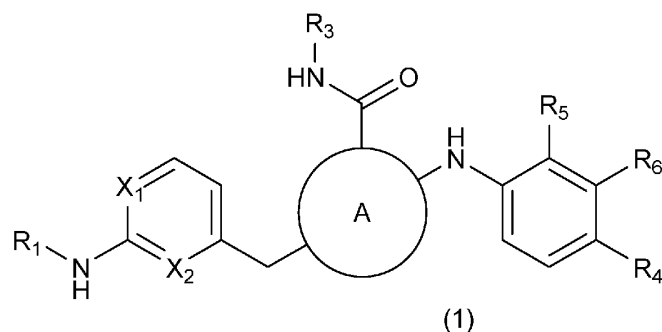
が特に好ましい。

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

[0076] 本開示の第3の態様は、下記一般式(1)で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒

和物と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、を含む組成物を提供する。

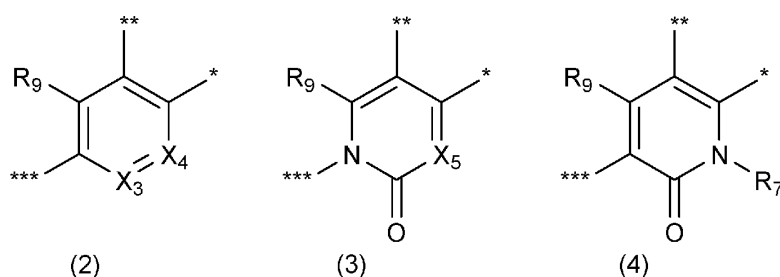
[化15]



[式中、

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

[化16]



X₁、X₂、X₃、X₄及びX₅は各々独立して-CR₂=又は-N=であり、

R₂は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～4 アルキル基であり、

R₁は-S(=O)₂-NH-R₈又は-S(=O)₂-R₈であり、

R₈は、C 1～4 アルキル基(当該C 1～4 アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C 1～4 アルコキシ基、C 3～6 シクロアルキル基又はC 3～6 ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい。)又はC 3～6 シクロアルキル基(当該C 3～6 シクロアルキル基はC 1～4 アルキル基で置換されていてもよい。)であり、

R₃は、水素原子、C 3～6 シクロアルキル基又はC 1～6 アルコキシ基で

あり、

R_5 はハロゲン原子であり、

R_6 は水素原子であり、 R_4 はハロゲン原子又は C 3 ～ 6 シクロアルキル基であり、

R_7 は C 1 ～ 4 アルキル基であり、

R_9 は水素原子である。]

[0077] 第 3 の態様の化合物、塩又は溶媒和物は高い MEK 阻害活性を有し、細胞増殖性疾患、特にがん（より具体的には例えば RAF 変異を有するがん）の治療又は予防に用いることができる。

[0078] 第 3 の態様の化合物としては、例えば MEK 阻害活性及び代謝安定性の点で、例えば、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[[2-(エチルスルホニルアミノ)-3-フルオロピリジン-4-

イル] メチル] - 4 - (2-フルオロ-4-ヨードアニリノ) - N-メトキシ-5-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド (化合物 P-5)、及び

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

が好ましい。

[0079] 本明細書において、「日本薬局方」とは第十七改正日本薬局方を意味するものとする。また、「日本薬局方溶出試験液第1液」とは、第十七改正日本薬局方に記載の溶出試験液第1液を意味するものとする。

本明細書で用いられる略語の例をその意味とともに以下に挙げる。

Boc: tert-ブトキシカルボニル

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

DBU: ジアザビシクロウンデセン

DCC: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCM: ジクロロメタン

DIPEA: N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMA: N, N-ジメチルアセトアミド

DMF: N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO: ジメチルスルホキシド

EDC: 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド

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

EtOH: エタノール

HATU: O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

HOAt: 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

HOObt: 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン

LDA: リチウムジイソプロピルアミド

MeOH: メタノール

NMP: N-メチル-2-ピロリドン

TBS: tert-ブチルジメチルシリル

TFA: トリフルオロ酢酸

THF: テトラヒドロフラン

Xantphos: 4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン

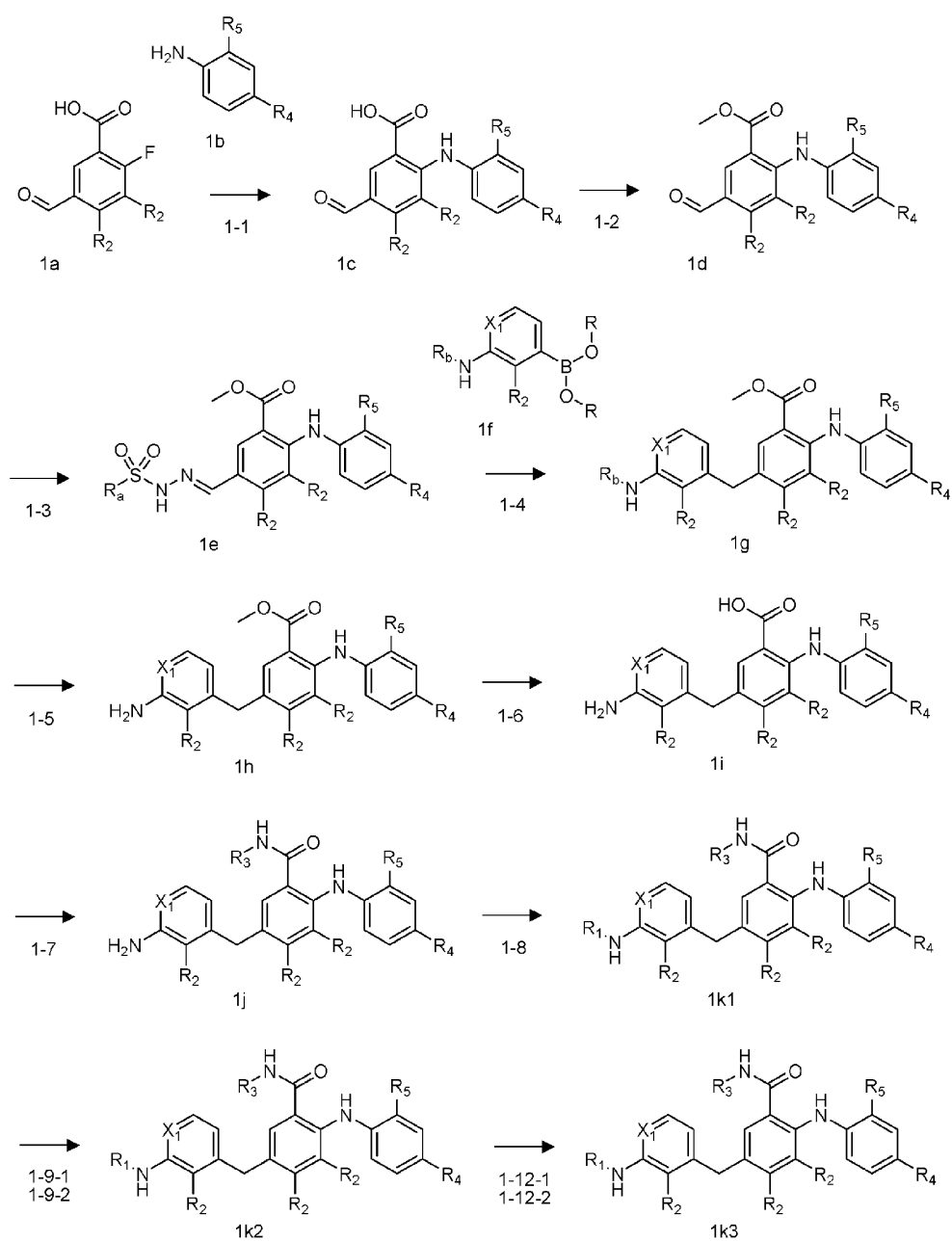
[0080] 次に、本開示の化合物の好ましい製造方法の例を説明する。以下において、 X_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_7 の定義は、文脈上別異に解されない限り前述の通りである。また、 R_a は例えば4-メチルフェニル基又は2-ニトロフェニル基を表し、 R_b は例えばBoc基又は2, 4-ジメトキシベンジル基を表す。

[0081] (一般製法-1)

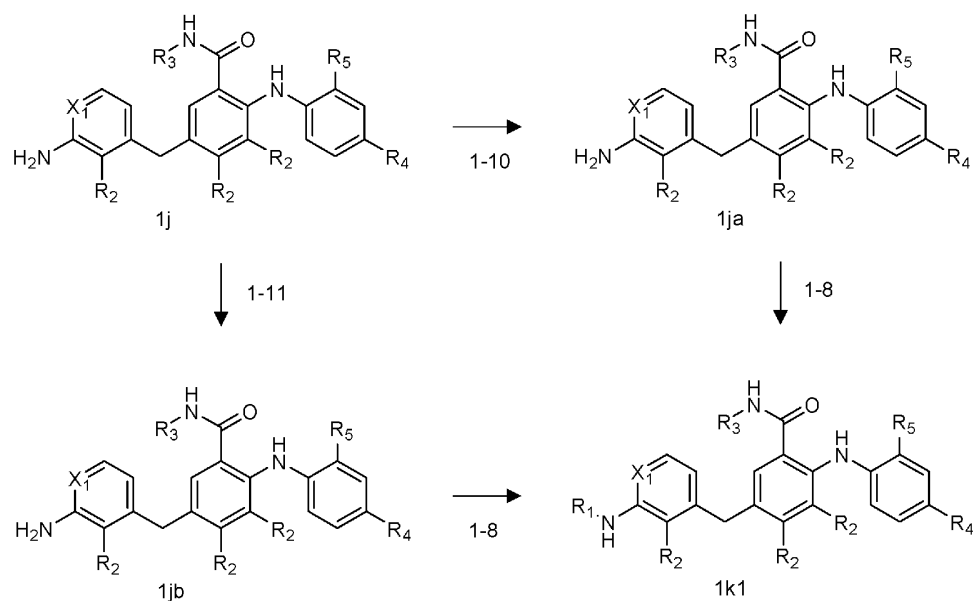
一般製法-1は、一般式(6)で表される化合物のうち、 X_2 、 X_3 及び X_4 (X_2 、 X_3 及び X_4 は同じであっても異なってもよい。)が $-CR_2=$ であり、 R_6 が水素原子である化合物の好ましい製造方法である。

[0082]

[化17]



[化18]



[0083] 工程 1 - 1 :

アニリン誘導体 1 b とフルオロベンゼン誘導体 1 a との S_NA r 反応

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

[0084] 工程 1 - 2 :

安息香酸誘導体 1 c のメチル化

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

[0085] 工程 1 - 3 :

アルデヒド誘導体 1 d のヒドラゾン化

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

[0086] 工程 1-4 :

ヒドラゾン誘導体 1 e とアリアルボロン酸誘導体 1 f とのカップリング

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

[0087] 工程 1-5 :

安息香酸メチル誘導体 1 g の脱保護

安息香酸メチル誘導体 1 g を酸性条件下に置くことによって保護基R₆を脱離させる。酸としては、例えば、硫酸、塩酸、メタンスルホン酸及びトリフルオロ酢酸が挙げられ、トリフルオロ酢酸が好ましい。溶媒としては、例えば、アルコール、及びDCMなどの非極性溶媒が挙げられ、DCMが好ましい。

[0088] 工程 1-6 :

エステル誘導体 1 h の加水分解

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

[0089] 工程 1-7 :

安息香酸誘導体 1 i のアミド化

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

[0090] 工程 1-8 :

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

スルファミド化 :

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

[0091] スルホンアミド化 :

塩基の存在下、アミン誘導体 1 j、1 j a 又は 1 j b を対応するスルホンクロリドと反応させる。塩基としては、例えばアミンが挙げられ、ピリジ

ン、トリエチルアミン、D I P E A 及びイミダゾールが好ましい。溶媒としては、例えば、DMF、DMA、NMP、THF、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、ピリジンなどの極性溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどの非極性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、ジクロロメタン及びピリジンが好ましい。

[0092] 工程 1-9-1 :

スルファミド又はスルホンアミド誘導体 1 k 1 の脱 Boc 化

スルファミド又はスルホンアミド誘導体 1 k 1 の R_1 又は R_3 が Boc 基を有する場合、化合物 1 k 1 を酸性条件下に置くことによって Boc 基を脱離させる。酸としては、例えば、硫酸、塩酸、メタンスルホン酸及びトリフルオロ酢酸が挙げられる。また、アルコール中、例えばクロロトリメチルシラン (TMSCl) で酸を生成させて脱 Boc 化を行ってもよい。溶媒としては、例えば、アルコール、及び DCM などの非極性溶媒が挙げられる。酸と溶媒の組み合わせとしては、例えば、TMSCl と 2, 2, 2-トリフルオロエタノールの組み合わせ又はトリフルオロ酢酸と DCM の組み合わせが好ましい。

[0093] 工程 1-9-2 :

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

スルファミド又はスルホンアミド誘導体 1 k 1 の R_4 又は R_5 がハロゲンである場合、例えば次の方法でアルキル化、アルケニル化、アルキニル化又はチオエーテル化を行うことができる。

[0094] 方法 1 (鈴木・宮浦クロスカップリングによるアルキル化又はアルケニル化) :

Pd の存在下、化合物 1 k 1 を対応するボロン酸、ボロン酸エステル又はボラートと反応させる。例えば、Chem. Rev. 1995, vol. 95, no. 7, p. 2457 又は ACC. Chem. Res., vol. 40, p. 275 に記載の方法で実施可能である。塩基としては、例えば、炭

酸塩、水酸化物などの無機塩、及びトリエチルアミン、D I P E Aなどのアミンが挙げられ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム及びトリエチルアミンが好ましい。溶媒としては、例えば、T H F、1, 4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP、メタノール、エタノール、2-プロパノール、水などの極性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、T H Fと2-プロパノールとの混合溶媒及びT H Fと水との混合溶媒が好ましい。Pd及びリガンドとしては、例えば、Chem. Rev. 1995, vol. 95, no. 7, p. 2457、ACC. Chem. Res., vol. 40, p. 275、及びACC. Chem. Res., vol. 41, p. 1461に記載されているものが挙げられ、PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、及び[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドが好ましい。反応温度は好ましくは80℃以上である。

[0095] 方法2(根岸クロスカップリングによるアルキル化又はアルケニル化) :

Pd又はNiの存在下、化合物1k1を対応する有機亜鉛試薬と反応させる。例えば、Tetrahedron. 1992, vol. 48, no. 44, p. 9577又はAldrichimica Acta. 2005, vol. 38, p. 71に記載の方法で実施可能である。溶媒としては、例えば、T H F、1, 4-ジオキサン、DMF、DMA、NMPなどの極性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、T H Fが好ましい。Pd及びNiとしては、例えば、Tetrahedron. 1992, vol. 48, no. 44, p. 9577及びAldrichimica Acta. 2005, vol. 38, p. 71に記載されているもの、並びにPdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、及び[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドが挙げられ、PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、及び[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドが好ましい。

[0096] 方法3(蘭頭クロスカップリングによるアルキニル化) :

Pd及びCuの存在下、化合物1k1を対応するアルキンと反応させる。

例えば、Chem. Soc. Rev. 2011, vol. 40, p. 5048に記載の方法で実施可能である。対応するアルキンはシリル基を有していてもよく、例えばトリメチルシリルアセチレンであり得る。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、DIPEA、DBU、ピペリジンなどのアミン、及びNaOAcなどの無機塩基が挙げられ、トリエチルアミン及びDIPEAが好ましい。Pd触媒としては、例えば、PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、Pd(OAc)₂、及びPd₂(dba)₃が挙げられ、PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、及び[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドが好ましい。Cuとしては、例えば、ヨウ化銅、臭化銅及び塩化銅が挙げられ、ヨウ化銅が好ましい。溶媒としては、例えば、THF、1, 4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP、DMSO、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどの極性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、THFが好ましい。

[0097] 方法4 (チオエーテル化) :

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

[0098] 工程1-10 :

アミン誘導体1jの臭素化又は塩素化

アミン誘導体 1 j の R_4 又は R_5 がハロゲンである場合、化合物 1 j を臭化銅又は塩化銅と反応させることによって臭素化又は塩素化を行うことができる。溶媒としては、例えば、THF、1, 4-ジオキサン、DMF、DMA、NMPなどの極性溶媒が挙げられ、DMFが好ましい。

[0099] 工程 1-11 :

アミン誘導体 1 j の TBS 化

アミン誘導体 1 j の R_3 がヒドロキシ基を有する場合、塩基の存在下、化合物 1 j を tert-ブチルジメチルクロロシラン (TBSCl) と反応させることによって TBS 化を行うことができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、DIEA、イミダゾールなどの塩基が挙げられ、トリエチルアミンが好ましい。溶媒としては、例えば、THF、1, 4-ジオキサン、DMF、DMA、NMPなどの極性溶媒が挙げられ、DMFが好ましい。

[0100] 工程 1-12-1 :

スルファミド又はスルホンアミド誘導体 1 k 2 の脱 TBS 化

スルファミド又はスルホンアミド誘導体 1 k 2 の R_3 が TBS 基を有する場合、化合物 1 k 2 をテトラブチルアンモニウムフルオリドと反応させることによって TBS 基を脱離させる。溶媒としては、例えば、THF、1, 4-ジオキサン、DMFなどの極性溶媒が挙げられ、THFが好ましい。

[0101] 工程 1-12-2 :

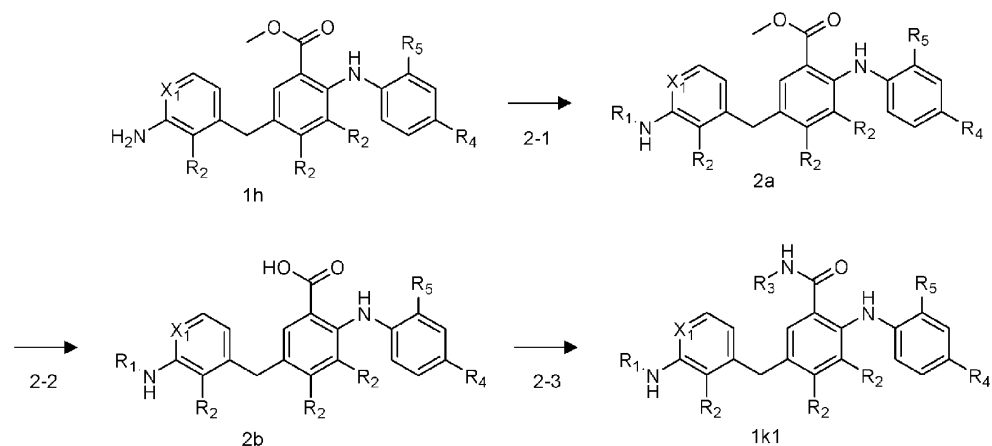
スルファミド又はスルホンアミド誘導体 1 k 2 の脱シリル化

スルファミド又はスルホンアミド誘導体 1 k 2 の R_4 又は R_5 がシリル基を有する場合、化合物 1 k 2 を塩基と反応させることによってシリル基を脱離させる。塩基としては、例えば炭酸塩が挙げられ、炭酸カリウムが好ましい。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコールが挙げられ、メタノールが好ましい。

[0102] (一般製法-2)

一般製法-2は、化合物 1 k 1 を製造する別の好ましい方法である。

[化19]



[0103] 工程 2-1 :

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

工程 2-2 :

エステル誘導体 2 a の加水分解を工程 1-6 と同様にして行う。

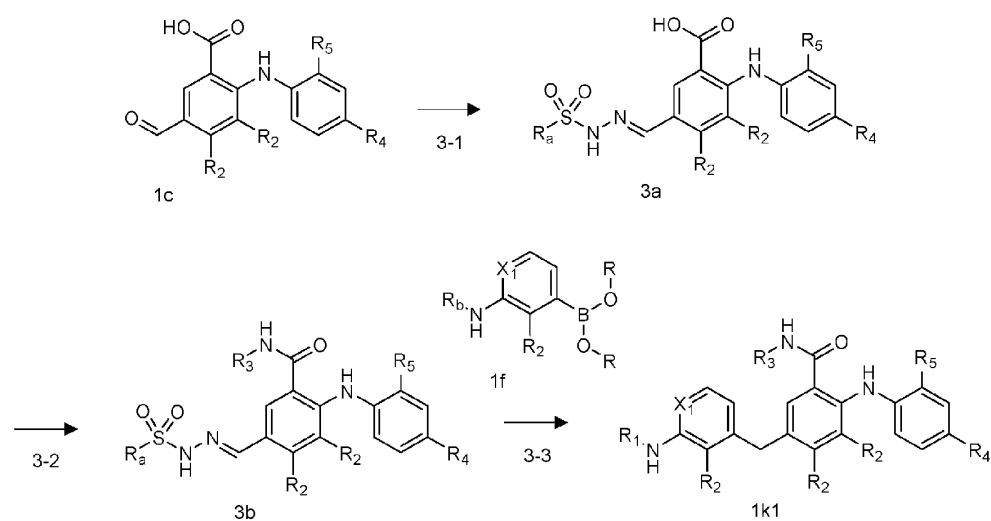
工程 2-3 :

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

[0104] (一般製法-3)

一般製法-3 は、化合物 1 k 1 を製造する別の好ましい方法である。

[化20]



[0105] 工程 3 - 1 :

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

工程 3 - 2 :

安息香酸誘導体 3 a のアミド化を工程 1 - 7 と同様にして行う。

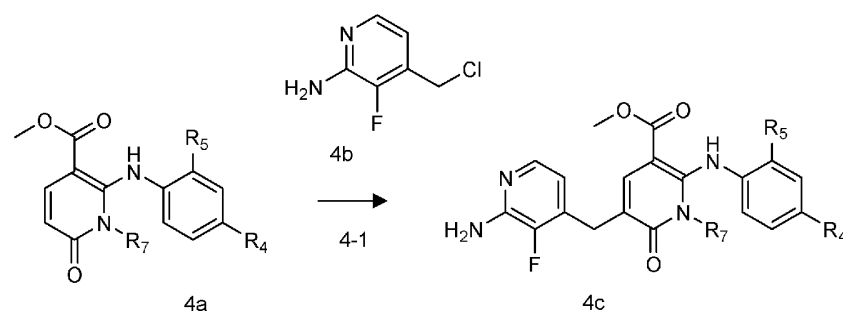
工程 3 - 3 :

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

[0106] (一般製法 - 4)

一般製法 - 4 は、一般式 (1) で表される化合物のうち、環 A が一般式 (4) で表される基であり、 X_1 が -N= であり、 X_2 が -C F= であり、 R_6 及び R_9 が水素原子である化合物の骨格を構築する好ましい方法である。

[化21]



[0107] 工程 4 - 1 :

化合物 4 a のアルキル化

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

[0108] 本開示の化合物の製造において、原料化合物又は試薬は、所望の反応が阻害されない限り塩又は溶媒和物を形成していてもよい。

[0109] 本開示の化合物がフリー体として得られる場合、薬学上許容され得る塩又は溶媒和物の形態に常法に従って変換することができる。また、本開示の化合物が薬学上許容され得る塩又は溶媒和物の形態で得られる場合、フリー体に常法に従って変換することができる。

[0110] 本開示の化合物、塩又は溶媒和物の単離又は精製は、例えば、蒸留、再結晶又はクロマトグラフィーを用いて行うことができる。また、異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー又は配座異性体）が存在する場合、その単離又は精製は、例えば、再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法又はクロマトグラフィー（例えば、薄層クロマトグラフィー、カラムクロマ

トグラフィー、高速液体クロマトグラフィー又はガスクロマトグラフィー)を用いて行うことができる。

- [0111] 本開示の組成物中の分散剤としては、例えば、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、コポリビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、ポリビニルピロリドン、及びヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルが挙げられ、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、及びヒドロキシプロピルセルロースが好ましく、メチルセルロースが特に好ましい。一態様において、本開示の組成物は、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、コポリビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、ポリビニルピロリドン、及びヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルからなる群より選ばれる少なくとも1種の分散剤を含む。
- [0112] 本開示の組成物中の分散剤の含有量は、第1～第3のいずれかの態様の化合物、塩又は溶媒和物1重量部に対して例えば0.1～20重量部、好ましくは0.2～10重量部、より好ましくは1～10重量部である。
- [0113] 本開示の組成物中の塩基性化合物としては、例えば、メグルミン、アルギニン、ヒスチジン、酸化マグネシウム、ケイ酸カルシウム、及びステアリン酸マグネシウムが挙げられ、メグルミン及びアルギニンが好ましく、メグルミンが特に好ましい。一態様において、本開示の組成物は、メグルミン、アルギニン、ヒスチジン、酸化マグネシウム、ケイ酸カルシウム、及びステアリン酸マグネシウムからなる群より選ばれる少なくとも1種の塩基性化合物を含む。
- [0114] 本開示の組成物中の塩基性化合物の含有量は、第1～第3のいずれかの態様の化合物、塩又は溶媒和物1重量部に対して例えば0.2～40重量部、好ましくは0.5～20重量部、より好ましくは1～10重量部である。
- [0115] 本開示の組成物は、第1～第3のいずれかの態様の化合物、塩又は溶媒和物と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、からなるものであってもよい、

また、薬学上許容され得る他の成分、例えば、賦形剤、滑沢剤（コーティング剤）、結合剤、崩壊剤、矯味矯臭剤、基剤、希釈剤、界面活性剤、及び乳化剤からなる群より選択される少なくとも１種の成分を含むものであってもよい。

- [0116] 賦形剤としては、例えば、デンプン（デンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプンなど）、乳糖水和物、結晶セルロース、マンニトール、及びリン酸水素カルシウムが挙げられる。
- [0117] 滑沢剤（コーティング剤）としては、例えば、エチルセルロース、セラック、タルク、ステアリン酸マグネシウム、カルナウバロウ、及びパラフィンが挙げられる。
- [0118] 結合剤としては、例えば、マクロゴールの他、上記賦形剤と同様の化合物が挙げられる。
- [0119] 崩壊剤としては、例えば、クロスカルメロースナトリウム及びカルボキシメチルスターチナトリウムの他、上記賦形剤と同様の化合物が挙げられる。
- [0120] 矯味矯臭剤としては、例えば、通常使用される甘味料、酸味料及び香料が挙げられる。
- [0121] 基剤としては、例えば、豚脂などの脂肪類；オリーブ油、ゴマ油などの植物油；ステアリルアルコール、セタノールなどの高級アルコール類；動物油；ラノリン酸；ワセリン；パラフィン；ベントナイト；グリセリン；及びグリコール油が挙げられる。
- [0122] 液剤における溶媒又は希釈剤としては、例えば、フェノール、クロロクレゾール、精製水、及び蒸留水が挙げられる。
- [0123] 界面活性剤又は乳化剤としては、例えば、ポリソルベート 80、ステアリン酸ポリオキシシル 40、及びラウロマクロゴールが挙げられる。
- [0124] 本開示の組成物は、例えば、第 1～第 3 のいずれかの態様の化合物、塩又は溶媒和物と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、を混合することによって、又は第 1～第 3 のいずれかの態様の化合物、塩又は溶媒和物と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、薬学上許容され得る他の成分（例えば、前述の賦

形剤、滑沢剤（コーティング剤）、結合剤、崩壊剤、矯味矯臭剤、基剤、希釈剤、界面活性剤、又は乳化剤）と、を混合することによって製造することができる。すなわち、一態様において、上記（A 1）に記載の一般式（1）で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、を含む組成物を製造する方法であって、前記一般式（1）の化合物、前記塩又は前記溶媒和物と、前記分散剤及び／又は前記塩基性化合物と、を含む混合物を提供する工程を含む方法が提供される。

[0125] 好ましい一態様において、本開示の組成物は、2-（4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ）-3, 4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-（メチルスルファモイルアミノ）ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、を含む。より好ましい一態様において、本開示の組成物は、2-（4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ）-3, 4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-（メチルスルファモイルアミノ）ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミドのナトリウム塩又はカリウム塩と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、を含む。さらに好ましい一態様において、本開示の組成物は、2-（4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ）-3, 4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-（メチルスルファモイルアミノ）ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミドのナトリウム塩と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、を含む。

[0126] 一態様において、本開示の組成物は、2-（4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ）-3, 4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-（メチルスルファモイルアミノ）ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物を、後述の試験例12に記載の式（X）で表される化合物とともに含む。一実施形態において、前記式（X）の化合物の含有量は、前記

2-（4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ）-3, 4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-（メチルスルファモイルアミノ）ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物の含有量に対して例えば3.0重量%以下である。また、一実施形態において、前記式（X）の化合物の含有量は、前記2-（4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ）-3, 4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-（メチルスルファモイルアミノ）ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物の含有量に対して例えば0.02重量%以上である。

[0127] 一態様において、第1～第3のいずれかの態様の化合物、塩又は溶媒和物と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、を含む本開示の組成物は、当該化合物、塩又は溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物である。

[0128] また、別の態様において、第1～第3のいずれかの態様の化合物、塩又は溶媒和物と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、を含む本開示の組成物は、当該化合物、塩又は溶媒和物を有効成分として含有する細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防用医薬組成物である。

[0129] 本開示の化合物、塩又は溶媒和物が投与される対象は動物であり、好ましくは哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル（例えばカニクイザル）又はヒト）であり、特に好ましくはヒトである。ヒトは、成人（18歳以上）であってもよいし、小児（18歳未満）であってもよい。小児は、好ましくは例えば生後6か月以上である。

[0130] 本開示の化合物、塩又は溶媒和物を細胞増殖性疾患の治療又は予防に用いる場合、投与量及び投与間隔は、症状の程度、投与対象の年齢・体重、併用薬物の存否、投与方法などに応じて適宜決定することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、通常、体重1kg当たり0.00001～5000mg、好ましくは0.01～100mgの量が1日～3週間に1回投与される。毎日投与される場合、上記量を2～4回に分けて投与してもよい。

[0131] 対象への投与方法としては、例えば、経口投与、直腸投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、槽内投与、腔内投与、腹腔内投与、膀胱内投与、吸

入投与などの全身投与、及び軟膏剤、ゲル剤又はクリーム剤による局所投与が挙げられるが、経口投与が好ましい。

[0132] 本開示の化合物、塩又は溶媒和物は、通常、一定の製剤（剤形）に製剤化して用いられる。すなわち、一態様において、本開示の組成物は製剤、例えば医薬製剤である。そのような製剤としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、並びに水性又は非水性の溶液及び懸濁液が挙げられる。溶液及び懸濁液は、個々の用量に小分けするのに適した容器に充填して保管することができる。

[0133] 上記の各種製剤は、本開示の化合物、塩又は溶媒和物と、分散剤及び／又は塩基性化合物と、薬学上許容され得る他の添加剤と、を混和して周知の方法で製造することができる。そのような添加剤としては、例えば、前述の賦形剤、滑沢剤（コーティング剤）、結合剤、崩壊剤、矯味矯臭剤、基剤、希釈剤、界面活性剤、及び乳化剤が挙げられる。

[0134] 製剤中の本開示の化合物、塩又は溶媒和物の好ましい含有割合は剤形に応じて異なるが、通常、製剤の全重量に対して0.01～100重量%である。

[0135] 本開示の化合物、塩又は溶媒和物を用いて治療又は予防される細胞増殖性疾患としては、がん、リウマチ及び炎症が挙げられ、好ましくはがんである。

[0136] がんとしては、例えば、白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病など）、悪性リンパ腫（ホジキン病、非ホジキンリンパ腫など）、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群などの血液及びリンパのがん；脳腫瘍、神経膠腫などの中枢神経系のがん；並びに頭頸部癌（咽頭癌、喉頭癌、舌癌など）、食道癌、胃癌、大腸癌（盲腸癌、結腸癌、直腸癌など）、肺癌（小細胞癌、非小細胞癌など）、甲状腺癌、乳癌、胆のう癌、膵癌、肝臓癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮癌（子宮内膜癌、子宮頸癌など）、精巣癌、腎細胞癌、膀胱癌、腎盂・尿管癌、悪性黒色腫、皮膚癌（基底細胞癌、有棘細胞癌、乳房外パジェット病、メルケル細胞癌、汗腺

癌（例えばアポクリン腺癌又はエクリン腺癌）、脂腺癌、毛包上皮腫など）などの固形癌が挙げられる。

[0137] がんは、遺伝子変異を有していても、遺伝子変異を有していなくても、又はそのいずれであるかが不明であってもよい。変異が生じる遺伝子としては、例えば、EGFR、FGFR、ALK、ROS1、PI3K、BRAF、HRAS、KRAS及びNRASが挙げられる。

[0138] 第1又は第2の態様の化合物、塩又は溶媒和物を用いる場合、がんとしては、例えばRAS変異を有するがんが好ましく、例えばKRAS変異を有する固形癌（特に非小細胞肺癌）が特に好ましい。また、一実施形態では、RAF変異を有するがん、特にRAF変異とRAS変異を有するがんにも用いられる。

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

実施例

[0139] 以下、本開示を実施例（製造例及び試験例）に基づいてさらに詳しく説明するが、本開示は以下の実施例に限定されるものではない。

[0140] [製造例]

NMR解析は、BRUKER社製AVANCE III HD400（400MHz）を用いて行った。NMRデータは、ppm（parts per million）（ δ ）で示し、サンプル溶媒からのデューテリウムロック信号を参照した。

[0141] 質量スペクトルデータは、島津製作所社製超高速液体クロマトグラフィー（Nexera UC）付きシングル四重極質量分析計（LCMS-2020）又はWaters社製Acquity超高速液体クロマトグラフィー（UPLC又はUPLC I-Class）付きシングル四重極質量分析計（SQD又はSQD2）を用いて得た。

[0142] 高速液体クロマトグラフィーは、下記表1に記載の分析条件A～Gのいずれ

れかを用いて行った。下記表 1 において、“T F A” はトリフルオロ酢酸、“F A” はギ酸、“A A” は酢酸アンモニウムを意味する。

[表1-1]

表 1

分析条件	装置	カラム	カラム温度	検出波長 (PDA)
A	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1-2]

表1(続き)

分析条件	移動相	グラジエント		流速 (mL/分)
		注入後の 時間(分)	A/B	
A	A) 0.05% TFA/ 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

[0143] マイクロウェーブ反応は、B i o t a g e社製 I n i t i a t o rを用いて実施した。また、マイクロウェーブ反応にはスナップキャップ反応バイアルを用いた。

[0144] 市販の試薬はさらに精製することなく用いた。

すべての非水性反応は無水溶媒中で実施した。

減圧濃縮又は溶媒留去はロータリーエバポレータを用いて行った。

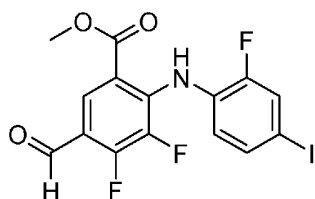
[0145] 本明細書において「室温」とは約20℃～約25℃の温度を意味する。

[0146] 以下の製造例において、「化合物A-1の製造例」とは製造例A-1-1を意味し、「化合物a9の製造例」とは製造例a9-1を意味する。

[0147] 化合物a1：

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

[化22]



3, 4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)-5-ホルミル安息香酸 (5.50 g、13.1 mmol) のトルエン (44 mL) 及び MeOH (11 mL) 混合懸濁液を 0℃ に冷却し、10% ジアゾメチルトリメチルシランヘキサン溶液 (21.8 mL、13.1 mmol) を加え、室温で 64 時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.748 mL) を加え、減圧濃縮した。得られた残渣をトリチュレーション (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (5.01 g、88%) を無色固体として得た。

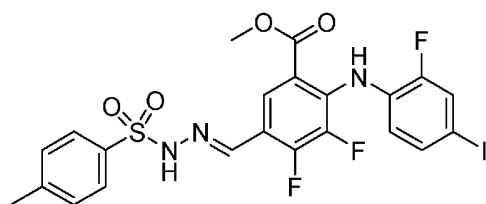
LCMS m/z : 436 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.00 分 (分析条件 D)

[0148] 化合物 a 2 :

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

[化23]



3, 4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-ホルミル安息香酸メチル (化合物 a 1、5.00 g、11.5 mmol) の EtOH (100 mL) 懸濁液に 4-メチルベンゼンスルホニルヒドラジド (2.14 g、11.5 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混

合物を減圧濃縮した後、ヘキサン（150 mL）を加えた。0℃に冷却し、ろ過後、ヘキサン（30 mL）で洗浄して、表題化合物（7.05 g、quant.）を固体として得た。

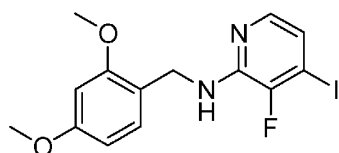
LCMS m/z : 604 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.06分（分析条件D）

[0149] 化合物 a 3 :

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

[化24]



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

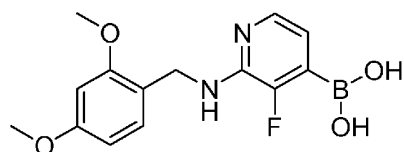
LCMS m/z : 389 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.94分（分析条件C）

[0150] 化合物 a 4 :

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

[化25]



N-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-アミン (化合物 a 3、2.70 g、6.96 mmol)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(568 mg、0.696 mmol)、酢酸カリウム(2.05 g、20.9 mmol)及びビス(ピナコラト)ジボロン(2.65 g、10.4 mmol)の1,4-ジオキサン溶液(27 mL)を窒素雰囲気下、90℃で5時間、次いで110℃で19時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(2.07 g、97%)を油状物質として得た。

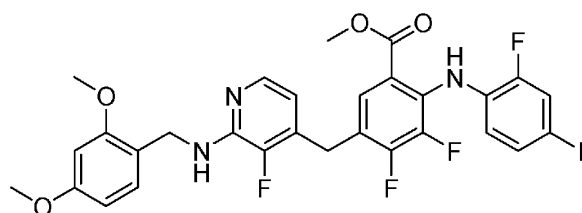
LCMS m/z: 307 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.44分(分析条件C)

[0151] 化合物 a 5:

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

[化26]



3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[(E)-[(4-メチルフェニル)スルホニルヒドラジニリデン]メチル]安息香酸メチル (化合物 a 2、1.30 g、2.16 mmol)、[2-

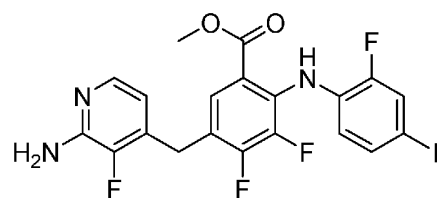
〔（２，４－ジメトキシフェニル）メチルアミノ〕－３－フルオロピリジン－４－イル〕ボロン酸（化合物 a 4、１．９８ｇ、６．４６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３５７ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン懸濁液（５９ｍＬ）を窒素雰囲気下、１００℃で２．５時間、次いで１１０℃で３時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び１３％食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、表題化合物（５２４ｍｇ、３６％）を泡状物質として得た。

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

HPLC 保持時間 : １．０３分（分析条件 D）

[0152] 化合物 a 6 :

５－〔（２－アミノ－３－フルオロピリジン－４－イル）メチル〕－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨードアニリノ）安息香酸メチル
[化27]



５－〔〔２－〔（２，４－ジメトキシフェニル）メチルアミノ〕－３－フルオロピリジン－４－イル〕メチル〕－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨードアニリノ）安息香酸メチル（化合物 a 5、５２３ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）の DCM 溶液（１６ｍＬ）を ０℃ に冷却し、トリフルオロ酢酸（１５．７ｍＬ）を加え、室温で １ 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．０５％トリフルオロ酢酸水溶液／０．０５％トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液）で精製して、表題化合物（３２１ｍｇ、７９％）を油状物質として得た。

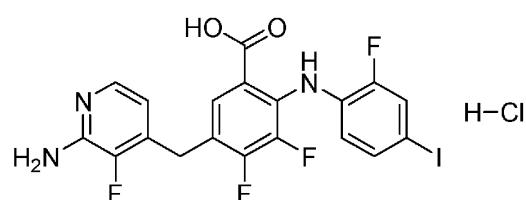
LCMS m/z : 532 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 0.55分（分析条件D）

[0153] 化合物 a 7 :

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

[化28]



5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物 a 6、4.00g、7.53mmol)のTHF(64mL)及び水(32mL)混合溶液を0℃に冷却し、水酸化リチウム一水和物(948mg、22.6mmol)を加え、室温で3.5時間攪拌した。0℃に冷却後、反応混合物に5M塩酸(15.1mL)を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を水及びTBMEで洗浄して、表題化合物(4.20g、quant.)を紫色固体として得た。

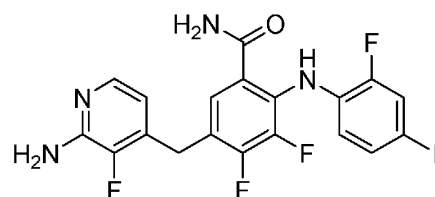
LCMS m/z: 518 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 0.68分（分析条件C）

[0154] 化合物 a 8 :

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

[化29]



5-((2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)安息香酸塩酸塩(化合物a7、200mg、0.361mmol)の無水DMF溶液(3.6mL)を0℃に冷却し、HOOBt(67.8mg、0.415mmol)及びEDC・HCl(80.0mg、0.415mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。さらにHOOBt(8.8mg、0.054mmol)及びEDC・HCl(10.4mg、0.054mmol)を加え、室温で1時間攪拌した後、0℃で7MアンモニアMeOH溶液(0.103mL、0.722mmol)及びDIPEA(0.189mL、1.08mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を1:1で加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(1mL)に溶解させ、ヘキサン(10mL)を加えた。得られた固体をろ取し、ヘキサンで洗浄して、表題化合物(162mg、87%)を無色固体として得た。

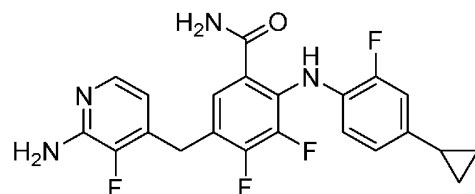
LCMS m/z : 517 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.64分(分析条件C)

[0155] 化合物a9:

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

[化30]



製造例a9-1:

5-((2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-3,

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

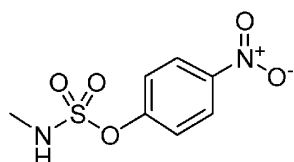
LCMS m/z: 431 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.61分(分析条件C)

[0156] 化合物r1:

メチルスルファミン酸 4-ニトロフェニル

[化31]



4-ニトロフェノール(5.00g、35.9mmol)及びトリエチルアミン(11.3mL、81.0mmol)のジクロロメタン溶液(60mL)を-78℃に冷却し、メチルスルファモイルクロリド(5.82g、44.9mmol)のジクロロメタン溶液(15mL)を加え、-78℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)及び逆相カラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(5.51g、66%)を無色固体として得た。

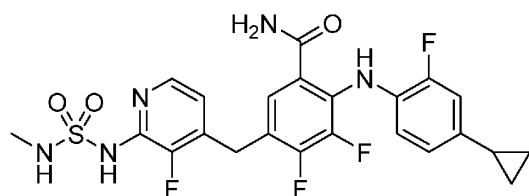
HPLC保持時間: 0.63分(分析条件C)

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

[0157] 化合物A-1:

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

[化32]



製造例A-1-1:

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

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

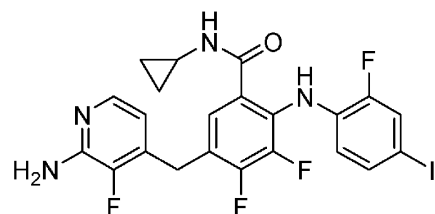
HPLC保持時間: 1.13分(分析条件A)

[0158] 化合物a10:

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

エニル) アミノ) ベンズアミド

[化33]



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

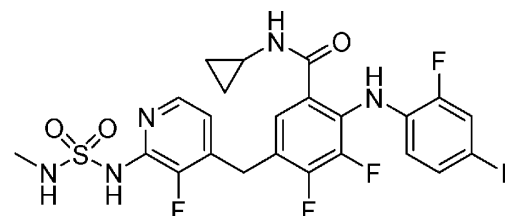
LCMS m/z: 557 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.73分(分析条件C)

[0159] 化合物A-2:

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

[化34]



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

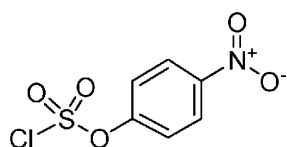
LCMS m/z : 650 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.65 分 (分析条件 B)

[0160] 化合物 r2:

1-クロロスルホニルオキシ-4-ニトロベンゼン

[化35]



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

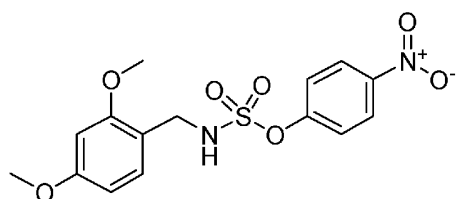
HPLC 保持時間: 0.77 分 (分析条件 C)

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

[0161] 化合物 r3:

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

[化36]



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

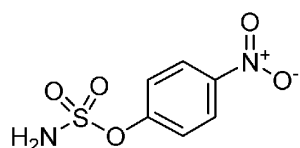
LCMS m/z : 367 [M-H]⁻

HPLC保持時間：0.81分（分析条件C）

[0162] 化合物 r 4 :

スルファミン酸 4-ニトロフェニル

[化37]



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

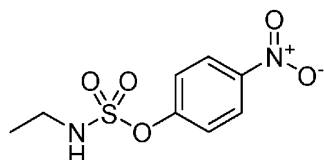
LCMS m/z : 217 [M-H]⁻

HPLC保持時間：0.53分（分析条件C）

[0163] 化合物 r 5 :

N-エチルスルファミン酸 4-ニトロフェニル

[化38]



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

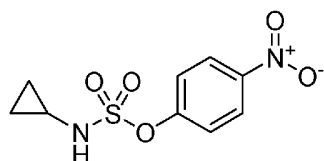
LCMS m/z : 245 [M-H]⁻

HPLC 保持時間 : 0.68 分（分析条件 C）

[0164] 化合物 r 6 :

N-シクロプロピルスルファミン酸 4-ニトロフェニル

[化39]



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

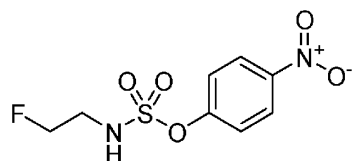
LCMS m/z : 257 [M-H]⁻

HPLC 保持時間 : 0.70 分（分析条件 C）

[0165] 化合物 r 7 :

N-(2-フルオロエチル)スルファミン酸 4-ニトロフェニル

[化40]



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

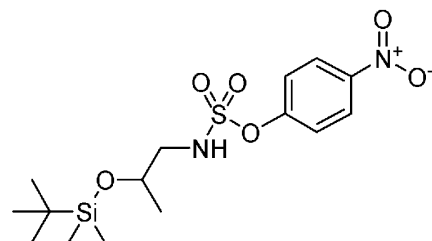
LCMS m/z : 263 $[M-H]^-$

HPLC 保持時間 : 0.65 分（分析条件 C）

[0166] 化合物 r 1 1 :

N-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシプロピル]スルファミン酸 4-ニトロフェニル

[化41]



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

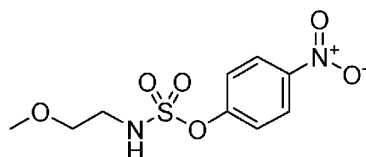
LCMS m/z : 389 $[M-H]^-$

HPLC 保持時間 : 1.03 分（分析条件 C）

[0167] 化合物 r 8 :

N-(2-メトキシエチル)スルファミン酸 4-ニトロフェニル

[化42]



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

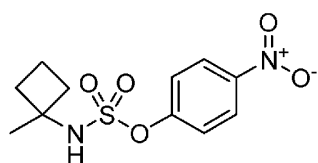
LCMS m/z : 277 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.64 分（分析条件 C）

[0168] 化合物 r 9 :

N-（1-メチルシクロブチル）スルファミン酸 4-ニトロフェニル

[化43]



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

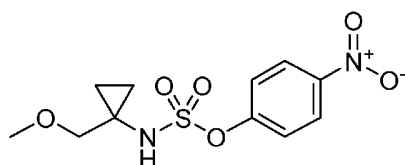
LCMS m/z : 287 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.78 分（分析条件 C）

[0169] 化合物 r 10 :

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

[化44]



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

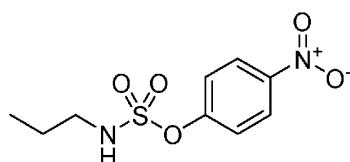
LCMS m/z : 303 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.67 分（分析条件 C）

[0170] 化合物 r 1 2 :

N-プロピルスルファミン酸 4-ニトロフェニル

[化45]



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

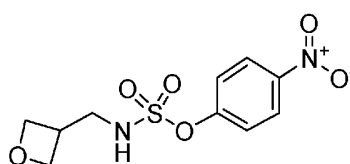
LCMS m/z : 261 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.72 分（分析条件 C）

[0171] 化合物 r 1 3 :

N-(オキシタン-3-イルメチル)スルファミン酸 4-ニトロフェニル

[化46]



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

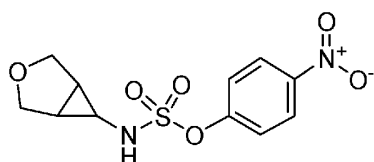
LCMS m/z : 289 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.59 分（分析条件 C）

[0172] 化合物 r 1 4 :

N-(3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)スルファミン酸 4-ニトロフェニル

[化47]



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

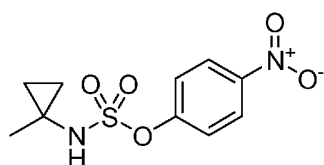
LCMS m/z : 301 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.63 分（分析条件 C）

[0173] 化合物 r 1 5 :

N-(1-メチルシクロプロピル)スルファミン酸 4-ニトロフェニル

[化48]



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

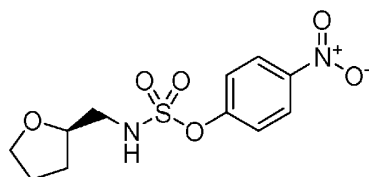
LCMS m/z : 273 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.73 分（分析条件 C）

[0174] 化合物 r 1 6 :

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

[化49]



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

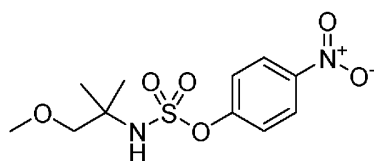
LCMS m/z : 303 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.67 分（分析条件 C）

[0175] 化合物 r 17 :

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

[化50]



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

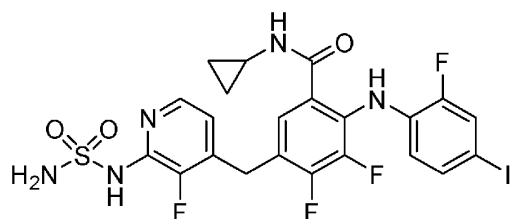
HPLC 保持時間 : 0.76 分（分析条件 C）

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.59 (1 H, s), 8.34 (2 H, m), 7.58 (2 H, m), 3.30 (2 H, s), 3.27 (3 H, s), 1.28 (6 H, s).

[0176] 化合物 A-3 :

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

[化51]



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

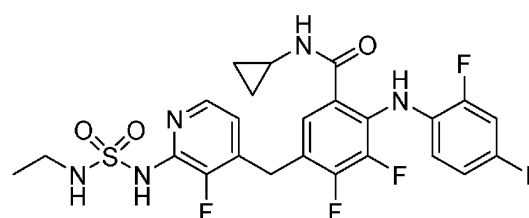
LCMS m/z : 636 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.58 分 (分析条件 B)

[0177] 化合物 A-4 :

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

[化52]



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

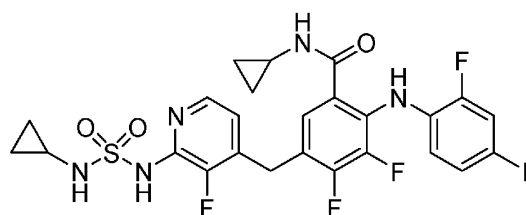
LCMS m/z : 664 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 1.70分（分析条件B）

[0178] 化合物A-5：

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

[化53]



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

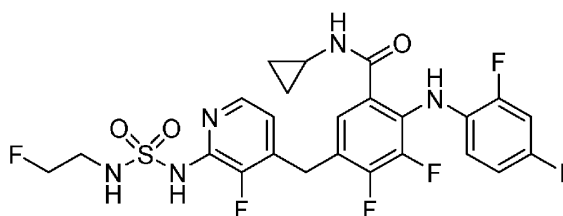
LCMS m/z： 676 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 1.70分（分析条件B）

[0179] 化合物A-6：

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

[化54]



化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-((2-アミノ-3-フルオロ

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

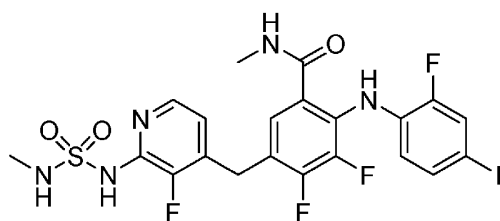
LCMS m/z : 682 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 1.66分(分析条件B)

[0180] 化合物A-7 :

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

[化55]



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

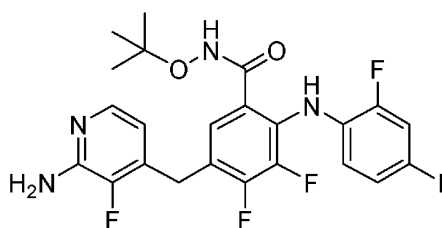
LCMS m/z : 624 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 1.62分(分析条件B)

[0181] 化合物a12 :

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

[化56]



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

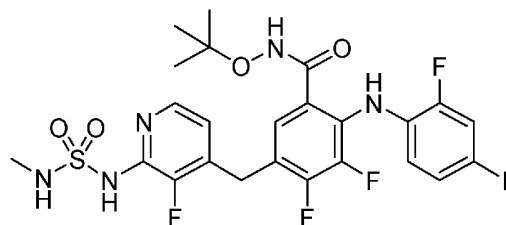
LCMS m/z : 589 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.77分(分析条件C)

[0182] 化合物A-8:

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

[化57]



化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-((2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-N-(tert-ブトキシ)-3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)ベンズアミド(化合物 a12)より表題化合物を合成した。

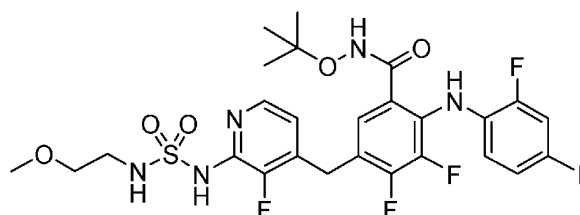
LCMS m/z : 682 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.69 分(分析条件 B)

[0183] 化合物 A-9:

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

[化58]



化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-((2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-N-(tert-ブトキシ)-3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)ベンズアミド(化合物 a12)及び対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルより表題化合物を合成した。

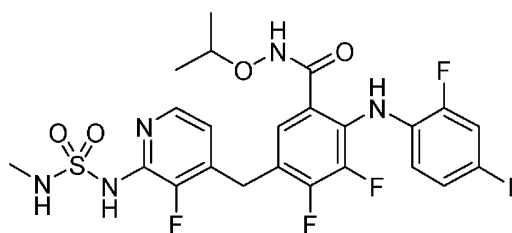
LCMS m/z : 726 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.71 分(分析条件 B)

[0184] 化合物 A-10:

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

[化59]



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

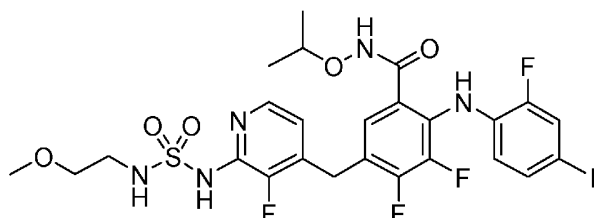
LCMS m/z : 668 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.24 分(分析条件 A)

[0185] 化合物 A-11:

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

[化60]



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

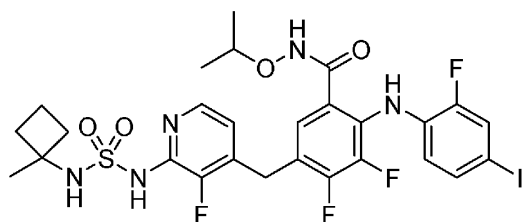
LCMS m/z : 712 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 1. 26分（分析条件A）

[0186] 化合物A-12：

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

[化61]



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

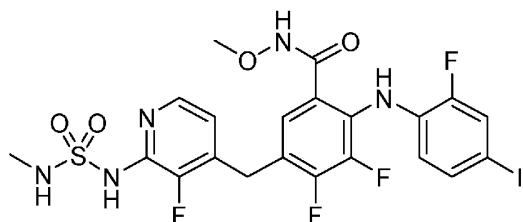
LCMS m/z： 722 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 1. 81分（分析条件B）

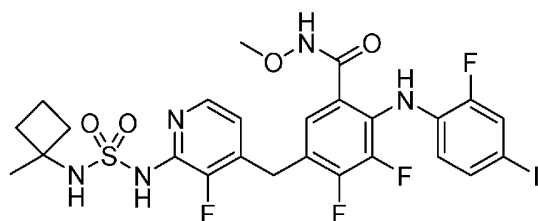
[0187] 化合物A-13：

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

[化62]



[化64]



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

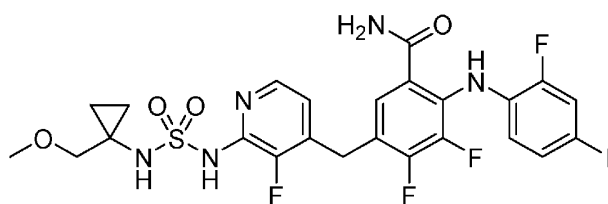
LCMS m/z : 694 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.72 分(分析条件 B)

[0190] 化合物 A-16:

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

[化65]



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

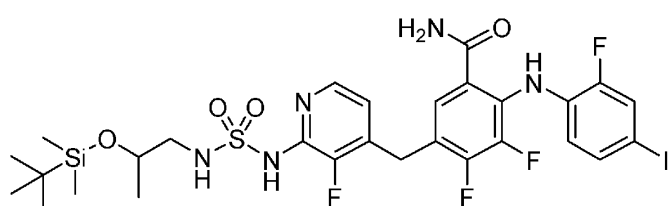
LCMS m/z : 680 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.20分 (分析条件A)

[0191] 化合物 a 15 :

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

[化66]



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

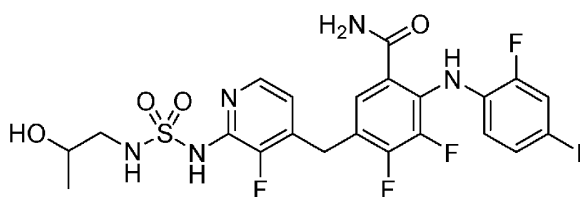
LCMS m/z : 768 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.12分 (分析条件C)

[0192] 化合物 A-17 :

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

[化67]



5-[[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシプロピルスルファモイルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物a15、60.0mg、0.78mmol)をMeOH(0.4mL)に溶解させ、(-)-10-カンファースルホン酸(27.2mg、0.117mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(38mg、74%)を無色固体として得た。

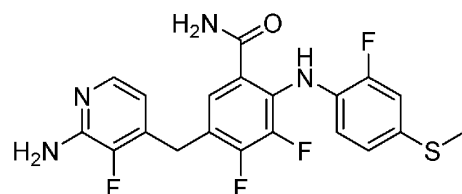
LCMS m/z: 654 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.10分(分析条件A)

[0193] 化合物a16:

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

[化68]



5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物a8、30.0mg、0.058mmol)を無水1,4-ジオキサン(0.3mL)に溶解させ、メチルメルカプタンナトリウム(12.2mg、0.174mmol)、DIPEA(30.4μL、0.174mmol)及び[(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンサルホン酸塩(11.2mg、0.012mmol)を加え

、窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液／0.1%ギ酸アセトニトリル溶液）で精製して、表題化合物（15mg、59%）を無色固体として得た。

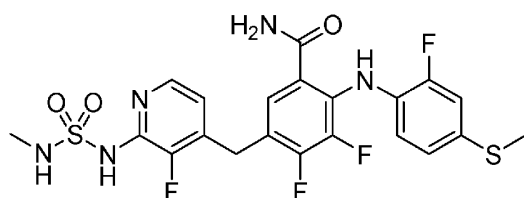
LCMS m/z : 437 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.60分（分析条件C）

[0194] 化合物A-18 :

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

[化69]



化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-メチルスルファニルアニリノ)ベンズアミド（化合物a16）より表題化合物を合成した。

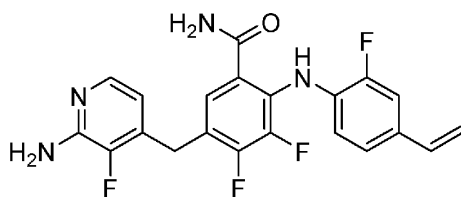
LCMS m/z : 530 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.09分（分析条件A）

[0195] 化合物a17 :

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

[化70]



5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド] (化合物 a 8、500 mg、0.969 mmol) を脱気した 2-プロパノール (12 mL) 及び無水 THF (2 mL) に溶解させ、カリウムビニルトリフルオロボラート (143 mg、1.07 mmol)、トリエチルアミン (0.405 mL、2.91 mmol) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (79.0 mg、0.097 mmol) を加え、窒素雰囲気下、80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、固形物を酢酸エチル及び MeOH で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (343 mg、85%) を無色固体として得た。

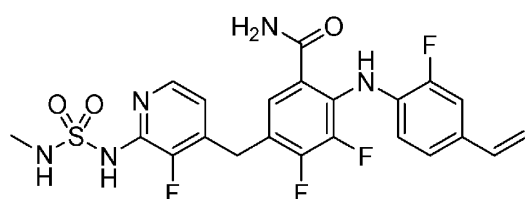
LCMS m/z : 417 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.60 分 (分析条件 C)

[0196] 化合物 A-19:

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

[化71]



化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-((2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ビニルフェニル)アミノ)ベンズアミド (化合物 a 17) より表題化合物を合成した。

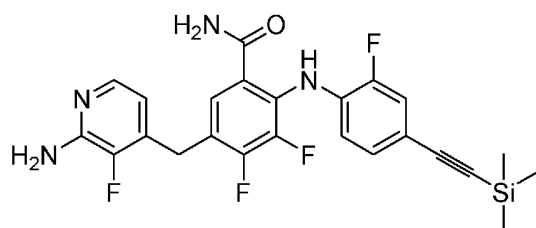
LCMS m/z : 510 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 1. 11分（分析条件A）

[0197] 化合物 a 18 :

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

[化72]



5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド（化合物 a 8、2.67 g、5.17 mmol）の無水THF溶液（26 mL）にトリエチルアミン（31.7 mL、228 mmol）、トリメチルシリルアセチレン（1.43 mL、10.3 mmol）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（363 mg、0.517 mmol）及びヨウ化銅（I）（296 mg、1.55 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液／0.1%ギ酸アセトニトリル溶液）で精製して、表題化合物（2.57 g、83%）を無色固体として得た。

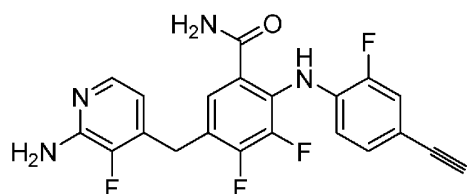
LCMS m/z : 487 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 0.84分（分析条件G）

[0198] 化合物 a 19 :

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

[化73]



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

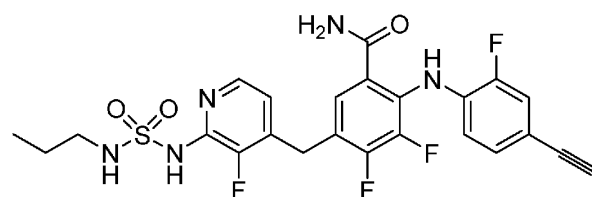
LCMS m/z : 415 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.60分(分析条件G)

[0199] 化合物A-20:

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

[化74]



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

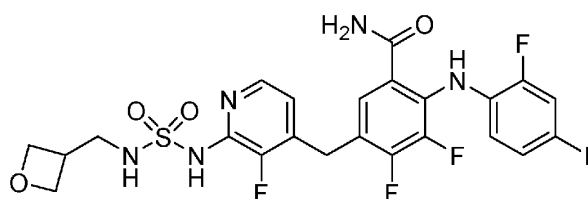
LCMS m/z : 536 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.18分(分析条件A)

[0200] 化合物A-21:

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

[化75]



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

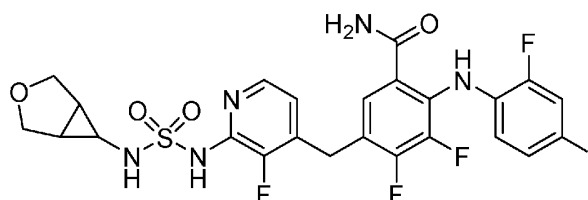
LCMS m/z : 666 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.11分(分析条件A)

[0201] 化合物A-22:

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[
[3-フルオロ-2-(3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-
イルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド

[化76]



化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロ

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

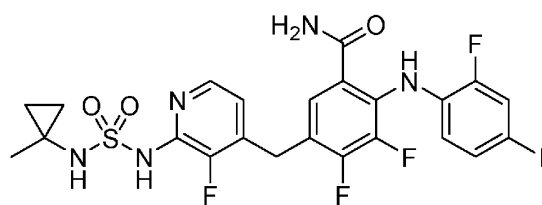
LCMS m/z : 678 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.16分(分析条件A)

[0202] 化合物A-23:

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

[化77]



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

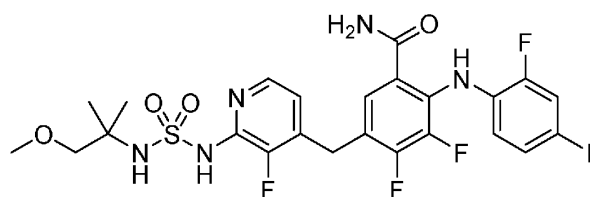
LCMS m/z : 650 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.25分(分析条件A)

[0203] 化合物A-24:

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

[化78]



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

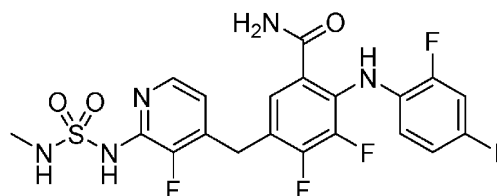
LCMS m/z : 682 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.27分(分析条件A)

[0204] 化合物A-25:

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

[化79]



5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物a8、10.0mg、0.019mmol)を無水DMA(0.1mL)に溶解させ、0℃でピリジン(2.3μL、0.029mmol)及びメチルスルファモイルクロリド(2.5μL、0.029mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液)で精製して、表題

化合物 (10, 2 mg, 86%) を無色固体として得た。

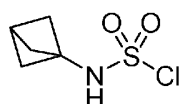
LCMS m/z : 610 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.15分 (分析条件A)

[0205] 化合物 s 2 :

N-(1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル)スルファモイルクロリド

[化80]

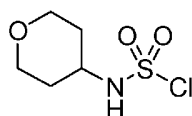


スルフリルクロリド (0.102 mL, 1.25 mmol) を無水アセトニトリル (1.5 mL) に溶解させ、0℃でビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩 (50.0 mg, 0.418 mmol) を加え、窒素雰囲気下、80℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得た。

[0206] 化合物 s 3 :

N-(オキサノー4-イル)スルファモイルクロリド

[化81]

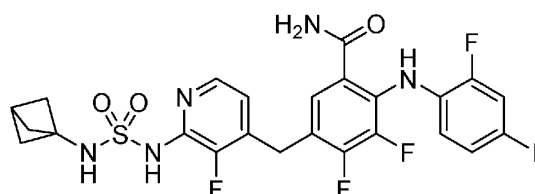


化合物 s 2 の製造例と同様の条件で、対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、トリエチルアミンも添加した。

[0207] 化合物 A-28 :

5-[[2-(1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニルスルファモイルアミノ)-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド

[化82]



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

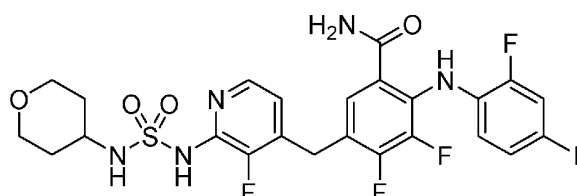
LCMS m/z : 662 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.27分(分析条件A)

[0208] 化合物A-29:

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

[化83]



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

LCMS m/z : 680 $[M+H]^+$

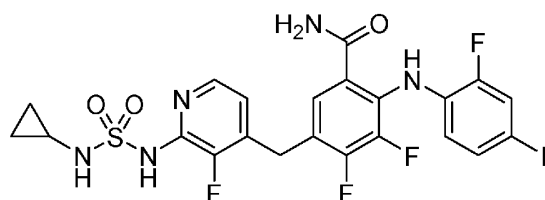
HPLC保持時間: 1.16分(分析条件A)

[0209] 化合物A-30:

5-[[2-(シクロプロピルスルファモイルアミノ)-3-フルオロピリ

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

[化84]



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

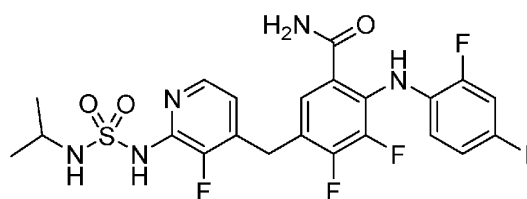
LCMS m/z : 636 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.21分(分析条件A)

[0210] 化合物A-31:

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

[化85]



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

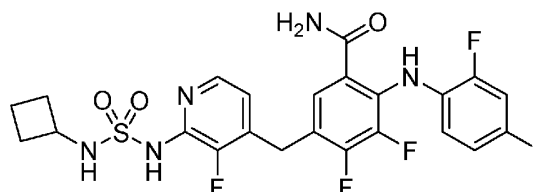
LCMS m/z : 638 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.24分(分析条件A)

[0211] 化合物 A-32 :

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

[化86]



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

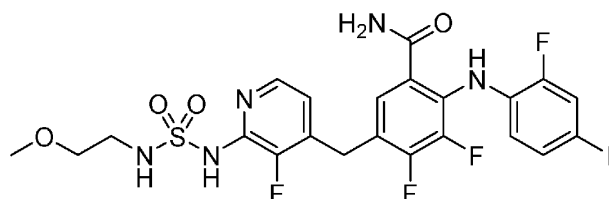
LCMS m/z : 650 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.26 分 (分析条件 A)

[0212] 化合物 A-33 :

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

[化87]



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

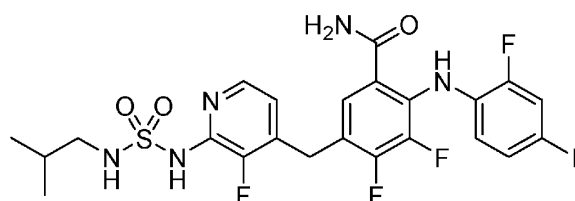
LCMS m/z : 654 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.17分(分析条件A)

[0213] 化合物A-34:

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

[化88]



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

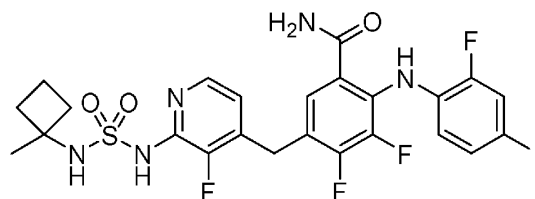
LCMS m/z : 652 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.31分(分析条件A)

[0214] 化合物A-35:

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

[化89]



化合物A-25の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フル

オロ-4-ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 a 8) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。但し、反応は 0℃で行った。

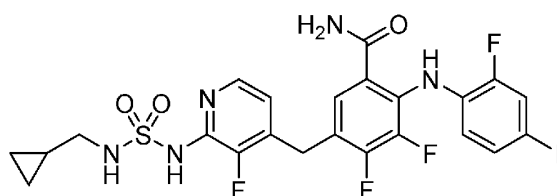
LCMS m/z : 664 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.30 分 (分析条件 A)

[0215] 化合物 A-36 :

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

[化90]



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

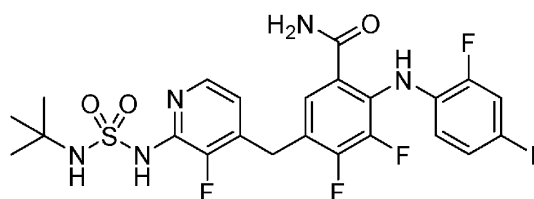
LCMS m/z : 650 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.26 分 (分析条件 A)

[0216] 化合物 A-37 :

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

[化91]



化合物A-25の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物a8)及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。但し、反応は0℃で行った。

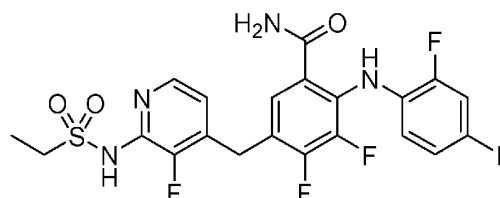
LCMS m/z : 652 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.28分(分析条件A)

[0217] 化合物A-38:

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

[化92]



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

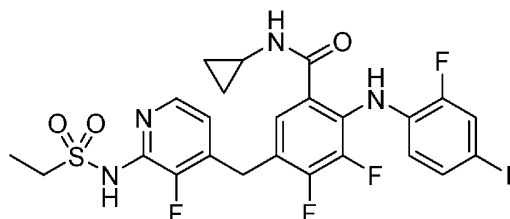
LCMS m/z : 609 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.20分(分析条件A)

[0218] 化合物 A-39 :

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

[化93]



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

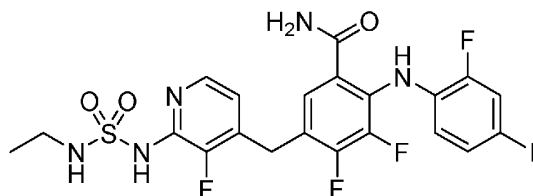
LCMS m/z : 649 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.68 分 (分析条件 B)

[0219] 化合物 A-40 :

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

[化94]



化合物 A-25 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フル
オロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フル
オロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド (化合物 a 8) 及び対応するスル

ファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

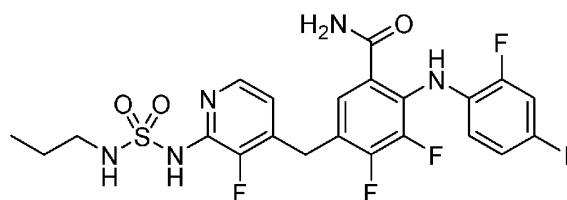
LCMS m/z : 624 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.20分 (分析条件A)

[0220] 化合物A-41 :

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

[化95]



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

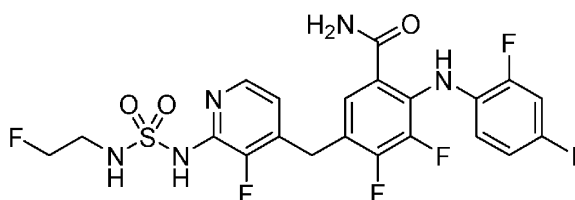
LCMS m/z : 638 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.25分 (分析条件A)

[0221] 化合物A-42 :

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

[化96]



化合物A-25の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フル

オロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物a8)及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

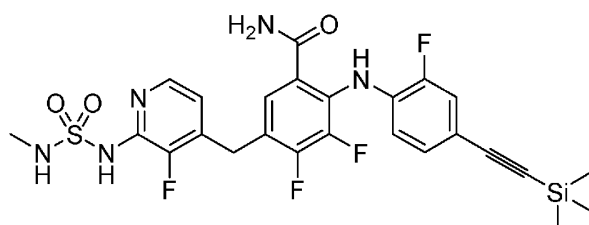
LCMS m/z : 642 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.17分(分析条件A)

[0222] 化合物a20:

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

[化97]



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

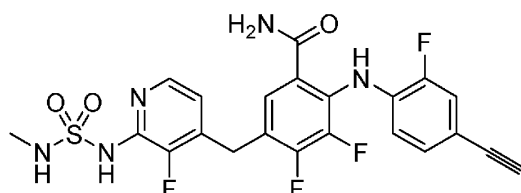
LCMS m/z : 580 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.95分(分析条件C)

[0223] 化合物A-26:

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

[化98]



3, 4-ジフルオロ-5- [[3-フルオロ-2- (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン-4-イル] メチル] -2- [2-フルオロ-4- (2-トリメチルシリルエチニル) アニリノ] ベンズアミド (化合物 a 20、11.0 mg、0.019 mmol) を MeOH (0.2 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (7.9 mg、0.057 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1% 酢酸水溶液 / 0.1% 酢酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (5.0 mg、52%) を固体として得た。

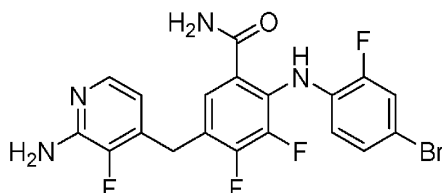
LCMS m/z : 508 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.05 分 (分析条件 A)

[0224] 化合物 a 21:

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

[化99]



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

(化合物 a 8、60.0 mg、0.116 mmol) を無水 DMF (1.2 mL) に溶解させ、臭化銅 (I) (83.0 mg、0.581 mmol) を加え、100℃で24時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC (TSK-gel ODS 80TS 5 μ m、20×250mm column (TOSOH)、0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (35.6 mg) を固体として得た。

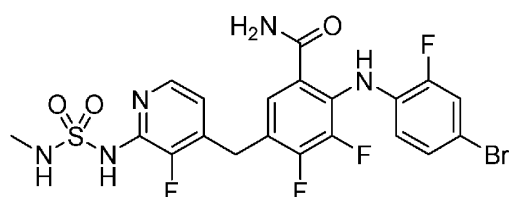
LCMS m/z : 469 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.61 分 (分析条件 C)

[0225] 化合物 A-27 :

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

[化100]



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

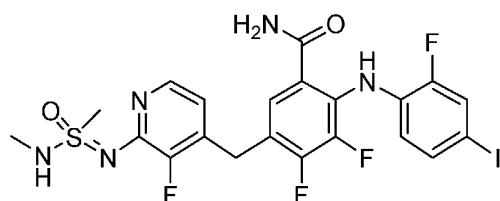
LCMS m/z : 562 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.13 分 (分析条件 A)

[0226] 化合物 A-43 :

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

[化101]



5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド (化合物 a 8、102 mg、0.198 mmol) を無水 THF (2 mL) に溶解させ、窒素雰囲気下、0℃でピリジン (0.160 mL、1.98 mmol) 及びメタンスルフィン酸クロリド (0.100 mL、0.717 mmol) を加えた。この溶液に 0℃で次亜塩素酸 tert-ブチル (44.6 μL、0.395 mmol) を加え、1分間攪拌した後、さらに次亜塩素酸 tert-ブチル (44.6 μL、0.395 mmol) を加えた。2M メチルアミン THF 溶液 (1.98 mL、3.95 mmol) を加え、攪拌した後、反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸水溶液 / 0.1%ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (45.9 mg、38%) を無色固体として得た。

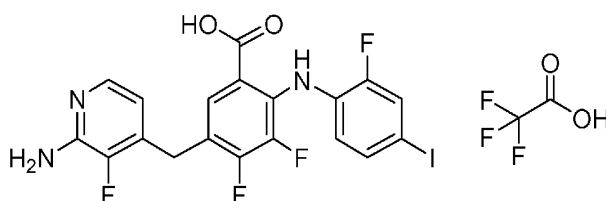
LCMS m/z : 608 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.00 分 (分析条件 A)

[0227] 化合物 a 22:

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

[化102]



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

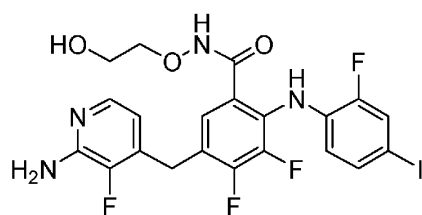
LCMS m/z: 518 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.68分(分析条件C)

[0228] 化合物a23:

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

[化103]



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

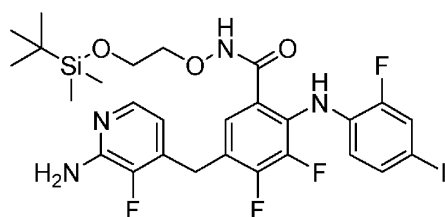
LCMS m/z: 577 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.58分(分析条件C)

[0229] 化合物a24:

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

[化104]



5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド(化合物a23、320mg、0.555mmol)を無水DMF(3mL)に溶解させ、0℃でトリエチルアミン(0.116mL、0.833mmol)及びtert-ブチルジメチルクロロシラン(0.100mL、0.717mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。その後、さらにトリエチルアミン(0.116mL、0.833mmol)及びtert-ブチルジメチルクロロシラン(0.100mL、0.717mmol)を加え、7時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー(10mM酢酸アンモニウム水溶液/メタノール)で精製して、表題化合物(302mg、79%)を黄色固体として得た。

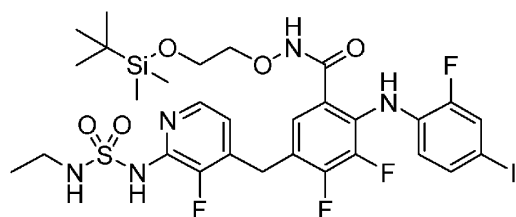
LCMS m/z: 691 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.98分(分析条件C)

[0230] 化合物a25:

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

[化105]



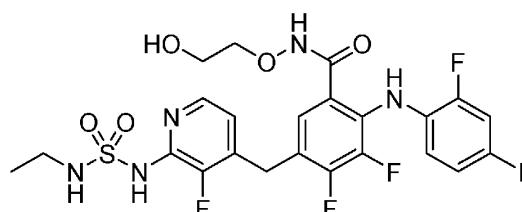
化合物A-25の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-N-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエトキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物a24)及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

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

HPLC保持時間: 1.11分(分析条件C)

[0231] 化合物A-44:

5-[[2-(エチルスルファモイルアミノ)-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド
[化106]



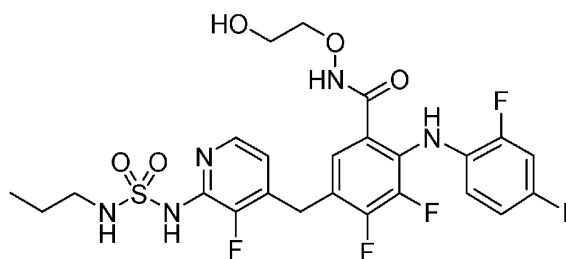
N-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエトキシ]-5-[[2-(エチルスルファモイルアミノ)-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物a25、18mg、0.023mmol)を無水THF(0.2mL)に溶解させ、0℃で1MテトラブチルアンモニウムフルオリドTHF溶液(27μL、0.27mmol)を加え、2時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(14mg、91%)を黄色固体として得た。

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

HPLC保持時間: 0.79分(分析条件C)

[0232] 化合物A-45:

3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[
[3-フルオロ-2-(プロピルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イ
ル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド
 [化107]



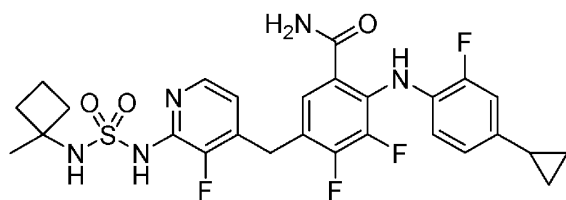
化合物A-25の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-N-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエトキシ]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物a24)及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

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

HPLC保持時間: 0.83分(分析条件C)

[0233] 化合物A-46:

2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3, 4-ジフルオロ
-5-[[3-フルオロ-2-[(1-メチルシクロブチル)スルファモイ
ルアミノ]ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド
 [化108]



化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3, 4-ジフルオロベンズアミド(化合物a9)及び対応す

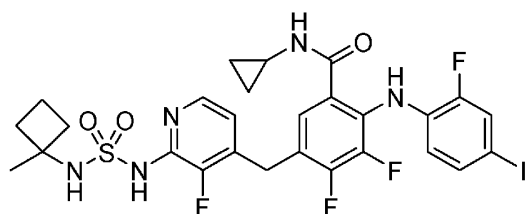
るスルファミン酸 4-ニトロフェニルより表題化合物を合成した。

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

HPLC保持時間: 0.89分(分析条件C)

[0234] 化合物A-47:

N-シクロプロピル-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-[(1-メチルシクロブチル)スルファモイルアミノ]ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド
[化109]



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

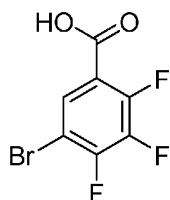
LCMS m/z : 704 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.97分(分析条件C)

[0235] 化合物a26:

5-ブロモ-2,3,4-トリフルオロ安息香酸

[化110]



水(81 mL)を入れた反応容器を外温0℃に冷却し、濃硫酸(162 mL)を加えた。続いて2,3,4-トリフルオロ安息香酸(27.0 g、1

53 mmol) 及び硫酸カリウム (401 mg、2.30 mmol) を加え、外温 55℃ に加温した。臭素酸ナトリウム (25.4 g、169 mmol) 及び水 (108 mL) から調製した水溶液を 2.5 時間かけて滴下し、2.5 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却した後、亜硫酸ナトリウム (24.3 g、161 mmol) 及び水 (324 mL) から調製した水溶液を加えた。結晶をろ取し、水 (162 mL) で洗浄し、通風乾燥して、表題化合物 (27.9 g、71%) を無色固体として得た。

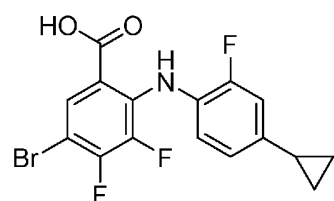
LCMS m/z : 253 $[M-H]^-$

HPLC 保持時間: 0.66 分 (分析条件 C)

[0236] 化合物 a 27:

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

[化111]



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

)を加え、結晶をろ取した。アセトン／水（１／２）の混合液で洗浄し、減圧下外温４０℃で乾燥させて表題化合物（１９．４ｇ、８５％）を得た。

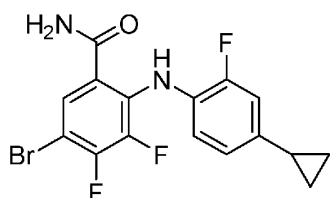
LCMS m/z : 386 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.62分（分析条件C）

[0237] 化合物 a 28 :

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

[化112]



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

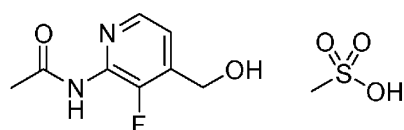
LCMS m/z : 385 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.52分（分析条件C）

[0238] 化合物 a 30 :

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

[化113]



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

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

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

HPLC保持時間: 0.81分(分析条件C)

[0239] (2) 化合物a30の合成

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

L) 及びエタノール (117 mL) の混合液で洗浄し、減圧下外温 40℃で乾燥させて化合物 a30 (149 g、81%) を得た。

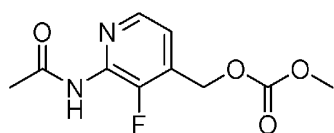
LCMS m/z : 185 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.30 分 (分析条件 E)

[0240] 化合物 a31:

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

[化114]



N-[3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル] アセトアミドメタンスルホン酸塩 (化合物 a30、50.0 g、178 mmol) 及び 2-メチルテトラヒドロフラン (750 mL) を入れた反応容器に 4-ジメチルアミノピリジン (52.3 g、428 mmol) を室温に加えた。外温を 0℃ に冷却し、クロロギ酸メチル (21.9 g、232 mmol) を加え、室温に昇温し、攪拌した。析出した固体をろ別し、ろ液を外温 40℃ で減圧濃縮した。濃縮残渣に酢酸エチル (300 mL) を加え、室温で溶解させた後、DIPEA (31.2 mL、178 mmol)、ヘプタン (150 mL) 及び種晶を加えた。結晶の析出を確認した後、ヘプタン (1 L) を加えた。スラリーを外温 0℃ に冷却した後、結晶をろ取し、酢酸エチル/ヘプタン (2/7) の混合液で洗浄した。減圧下外温 40℃ で乾燥させて、表題化合物 (31.3 g、72%) を無色固体として得た。

LCMS m/z : 243 [M+H]⁺

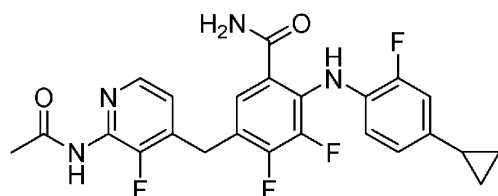
HPLC 保持時間: 0.37 分 (分析条件 C)

[0241] 化合物 a32:

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

ベンズアミド

[化115]



反応容器に5-ブromo-2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロベンズアミド(化合物a28、10.0g、26.0mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(7.3g、28.6mmol)、酢酸カリウム(7.6g、77.9mmol)及び2-メチルテトラヒドロフラン(150mL)を加え、減圧脱気し、窒素で置換した。(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸塩(440mg、0.52mmol)を加え、さらに減圧脱気し、窒素で置換した。窒素雰囲気下、混合物を外温80℃に加温し、6時間攪拌した。外温を室温に冷却し、炭酸カリウム(10.8g、77.9mmol)を加え、減圧脱気し、窒素置換した。(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸塩(1.1g、1.3mmol)を加え、さらに減圧脱気し、窒素置換した後、(2-アセトアミド-3-フルオロピリジン-4-イル)メチルメチルカルボネート(化合物a31、12.6g、51.9mmol)の2-メチルテトラヒドロフラン(150mL)溶液を加えた。窒素雰囲気下、混合物を外温70℃に加温し、水(935μL、51.9mmol)を20分毎に3回加えた後、20分間攪拌した。さらに、水(7.0mL)を滴下し、2時間攪拌し、N-アセチルシステイン(847mg、5.2mmol)及び水(150mL)から調製した溶液を加え、1時間攪拌した。外温40℃に冷却した後、水層を排出した。有機層を1

5%塩化ナトリウム水溶液（150 mL）で洗浄し、不溶物をろ過し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にアセトニトリル（500 mL）を加え、外温100℃に加熱し、溶解させた後、室温に冷却した。結晶をろ取し、アセトニトリル（200 mL）で洗浄し、減圧下外温40℃で乾燥させて表題化合物（8.34 g、68%）を得た。

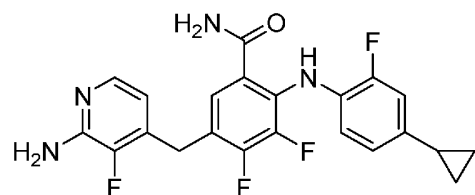
LCMS m/z : 471 $[M-H]^-$

HPLC保持時間: 0.74分（分析条件C）

[0242] 化合物 a 9 :

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

[化116]



製造例 a 9-2 :

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

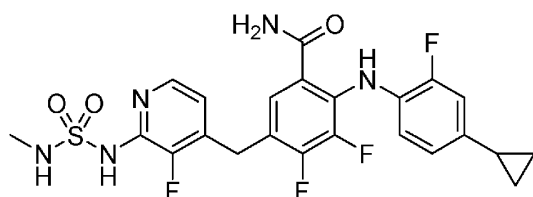
LCMS m/z : 431 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.61分（分析条件C）

[0243] 化合物 A-1 :

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

[化117]



製造例 A-1-2 :

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

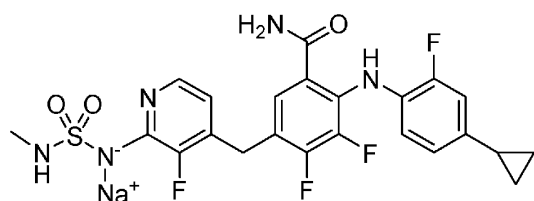
LCMS m/z : 524 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.13 分 (分析条件 A)

[0244] 化合物 A-1 のナトリウム塩 :

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

[化118]



(1) サンプルA-1a (Form I) の調製

2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミド(化合物A-1、3.03g)にアセトン(10.6mL)及びDMSO(1.51mL)を加え、室温で溶解させた。この溶液に20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(3.03mL)及び化合物A-1のナトリウム塩の種晶(後述のサンプルA-1b)を加え、室温で1時間攪拌し、次いでエタノール(15.1mL)を加え、室温で4時間攪拌した。その後、さらにエタノール(15.1mL)を加え、室温で4時間攪拌して、化合物A-1のナトリウム塩(2.74g)を粉末状結晶として得た(サンプルA-1a (Form I))。

[0245] (2) サンプルA-1bの調製

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

[0246] (3) サンプルA-1cの調製

化合物A-1(1.02g)にDMSO(4.26mL)及び2M水酸化ナトリウム水溶液(1.07mL)を加えた。この溶液を-20℃で4日間凍結乾燥し、次いで室温で3日間減圧乾燥した。得られた固体に1-ペンタノール(10.0mL)を加え、80℃で10分間攪拌した。その後、室温

で6時間攪拌して、化合物A-1のナトリウム塩(0.966g)を粉末状結晶として得た(サンプルA-1c)。

[0247] (4) 粉末X線回折測定

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

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

対陰極: Cu

管電圧: 45 kV

管電流: 200 mA

サンプリング幅: 0.02°

[0248] 粉末X線回折測定の結果を図1～図3に示す。図1は、サンプルA-1a (Form I)の粉末X線回折パターンを示す。図2は、サンプルA-1bの粉末X線回折パターンを示す。図3は、サンプルA-1cの粉末X線回折パターンを示す。図1～図3において、横軸(X軸)は回折角 2θ ($^\circ$)を表し、縦軸(Y軸)は回折強度を表す。

[0249] (5) イオンクロマトグラフィー

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

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

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

溶離液: 30 mmol/L メタンサルホン酸溶液

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

カラム温度： 40℃

溶離液流量： 1.00mL/分

サンプル注入量： 10μL

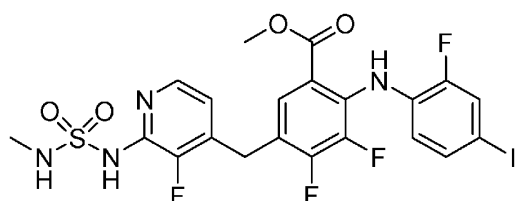
検出器： 電気伝導度検出器

サンプル処理： サンプルA-1aを20mmol/L メタンサルホン酸溶液に0.5mg/mLの濃度で懸濁させ、17時間振とう攪拌してナトリウムイオンを抽出し、上澄みを測定した。

[0250] 化合物b1：

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

[化119]



化合物A-25の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物a6)より表題化合物を合成した。但し、無水DMAの代わりに無水NMPを用いた。

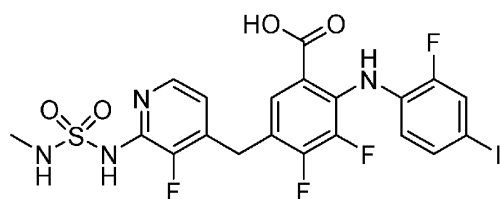
LCMS m/z： 436 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 1.00分(分析条件D)

[0251] 化合物b2：

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

[化120]



3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-
 [[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル
]メチル]安息香酸メチル(化合物b1、158mg、0.253mmol)
 のTHF(4.8mL)及び水(2.4mL)混合溶液を0℃に冷却し、
 水酸化リチウム水和物(60.6mg、2.53mmol)を加え、室
 温で2時間攪拌した。反応混合物に2M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。
 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤
 をろ去後、減圧濃縮して、表題化合物(161mg)を泡状物質として得た。

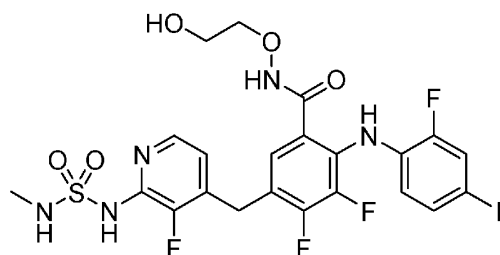
LCMS m/z : 611 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.67分(分析条件D)

[0252] 化合物B-1:

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

[化121]



化合物a8の製造例と同様の条件で、3, 4-ジフルオロ-2-(2-フル
 オロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスル

ファモイルアミノ) ピリジン-4-イル] メチル] 安息香酸 (化合物 b 2) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

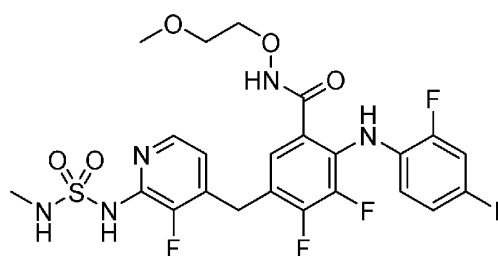
LCMS m/z : 670 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.07 分 (分析条件 A)

[0253] 化合物 B-2:

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

[化122]



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

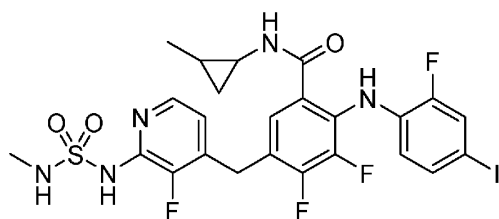
LCMS m/z : 684 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.56 分 (分析条件 B)

[0254] 化合物 B-3:

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

[化123]



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

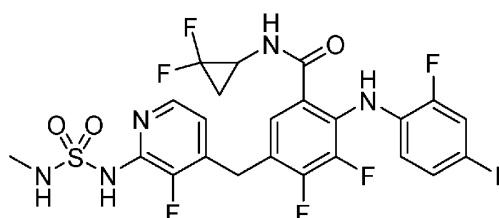
LCMS m/z : 664 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.70 分及び 1.72 分(分析条件 B)

[0255] 化合物 B-6:

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

[化124]



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

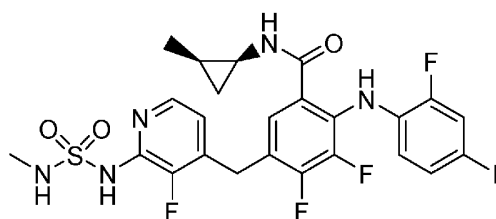
LCMS m/z : 686 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.69 分(分析条件 B)

[0256] 化合物B-4 :

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

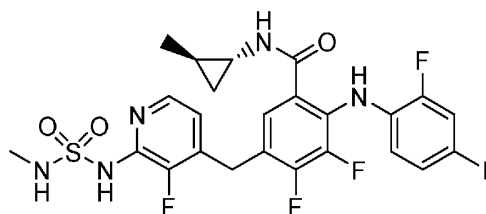
[化125]



化合物B-5 :

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

[化126]



3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[
 [[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル
]メチル]-N-(2-メチルシクロプロピル)ベンズアミド (4異性体
 混合物、化合物B-3、57mg)を分取HPLC (YMC Triart
 C18 plus 5 μ m、4.6 $\times$ 150mm column、0.1
 %TFA水溶液/0.1%TFAアセトニトリル溶液)で精製して、化合物
 B-4 (14.7mg)及び化合物B-5 (41mg)を各々固体として得

た。

化合物 B-4

LCMS m/z : 664 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.70 分 (分析条件 B)

化合物 B-5

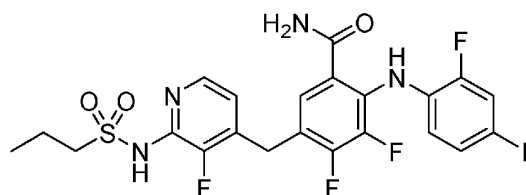
LCMS m/z : 664 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.72 分 (分析条件 B)

[0257] 化合物 B-8:

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

[化127]



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

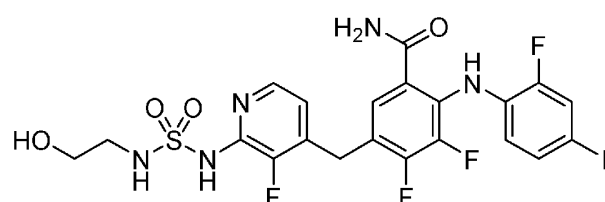
LCMS m/z : 623 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.63 分 (分析条件 B)

[0258] 化合物 B-9:

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

[化128]



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

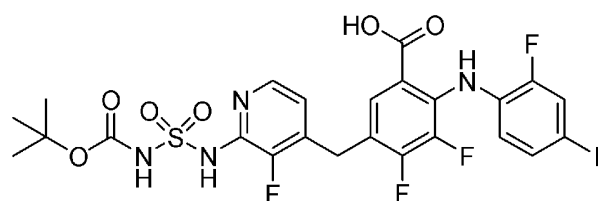
LCMS m/z : 640 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.06分(分析条件A)

[0259] 化合物b8:

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]スルファモイルアミノ]ピリジン-4-イル]メチル]安息香酸

[化129]



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

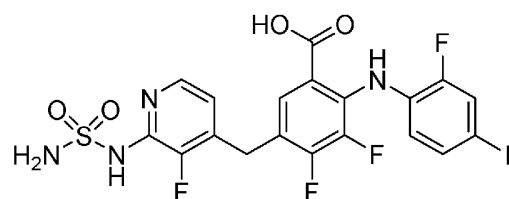
LCMS m/z : 697 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 0.71分（分析条件D）

[0260] 化合物b9：

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

[化130]



3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-
 [[3-フルオロ-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボ
 ニルスルファモイルアミノ]ピリジン-4-イル]メチル]安息香酸（化合
 物b8、131mg、0.188mmol）の2,2,2-トリフルオロエ
 タノール溶液（2.6mL）にクロロトリメチルシラン（71.5μL、
 0.564mmol）を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を逆相
 カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液／0.1%ギ酸アセトニト
 リル溶液）で精製して、表題化合物（75.0mg、67%）を泡状物質と
 して得た。

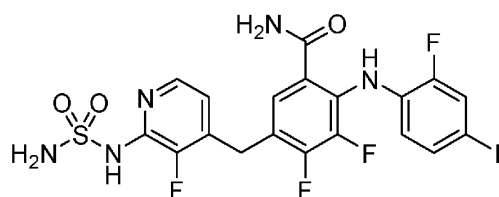
LCMS m/z： 597 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 0.60分（分析条件D）

[0261] 化合物B-10：

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

[化131]



化合物 a 1 2 の製造例と同様の条件で、3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-フルオロ-2-(スルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]安息香酸(化合物 b 9)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

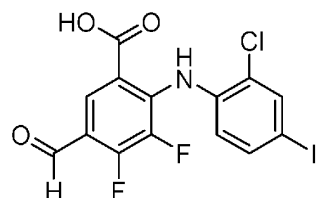
LCMS m/z : 596 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.11分(分析条件A)

[0262] 化合物 b 1 0 :

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

[化132]



2M LDA THF溶液(6.53mL、13.1mmol)を-78℃に冷却し、窒素雰囲気下、2, 3, 4-トリフルオロ安息香酸(1.00g、5.68mmol)のTHF溶液(6mL)をゆっくり加えた。-78℃で50分間攪拌した後、DMF(0.484mL、6.25mmol)をゆっくり加え、-10℃で2時間攪拌した。別のフラスコ中で、2-クロロ-4-ヨードアニリン(1.44g、5.68mmol)のTHF溶液(15mL)を-78℃に冷却し、1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドTHF溶液(13.6mL、13.6mmol)を滴下し、30分間攪拌した。攪拌後、先の反応混合物を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合

物に水及び2 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮して表題化合物の粗生成物(1.2 g)を得た。

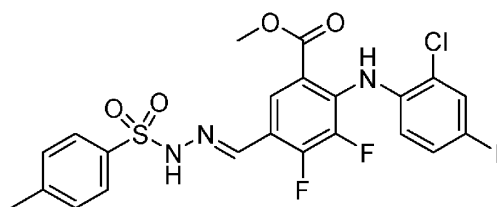
LCMS m/z : 438 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.91分(分析条件G)

[0263] 化合物b12:

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

[化133]



化合物a1及び化合物a2の製造例と同様の条件で、2-(2-クロロ-4-ヨードアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-ホルミル安息香酸(化合物b10)より表題化合物を合成した。

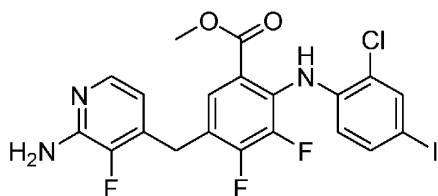
LCMS m/z : 620 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.09分(分析条件G)

[0264] 化合物b14:

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

[化134]



化合物a5及び化合物a6の製造例と同様の条件で、2-(2-クロロ-

4-ヨードアニリノ)-3, 4-ジフルオロ-5-[(E)-[(4-メチルフェニル)スルホニルヒドラジニリデン]メチル]安息香酸メチル(化合物b12)より表題化合物を合成した。但し、化合物a5の製造例で用いた炭酸カリウムの代わりにDIPEAを用いた。

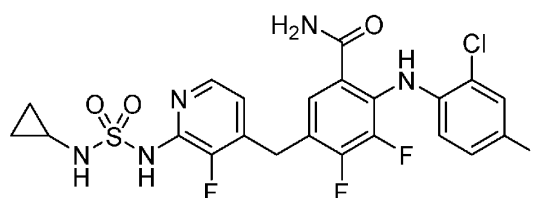
LCMS m/z: 548 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.89分(分析条件C)

[0265] 化合物B-11:

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

[化135]



化合物A-1、化合物b2及び化合物a8の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-クロロ-4-ヨードアニリノ)-3, 4-ジフルオロ安息香酸メチル(化合物b14)及び対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルより表題化合物を合成した。

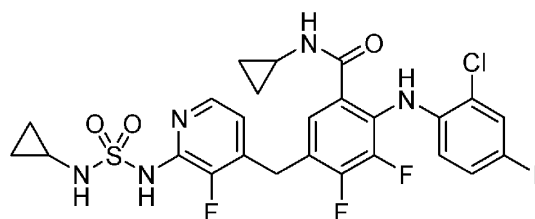
LCMS m/z: 652 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.67分(分析条件B)

[0266] 化合物B-12:

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

[化136]



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

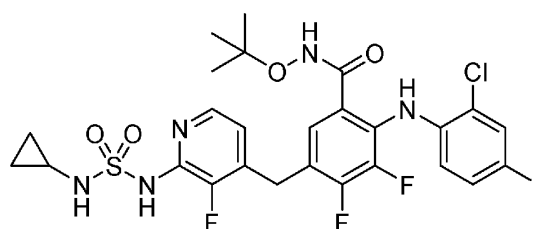
LCMS m/z : 692 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.78 分 (分析条件 B)

[0267] 化合物 B-13:

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

[化137]



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

物を合成した。但し、化合物 a 8 の製造例で用いた 7 M アンモニア Me OH 溶液の代わりに対応するアミンを用いた。

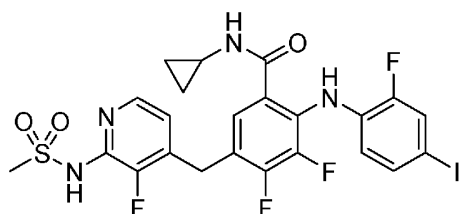
LCMS m/z : 724 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.81 分 (分析条件 B)

[0268] 化合物 B-14 :

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

[化138]



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

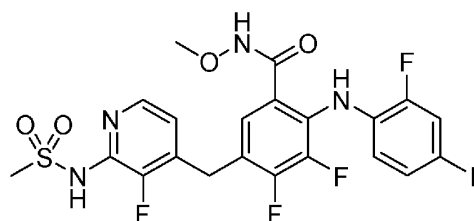
LCMS m/z : 635 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.87 分 (分析条件 C)

[0269] 化合物 B-15 :

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

[化139]



化合物A-25、化合物b2及び化合物a12の製造例と同様の条件で、
5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル
(化合物a6)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。
但し、化合物A-25の製造例で用いたピリジン及び無水DMAの代わりにそれぞれトリエチルアミン及び無水DCMを、化合物b2の製造例で用いた水酸化リチウム-水和物の代わりに1M水酸化ナトリウム水溶液を、化合物a12の製造例で用いたtert-ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

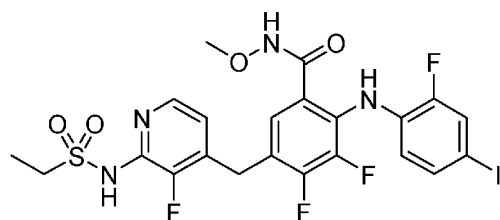
LCMS m/z: 625 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.80分(分析条件C)

[0270] 化合物B-16:

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

[化140]



化合物A-25、化合物b2及び化合物a12の製造例と同様の条件で、
5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-

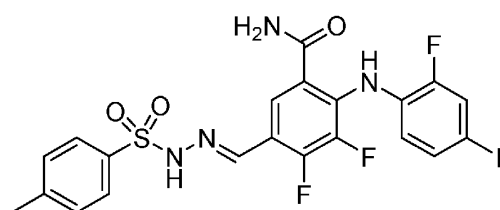
ージフルオロ－2－（2－フルオロ－4－ヨードアニリノ）安息香酸メチル（化合物 a 6）及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物 A－25 の製造例で用いたピリジン及び無水 DMA の代わりにそれぞれトリエチルアミン及び無水 DCM を、化合物 b 2 の製造例で用いた水酸化リチウム－水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 a 12 の製造例で用いた t e r t－ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

LCMS m/z : 639 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.83 分（分析条件 C）

[0271] 化合物 c 1 :

3, 4－ジフルオロ－2－（2－フルオロ－4－ヨードアニリノ）－5－
（E）－[（4－メチルフェニル）スルホニルヒドラジニリデン] メチル]
ベンズアミド
 [化141]



3, 4－ジフルオロ－2－（（2－フルオロ－4－ヨードフェニル）アミノ）－5－ホルミル安息香酸（5.00 g、11.9 mmol）の無水 DMF 溶液（59 mL）に 4－メチルベンゼンスルホニルヒドラジド（2.21 g、11.9 mmol）を加え、室温で 30 分間攪拌した。次いで、HOOBt（1.94 g、11.9 mmol）及び EDC・HCl（2.28 g、11.9 mmol）を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に 7 M アンモニア MeOH 溶液（3.39 mL、23.8 mmol）を加え、室温で 30 分間攪拌した後、固体をろ去し、DMF（30 mL）で洗浄した。ろ液にアセトニトリル（90 mL）及び 0.1 M 塩酸（90 mL）を加え、得られた固体をアセトニトリル／水の混合液で洗浄して、表題化合物（6.2

7 g、90%) を無色固体として得た。

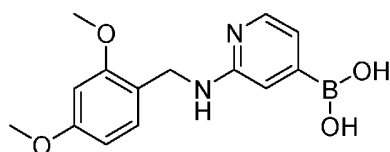
LCMS m/z : 589 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.90 分 (分析条件 C)

[0272] 化合物 c 2 :

〔2-〔(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ〕ピリジン-4-イル〕ボロン酸

[化142]



化合物 a 3 及び化合物 a 4 の製造例と同様の条件で、4-ブロモ-2-フルオロピリジンより表題化合物を合成した。

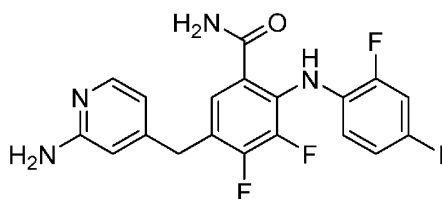
LCMS m/z : 289 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.38 分 (分析条件 C)

[0273] 化合物 c 4 :

5-〔(2-アミノピリジン-4-イル)メチル〕-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド

[化143]



化合物 a 5 及び化合物 a 6 の製造例と同様の条件で、3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-〔(E)-〔(4-メチルフェニル)スルホニルヒドラジニリデン〕メチル〕ベンズアミド (化合物 c 1) より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 5 の製造例で用いた〔2-〔(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ〕-3-フルオロピリジン-4-イル〕ボロン酸 (化合物 a 4) の代わりに〔2-〔(2,4-ジ

メトキシフェニル) メチルアミノ] ピリジン-4-イル] ボロン酸 (化合物 c 2) を用いた。

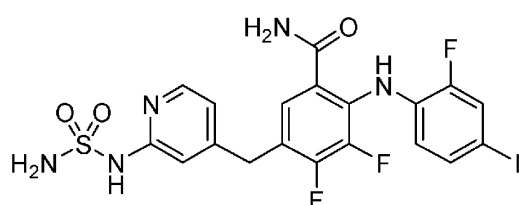
LCMS m/z : 649 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.71 分 (分析条件 C)

[0274] 化合物 C-1:

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

[化144]



化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノピリジン-4-イル) メチル] -3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ) ベンズアミド (化合物 c 4) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

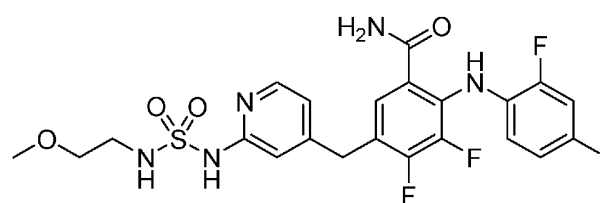
LCMS m/z : 578 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.42 分 (分析条件 B)

[0275] 化合物 C-2:

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

[化145]



化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(化合物 c 4) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。但し、ピリジンの代わりにイミダゾールを用いた。

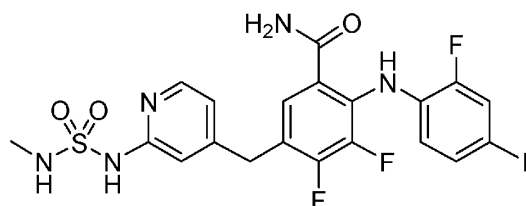
LCMS m/z : 636 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.10 分(分析条件 A)

[0276] 化合物 C-3:

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

[化146]



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

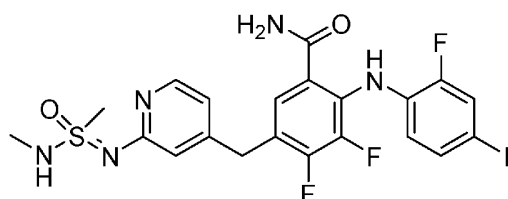
LCMS m/z : 592 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.08 分(分析条件 A)

[0277] 化合物 C-4:

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

[化147]



化合物 A-43 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド (化合物 c4) 及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。

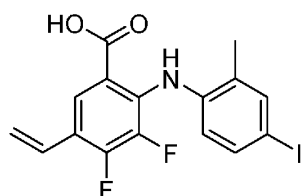
LCMS m/z : 590 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.92 分 (分析条件 A)

[0278] 化合物 c5:

5-エテニル-3,4-ジフルオロ-2-(4-ヨード-2-メチルアニリノ)安息香酸

[化148]



4-ヨード-2-メチルアニリン (636 mg、2.73 mmol) の無水 THF 溶液 (1.8 mL) を -78°C に冷却し、1.3 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド THF 溶液 (5.08 mL、6.60 mmol) を 1 時間かけて加え、1 時間攪拌した。次いで、2,3,4-トリフルオロ-5-ビニル安息香酸 (460 mg、2.28 mmol) の無水 THF 溶液 (3.9 mL) を加え、 0°C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水及び 2 M 塩酸を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣を DCM で懸濁洗浄して、表題化合物 (631 mg、67%) を褐色固体と

して得た。

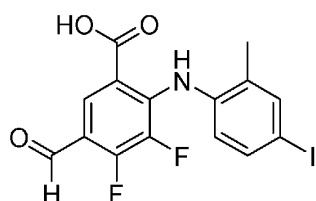
LCMS m/z : 416 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.99分(分析条件E)

[0279] 化合物c6:

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

[化149]



5-エテニル-3,4-ジフルオロ-2-(4-ヨード-2-メチルアニリノ)安息香酸(化合物c5、626mg、1.51mmol)の無水THF溶液(6.3mL)に1M炭酸水素ナトリウム水溶液(3.02mL、3.02mmol)、過ヨウ素酸ナトリウム(1.29g、6.03mmol)及び酸化オスミウム(VIII), マイクロカプセル化(38.3mg、0.015mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、1M塩酸及び0.2Mチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサン(1/25、42mL)で懸濁洗浄し、固体をろ取した。得られた固体をヘキサンで洗浄して、表題化合物(558mg、89%)を無色固体として得た。

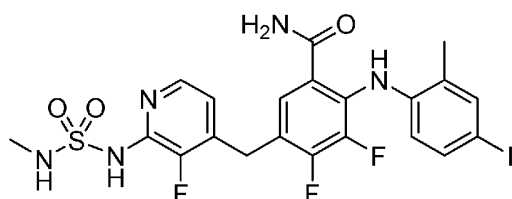
LCMS m/z : 418 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.86分(分析条件C)

[0280] 化合物C-5:

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

[化150]



化合物 c 1、化合物 a 5、化合物 a 6 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、3, 4-ジフルオロ-5-ホルミル-2-(4-ヨード-2-メチルアニリノ)安息香酸(化合物 c 6)より表題化合物を合成した。

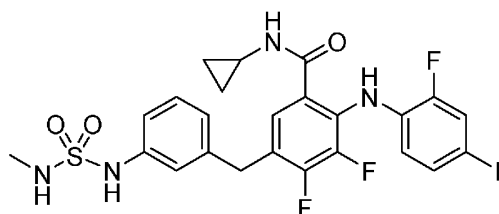
LCMS m/z : 606 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.20 分(分析条件 A)

[0281] 化合物 C-6:

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

[化151]



化合物 a 2、化合物 a 10、化合物 a 5 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ-5-ホルミル安息香酸より表題化合物を合成した。

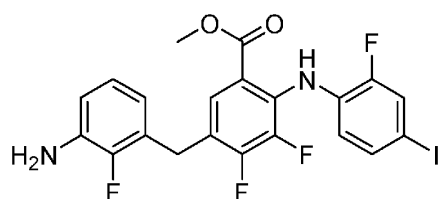
LCMS m/z : 631 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.70 分(分析条件 B)

[0282] 化合物 d 1:

5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル

[化152]



化合物 a 5 の製造例と同様の条件で、3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[(E)-[(4-メチルフェニル)スルホニルヒドラジニリデン]メチル]安息香酸メチル(化合物 a 2)より表題化合物を合成した。但し、[2-[(2, 4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル]ボロン酸(化合物 a 4)の代わりに(3-アミノ-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩を用いた。

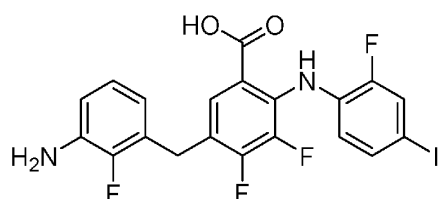
LCMS m/z : 531 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.96 分(分析条件 D)

[0283] 化合物 d 2 :

5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸

[化153]



化合物 a 7 の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物 d 1)より表題化合物を合成した。

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

HPLC 保持時間: 0.95 分(分析条件 C)

[0284] 化合物 D-1 :

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

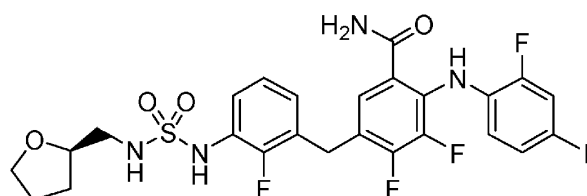
LCMS m/z : 681 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.35分 (分析条件A)

[0286] 化合物D-3 :

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

[化156]



化合物a8及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸 (化合物d2) より表題化合物を合成した。但し、化合物A-1の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

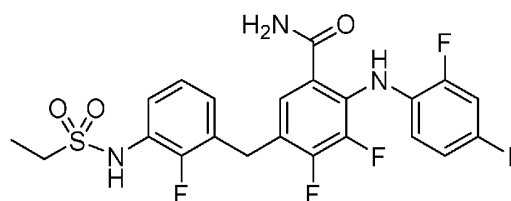
LCMS m/z : 679 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.27分 (分析条件A)

[0287] 化合物D-4 :

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

[化157]



化合物 a 8 及び化合物 A-25 の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸(化合物 d 2)より表題化合物を合成した。但し、化合物 A-25 の製造例で用いたメチルスルファモイルクロリドの代わりに対応するスルホニルクロリドを用いた。また、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

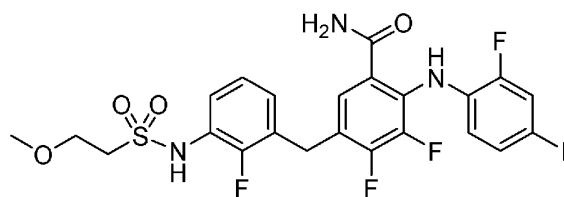
LCMS m/z : 608 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.26 分(分析条件 A)

[0288] 化合物 D-5:

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

[化158]



化合物 a 8 及び化合物 A-25 の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸(化合物 d 2)より表題化合物を合成した。但し、化合物 A-25 の製造例で用いたメチルスルファモイルクロリドの代わりに対応するスルホニルクロリドを用いた。また、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

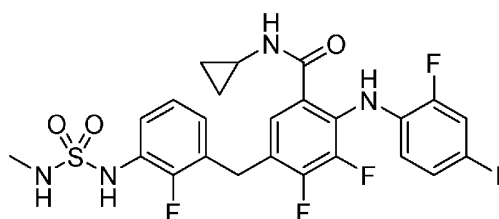
LCMS m/z : 638 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.67分(分析条件B)

[0289] 化合物D-6:

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

[化159]



化合物a8及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸(化合物d2)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

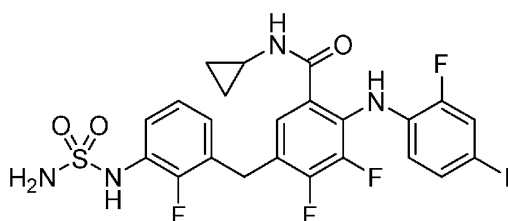
LCMS m/z : 649 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.71分(分析条件B)

[0290] 化合物D-7:

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

[化160]



化合物a8及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミ

ノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸(化合物d2)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物A-1の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

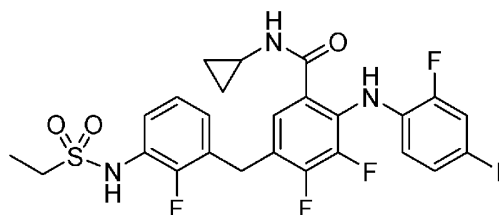
LCMS m/z : 635 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 1.65分(分析条件B)

[0291] 化合物D-8 :

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

[化161]



化合物a8及び化合物A-25の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸(化合物d2)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物A-25の製造例で用いたメチルスルファモイルクロリドの代わりに対応するスルホニルクロリドを用いた。また、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

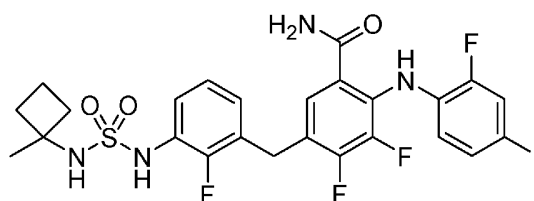
LCMS m/z : 648 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 1.77分(分析条件B)

[0292] 化合物D-9 :

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

[化162]



化合物 a 8 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸(化合物 d 2)より表題化合物を合成した。但し、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

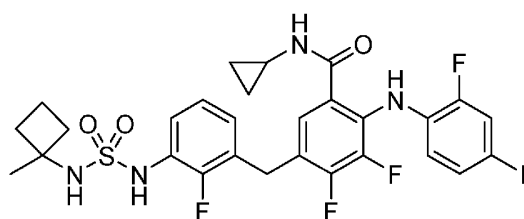
LCMS m/z : 663 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.95 分(分析条件 C)

[0293] 化合物 D-10:

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

[化163]



化合物 a 8 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸(化合物 d 2)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

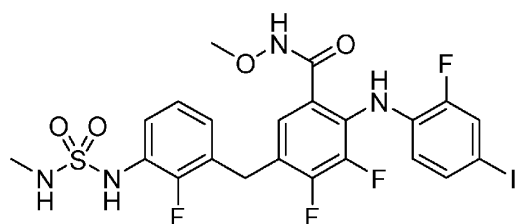
LCMS m/z : 703 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.01分(分析条件C)

[0294] 化合物D-11:

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

[化164]



化合物a8及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸(化合物d2)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物a8の製造例で用いたDIEAの代わりにトリエチルアミンを用いた。

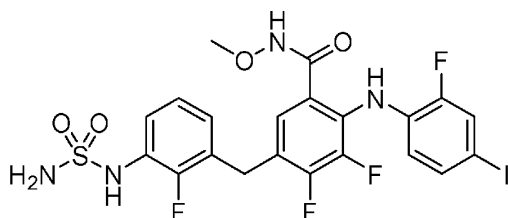
LCMS m/z : 639 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.62分(分析条件B)

[0295] 化合物D-12:

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

[化165]



化合物 a 8 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸(化合物 d 2) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物 a 8 の製造例で用いた D I P E A の代わりにトリエチルアミンを、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

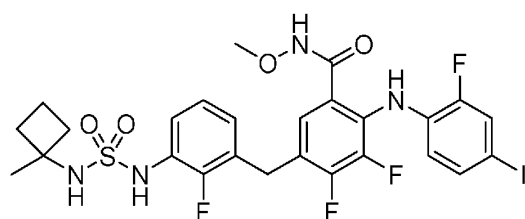
LCMS m/z : 625 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.81 分(分析条件 C)

[0296] 化合物 D-13:

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

[化166]



化合物 a 8 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸(化合物 d 2) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物 a 8 の製造例で用いた D I P E A の代わりにトリエチルアミンを、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

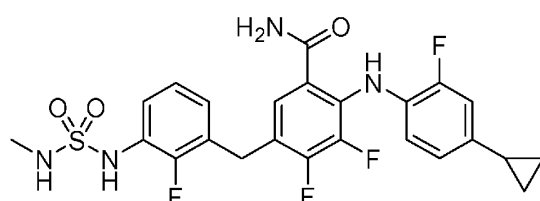
LCMS m/z : 693 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.95 分(分析条件 C)

[0297] 化合物 D-14:

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

[化167]



化合物 a 9、化合物 a 7、化合物 a 8 及び化合物 A-25 の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物 d 1)より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 7 の製造例で用いた水酸化リチウム水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を用いた。

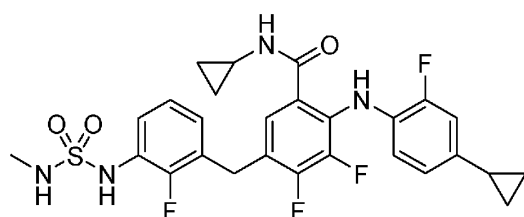
LCMS m/z : 523 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.58 分 (分析条件 B)

[0298] 化合物 D-15:

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

[化168]



化合物 a 9、化合物 a 7、化合物 a 8 及び化合物 A-25 の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル

(化合物 d 1) より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 7 の製造例で用いた水酸化リチウム一水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 a 8 の製造例で用いた 7 M アンモニア Me OH 溶液の代わりに対応するアミンを用いた。

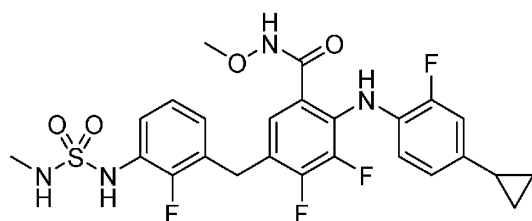
LCMS m/z : 563 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.68 分 (分析条件 B)

[0299] 化合物 D-16:

2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[[2-フルオロ-3-(メチルスルファモイルアミノ)フェニル]メチル]-N-メトキシベンズアミド

[化169]



化合物 a 9、化合物 a 7、化合物 a 8 及び化合物 A-25 の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル (化合物 d 1) より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 7 の製造例で用いた水酸化リチウム一水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 a 8 の製造例で用いた 7 M アンモニア Me OH 溶液の代わりに対応するアミンを用いた。

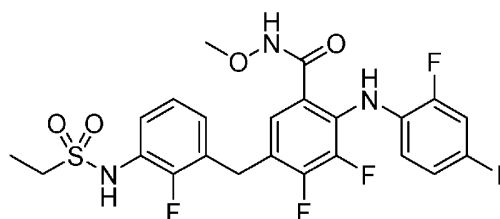
LCMS m/z : 551 $[M-H]^-$

HPLC 保持時間: 0.85 分 (分析条件 C)

[0300] 化合物 E-1:

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

[化170]



化合物 A-25、化合物 b 2 及び化合物 a 1 2 の製造例と同様の条件で、
5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物 a 1 2 の製造例で用いた tert-ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

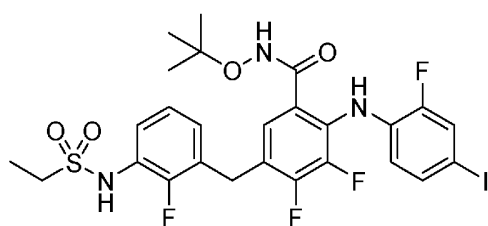
LCMS m/z : 638 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.68 分(分析条件 B)

[0301] 化合物 E-2:

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

[化171]



化合物 A-25、化合物 b 2 及び化合物 a 1 2 の製造例と同様の条件で、
5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物 d 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、ス

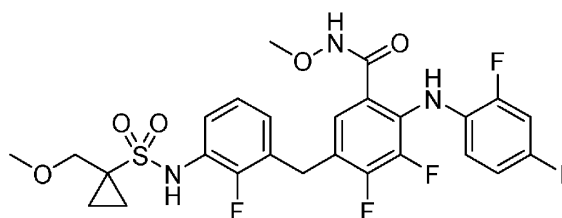
ルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

LCMS m/z : 680 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.80分 (分析条件B)

[0302] 化合物E-3 :

3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[
[2-フルオロ-3-[[1-(メトキシメチル)シクロプロピル]スルホ
ニルアミノ]フェニル]メチル]-N-メトキシベンズアミド
 [化172]



化合物A-25、化合物b2及び化合物a12の製造例と同様の条件で、
 5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3, 4-ジフルオロ
 -2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル (化合物d
 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、ス
 ルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物a12
 の製造例で用いたtert-ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミ
 ンを用いた。

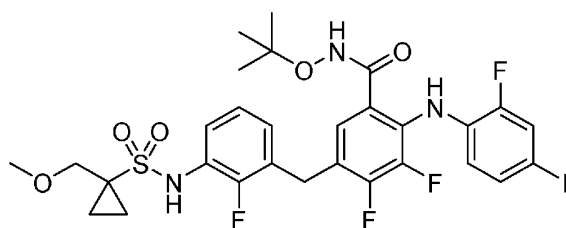
LCMS m/z : 694 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.74分 (分析条件B)

[0303] 化合物E-4 :

3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[
[2-フルオロ-3-[[1-(メトキシメチル)シクロプロピル]スルホ
ニルアミノ]フェニル]メチル]-N-[(2-メチルプロパン-2-イル
)オキシ]ベンズアミド

[化173]



化合物 A-25、化合物 b2 及び化合物 a12 の製造例と同様の条件で、
5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物 d1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

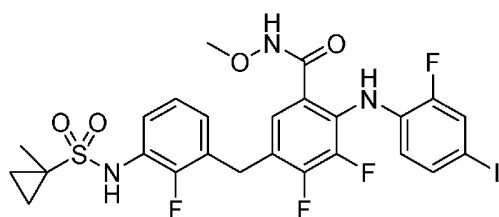
LCMS m/z : 736 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.87 分(分析条件 B)

[0304] 化合物 E-5:

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[2-フルオロ-3-[(1-メチルシクロプロピル)スルホニルアミノ]フェニル]メチル]-N-メトキシベンズアミド

[化174]



化合物 A-25、化合物 b2 及び化合物 a12 の製造例と同様の条件で、
5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物 d1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物 a12 の製造例で用いた tert-ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミ

ンを用いた。

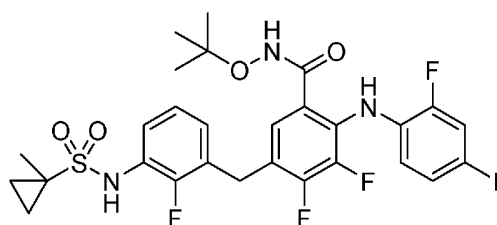
LCMS m/z : 664 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.73分 (分析条件B)

[0305] 化合物E-6 :

3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[
[2-フルオロ-3-[(1-メチルシクロプロピル)スルホニルアミノ]
フェニル]メチル]-N-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ]ベ
ンズアミド

[化175]



化合物A-25、化合物b2及び化合物a12の製造例と同様の条件で、
 5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3, 4-ジフルオ
 ロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル (化合物d
 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、ス
 ルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

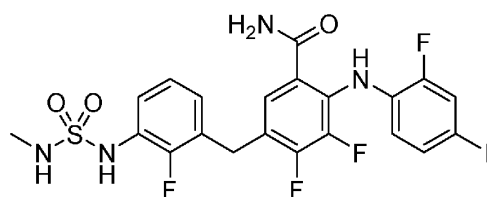
LCMS m/z : 706 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.86分 (分析条件B)

[0306] 化合物E-7 :

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

[化176]



化合物 A-25、化合物 b2 及び化合物 a12 の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物 d1)より表題化合物を合成した。但し、スルファミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物 a12 の製造例で用いた *tert*-ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

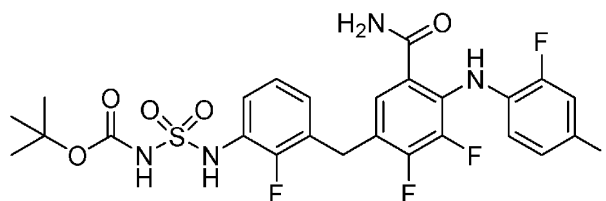
LCMS m/z : 609 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.23 分(分析条件 A)

[0307] 化合物 e11:

tert-ブチル N-[[3-[[5-カルバモイル-2,3-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)フェニル]メチル]-2-フルオロフェニル]スルファモイル]カルバメート

[化177]



化合物 A-25、化合物 b2 及び化合物 a12 の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物 d1)及び対応するスルファモイルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルファミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物 a12 の製造例で用いた *tert*-ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するア

ミンを用いた。

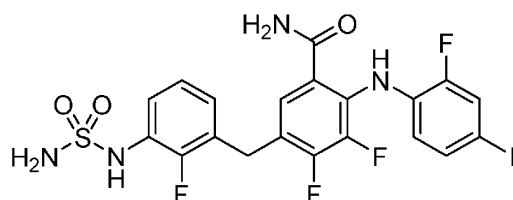
LCMS m/z : 695 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.74分(分析条件D)

[0308] 化合物E-8:

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

[化178]



化合物b9の製造例と同様の条件で、tert-ブチル N-[[3-[[5-カルバモイル-2,3-ジフルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)フェニル]メチル]-2-フルオロフェニル]スルファモイル]カルバメート(化合物e11)より表題化合物を合成した。

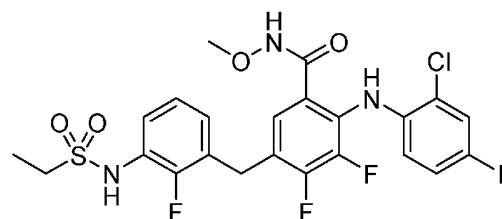
LCMS m/z : 595 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.17分(分析条件A)

[0309] 化合物E-9:

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

[化179]



化合物A-25、化合物b2及び化合物a12の製造例と同様の条件で、

5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-クロロ-4-ヨードアニリノ)-3,4-ジフルオロ安息香酸メチル(化合物b14)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物a12の製造例で用いたtert-ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

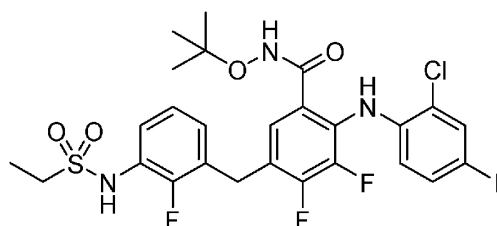
LCMS m/z: 654 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.75分(分析条件B)

[0310] 化合物E-10:

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

[化180]



化合物A-25、化合物b2及び化合物a12の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-クロロ-4-ヨードアニリノ)-3,4-ジフルオロ安息香酸メチル(化合物b14)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物a12の製造例で用いたtert-ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

LCMS m/z: 696 [M+H]⁺

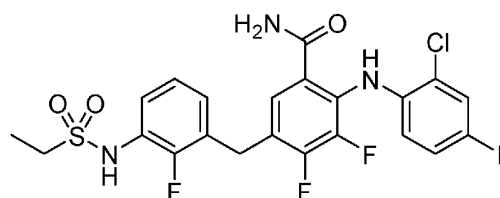
HPLC保持時間: 1.87分(分析条件B)

[0311] 化合物E-11:

2-(2-クロロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[3-(エチルスルホニルアミノ)-2-フルオロフェニル]メチル]-3,4-ジフルオロ安息香酸メチル

ルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3, 4 - ジフルオロベンズ
アミド

[化181]



化合物 A - 25、化合物 b 2 及び化合物 a 1 2 の製造例と同様の条件で、
5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 3, 4 - ジフルオロ安息香酸メチル (化合物 b 1 4) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物 a 1 2 の製造例で用いた t e r t - ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

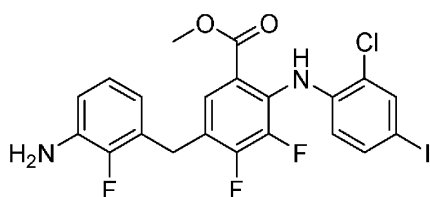
LCMS m/z : 624 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.73 分 (分析条件 B)

[0312] 化合物 e 1 7 :

5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 3, 4 - ジフルオロ安息香酸メチル

[化182]



化合物 a 5 の製造例と同様の条件で、2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 3, 4 - ジフルオロ - 5 - [(E) - [(4 - メチルフェニル) スルホニルヒドラジニリデン] メチル] 安息香酸メチル (化合物 b 1 2) より表題化合物を合成した。但し、[2 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル) メ

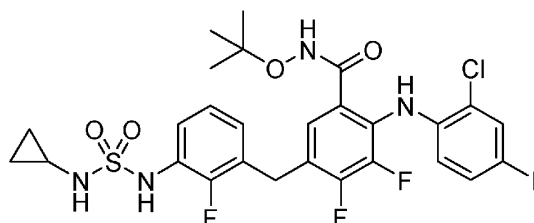
チルアミノ] - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル] ボロン酸 (化合物 a 4) の代わりに (3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ボロン酸塩酸塩を、炭酸カリウムの代わりに D I P E A を用いた。

L C M S m/z : 547 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 1.13 分 (分析条件 C)

[0313] 化合物 E - 12 :

2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [[3 - (シクロプロピル
スルファモイルアミノ) - 2 - フルオロフェニル] メチル] - 3, 4 - ジフ
フルオロ - N - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ] ベンズアミド
 [化183]



化合物 A - 1、化合物 b 2 及び化合物 a 1 2 の製造例と同様の条件で、5 - [(3 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードアニリノ) - 3, 4 - ジフルオロ安息香酸メチル (化合物 e 1 7) 及び対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルより表題化合物を合成した。

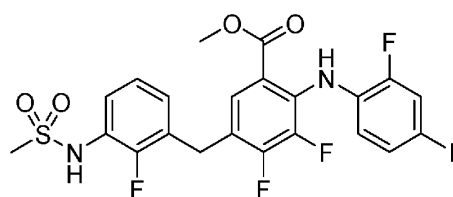
L C M S m/z : 723 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 1.87 分 (分析条件 B)

[0314] 化合物 e 20 :

3, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - [
[2 - フルオロ - 3 - (メタンスルホンアミド) フェニル] メチル] 安息香
酸メチル

[化184]



化合物A-25の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物d1)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、溶媒としてピリジンを用いた。

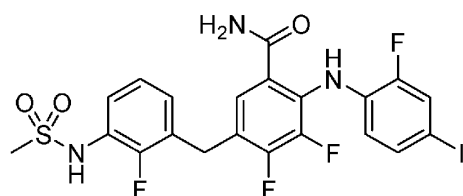
LCMS m/z : 609 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.01分(分析条件C)

[0315] 化合物E-13:

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

[化185]



3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[2-フルオロ-3-(メタンスルホンアミド)フェニル]メチル]安息香酸メチル(化合物e20、23.0mg、0.038mmol)のTHF(0.7mL)及び水(0.3mL)混合溶液に水酸化リチウム-水和物(7.9mg、0.19mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、1M塩酸(0.76mL)を加え、さらに減圧濃縮した。得られた混合物の無水DMF溶液(0.3mL)にHOOBt(9.3mg、0.057mmol)及びEDC·HCl(10.9mg、0.057m

mol)を加え、室温で3時間攪拌した。次いで、0℃で7MアンモニアMeOH溶液(22μL、0.15mmol)を加え、30分間攪拌した。反応混合物に10%トリフルオロ酢酸水溶液(1mL)を加え、逆相カラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(19.7mg、97%)を無色固体として得た。

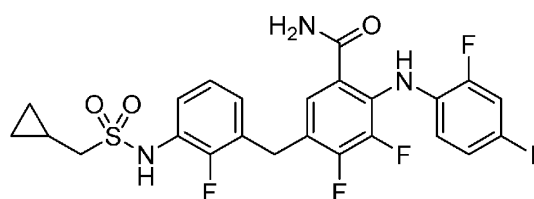
LCMS m/z: 594 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.61分(分析条件B)

[0316] 化合物E-14:

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

[化186]



化合物A-25及び化合物E-13の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物d1)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

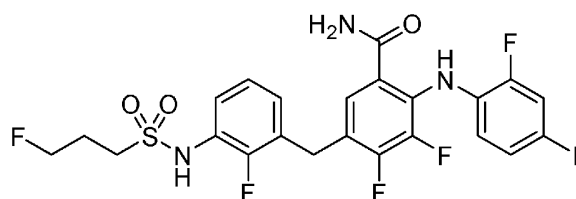
LCMS m/z: 634 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.72分(分析条件B)

[0317] 化合物E-15:

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

[化187]



化合物A-25及び化合物E-13の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物d1)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物A-25の製造例で用いた無水DMAの代わりに無水DCMを用いた。

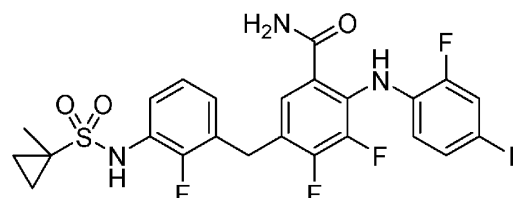
LCMS m/z : 640 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.67分(分析条件B)

[0318] 化合物E-16:

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[2-フルオロ-3-[(1-メチルシクロプロピル)スルホニルアミノ]フェニル]メチル]ベンズアミド

[化188]



化合物A-25及び化合物E-13の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物d1)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

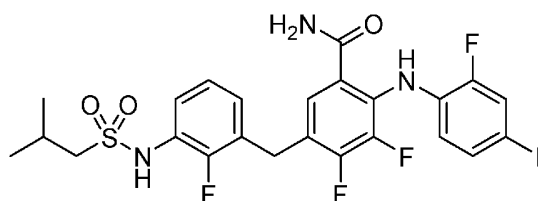
LCMS m/z : 634 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.72分(分析条件B)

[0319] 化合物 E-17 :

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

[化189]



化合物 A-25 及び化合物 E-13 の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物 d1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

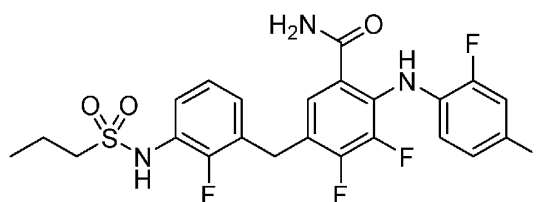
LCMS m/z : 636 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.77 分 (分析条件 B)

[0320] 化合物 E-18 :

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

[化190]



化合物 A-25 及び化合物 E-13 の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物 d1) 及び対

応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

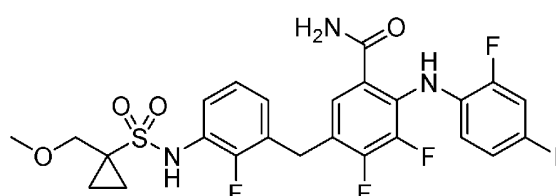
LCMS m/z : 622 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.72分(分析条件B)

[0321] 化合物E-19:

3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[
[2-フルオロ-3-[[1-(メトキシメチル) シクロプロピル] スルホ
ニルアミノ] フェニル] メチル] ベンズアミド

[化191]



化合物A-25及び化合物E-13の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル) メチル] -3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ) 安息香酸メチル(化合物d1)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

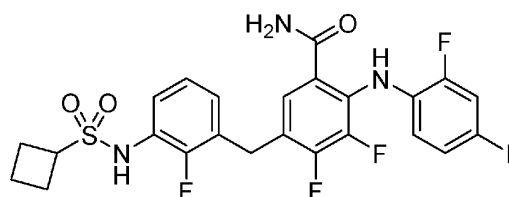
LCMS m/z : 664 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.73分(分析条件B)

[0322] 化合物E-20:

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

[化192]



化合物A-25及び化合物E-13の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物d1)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

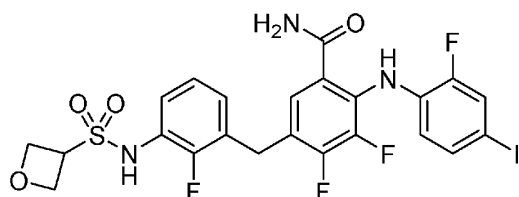
LCMS m/z : 634 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.73分(分析条件B)

[0323] 化合物E-21:

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

[化193]



化合物A-25及び化合物E-13の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物d1)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

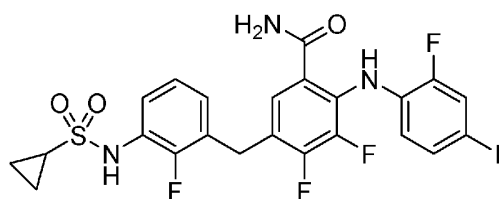
LCMS m/z : 636 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.61分(分析条件B)

[0324] 化合物E-22:

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

[化194]



化合物A-25及び化合物E-13の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物d1)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

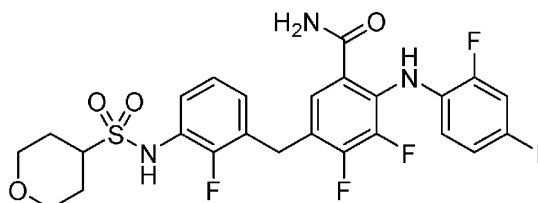
LCMS m/z : 620 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.68分(分析条件B)

[0325] 化合物E-23:

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

[化195]



化合物A-25及び化合物E-13の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物d1)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物A-25の製造例で用いたピリジン及び無水DMAの代わりにそれぞれトリエチルアミン及び無水DCMを用いた。

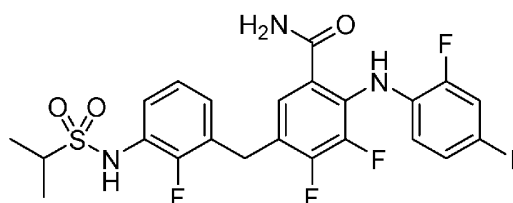
LCMS m/z : 664 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 1.65分（分析条件B）

[0326] 化合物E-24：

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

[化196]



化合物A-25及び化合物E-13の製造例と同様の条件で、5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル（化合物d1）及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンをを用いた。

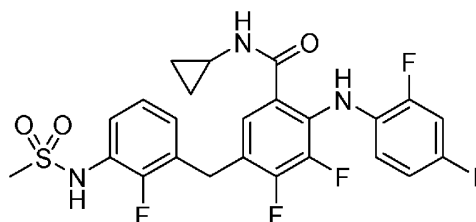
LCMS m/z: 622 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 1.71分（分析条件B）

[0327] 化合物E-25：

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

[化197]



化合物b2及び化合物a12の製造例と同様の条件で、3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[2-フルオロ-

3-（メタンスルホンアミド）フェニル] メチル] 安息香酸メチル（化合物 e 2 0）より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 1 2 の製造例で用いた t e r t -ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

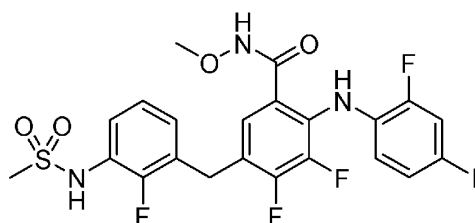
LCMS m/z : 634 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.92 分（分析条件 C）

[0328] 化合物 E-26 :

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

[化198]



化合物 b 2 及び化合物 a 1 2 の製造例と同様の条件で、3, 4-ジフルオロ-2-（2-フルオロ-4-ヨードアニリノ）-5-[[2-フルオロ-3-（メタンスルホンアミド）フェニル] メチル] 安息香酸メチル（化合物 e 2 0）より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 1 2 の製造例で用いた t e r t -ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

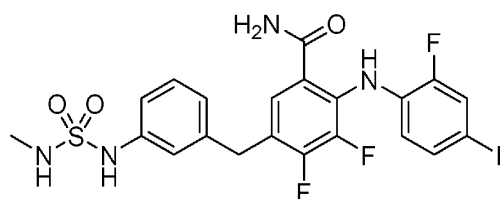
LCMS m/z : 624 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.86 分（分析条件 C）

[0329] 化合物 F-1 :

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

[化199]



化合物 a 5 及び化合物 A-25 の製造例と同様の条件で、3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[(E)-[(4-メチルフェニル)スルホニルヒドラジニリデン]メチル]ベンズアミド(化合物 c 1) より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 5 の製造例で用いた [2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル] ボロン酸 (化合物 a 4) の代わりに 3-アミノフェニルボロン酸を用いた。

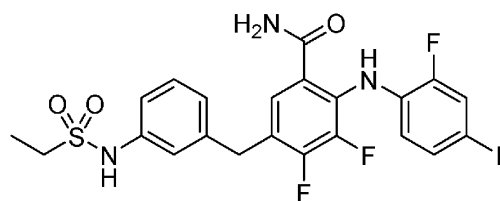
LCMS m/z : 591 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.84 分 (分析条件 C)

[0330] 化合物 F-2:

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

[化200]



化合物 a 5 及び化合物 A-25 の製造例と同様の条件で、3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[(E)-[(4-メチルフェニル)スルホニルヒドラジニリデン]メチル]ベンズアミド(化合物 c 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物 a 5 の製造例で用いた [2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル] ボロン酸 (化合物 a

4) の代わりに 3-アミノフェニルボロン酸を用いた。また、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

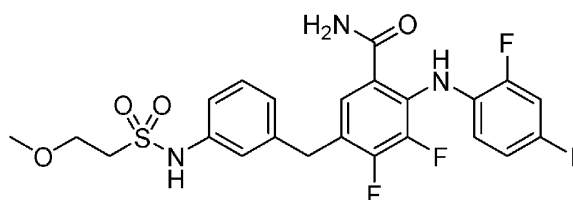
LCMS m/z : 590 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.26 分 (分析条件 A)

[0331] 化合物 F-3:

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

[化201]



化合物 a 5 及び化合物 A-25 の製造例と同様の条件で、3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[(E)-[(4-メチルフェニル)スルホニルヒドラジニリデン]メチル]ベンズアミド (化合物 c 1) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物 a 5 の製造例で用いた [2-[(2, 4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル]ボロン酸 (化合物 a 4) の代わりに 3-アミノフェニルボロン酸を用いた。また、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

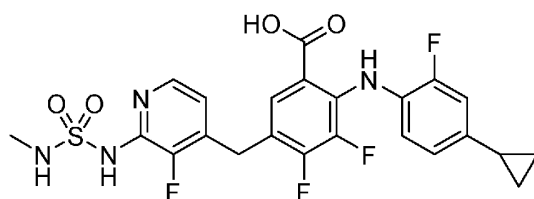
LCMS m/z : 620 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.65 分 (分析条件 B)

[0332] 化合物 g 2:

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

[化202]



化合物 a 9 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸塩酸塩(化合物 a 7)より表題化合物を合成した。

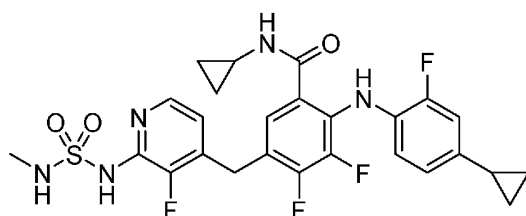
LCMS m/z : 525 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.83 分(分析条件 C)

[0333] 化合物 G-1:

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

[化203]



化合物 a 10 の製造例と同様の条件で、2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]安息香酸(化合物 g 2)より表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 564 $[M+H]^+$

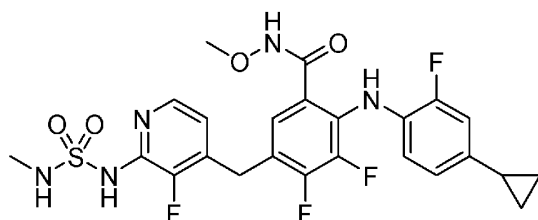
HPLC 保持時間: 1.61 分(分析条件 B)

[0334] 化合物 G-2:

2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ

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

[化204]



2－（4－シクロプロピル－2－フルオロアニリノ）－3，4－ジフルオロ－5－[[3 －フルオロ－ 2 －（メチルスルファモイルアミノ）ピリジン－ 4 －イル] メチル] 安息香酸（化合物 g 2、20 mg、0.038 mmol）の無水 DMF 溶液（0.2 mL）に O－メチルヒドロキシアミン塩酸塩（6.4 mg、0.076 mmol）、プロピルホスホン酸無水物（環状トリマー）（56 μ L、0.095 mmol）及びトリエチルアミン（27 μ L、0.19 mmol）を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液／0.1%ギ酸アセトニトリル溶液）で精製して、表題化合物（14 mg、66%）を無色固体として得た。

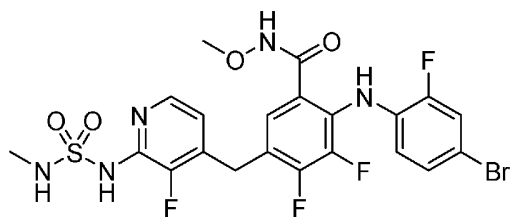
LCMS m/z : 554 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.53 分（分析条件 B）

[0335] 化合物 G－3 :

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

[化205]



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

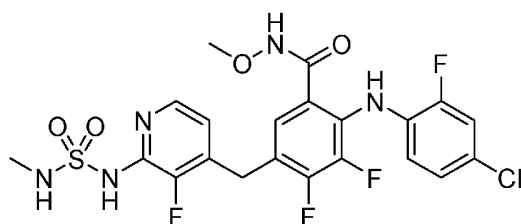
LCMS m/z : 592 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.52 分 (分析条件 B)

[0336] 化合物 G-4 :

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

[化206]



化合物 a 2 1、化合物 A-1 及び化合物 G-2 の製造例と同様の条件で、
5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸塩酸塩
(化合物 a 7) より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 2 1 の製造例で
用いた臭化銅 (I) の代わりに塩化銅 (I) を用いた。

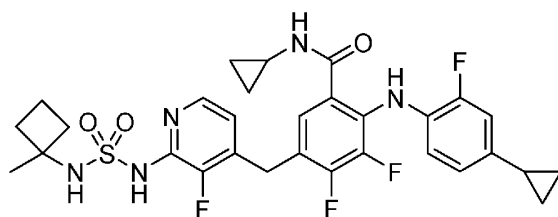
LCMS m/z : 548 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.50 分 (分析条件 B)

[0337] 化合物 G-5 :

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

[化207]



化合物 a 9、化合物 a 7、化合物 a 1 2 及び化合物 A - 1 の製造例と同様の条件で、5 - [(2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル] - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) 安息香酸メチル (化合物 a 6) より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 7 の製造例で用いた水酸化リチウム - 水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 a 1 2 の製造例で用いた D I P E A の代わりにトリエチルアミンを用いた。また、化合物 a 1 2 の製造例で用いた t e r t - ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを、化合物 A - 1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4 - ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4 - ニトロフェニルを用いた。

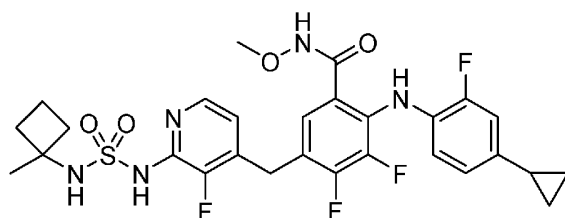
L C M S m/z : 618 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.95 分 (分析条件 C)

[0338] 化合物 G - 6 :

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

[化208]



化合物 a 9、化合物 a 7、化合物 a 1 2 及び化合物 A - 1 の製造例と同様

の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物a6)より表題化合物を合成した。但し、化合物a7の製造例で用いた水酸化リチウム-水和物の代わりに1M水酸化ナトリウム水溶液を、化合物a12の製造例で用いたDIPEAの代わりにトリエチルアミンを用いた。また、化合物a12の製造例で用いたtert-ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを、化合物A-1の製造例で用いたメチルスルファミン酸4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸4-ニトロフェニルを用いた。

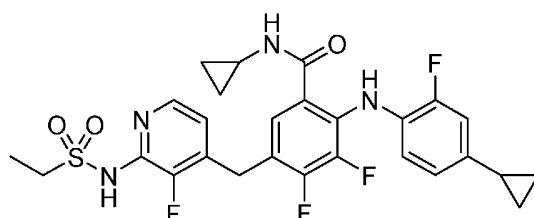
LCMS m/z: 608 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.90分(分析条件C)

[0339] 化合物G-7:

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

[化209]



化合物A-25、化合物a9、化合物a7及び化合物a12の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物a6)及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物A-25の製造例で用いたピリジン及び無水DMAの代わりにそれぞれトリエチルアミン及び無水DCMを、化合物a7の製造例で用いた水酸化リチウム-水和物の代わりに1M水酸化ナトリウム水溶液を用いた。また、化合物a12の製造例で用いたtert-ブトキシア

ミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

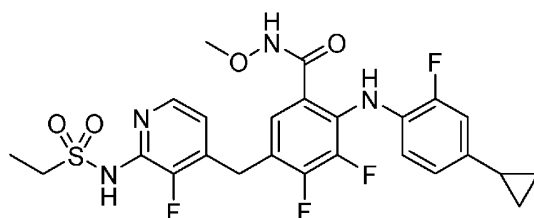
L C M S m/z : 563 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.88 分 (分析条件 C)

[0340] 化合物 G-8 :

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

[化210]



化合物 A-25、化合物 a9、化合物 a7 及び化合物 a12 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル (化合物 a6) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物 A-25 の製造例で用いたピリジン及び無水 D M A の代わりにそれぞれトリエチルアミン及び無水 D C M を、化合物 a7 の製造例で用いた水酸化リチウム水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を用いた。また、化合物 a12 の製造例で用いた t e r t -ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

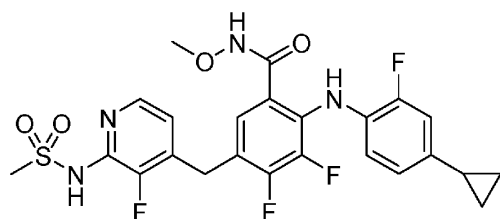
L C M S m/z : 553 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.82 分 (分析条件 C)

[0341] 化合物 G-9 :

2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-(メタンサルホンアミド)ピリジン-4-イル]メチル]-N-メトキシベンズアミド

[化211]



化合物 A-25、化合物 a 9、化合物 a 7 及び化合物 a 12 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物 a 6) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、化合物 A-25 の製造例で用いたピリジン及び無水 DMA の代わりにそれぞれトリエチルアミン及び無水 DCM を、化合物 a 7 の製造例で用いた水酸化リチウム水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を用いた。また、化合物 a 12 の製造例で用いた tert-ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

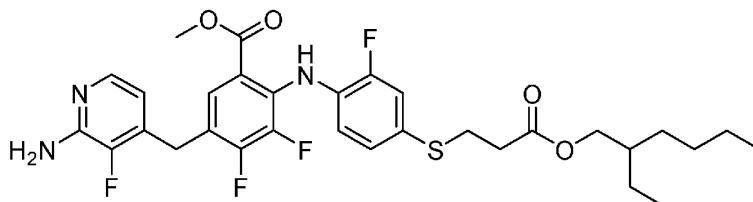
LCMS m/z : 539 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.79 分 (分析条件 C)

[0342] 化合物 h 1 :

5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-[4-[3-(2-エチルヘキサオキシ)-3-オキソプロピル]スルファニル-2-フルオロアニリノ]-3,4-ジフルオロ安息香酸メチル

[化212]



5-((2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)安息香酸メチル(化合物 a 6、500 mg、0.941 mmol)、3-メル

カプトプロピオン酸 2-エチルヘキシル (226 mg、1.04 mmol)、Xantphos (109 mg、0.188 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (86 mg、0.094 mmol) 及び DIPEA (0.492 mL、2.82 mmol) の 1,4-ジオキサン懸濁液 (17 mL) を 110℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物にアセトニトリルを加え、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (584 mg、quant.) を黄色粘性油状物質として得た。

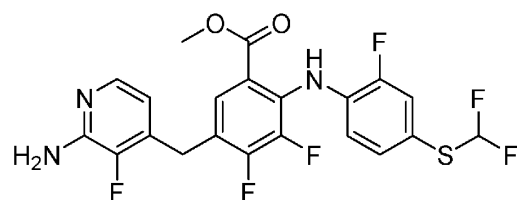
LCMS m/z : 622 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.14 分 (分析条件 G)

[0343] 化合物 h 2:

5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-[4-(ジフルオロメチルスルファニル)-2-フルオロアニリノ]-3,4-ジフルオロ安息香酸メチル

[化213]



5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-[4-[3-(2-エチルヘキサオキシ)-3-オキソプロピル]スルファニル-2-フルオロアニリノ]-3,4-ジフルオロ安息香酸メチル (化合物 h 1、584 mg、0.939 mmol) のメタノール溶液 (9 mL) を 0℃ に冷却し、25%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (1.29 mL、5.64 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。次いで、0℃ で (ブromodifluoromethyl) ホスホン酸ジエチル (1.00 g、3.76 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、25%

ナトリウムメトキシドメタノール溶液（１．２９ｍＬ、５．６４ｍｍｏｌ）及び（ブロモジフルオロメチル）ホスホン酸ジエチル（１．５１ｇ、５．６４ｍｍｏｌ）を加え、室温で２０分間攪拌した。反応混合物を０℃に冷却し、ギ酸（０．２１３ｍＬ、５．６４ｍｍｏｌ）を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製して、表題化合物（１９５ｍｇ、４３％）を無色固体として得た。

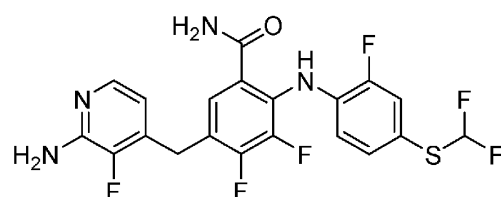
LCMS m/z : 488 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： ０．８１分（分析条件G）

[0344] 化合物h3：

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

[化214]



５－〔（２－アミノ－３－フルオロピリジン－４－イル）メチル〕－２－〔４－（ジフルオロメチルスルファニル）－２－フルオロアニリノ〕－３，４－ジフルオロ安息香酸メチル（化合物h2、６０．０ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）及び７ＭアンモニアMeOH溶液（１．８０ｍＬ、１２．６ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロウェーブ反応装置を用いて封管中８５℃で６時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．０５％トリフルオロ酢酸水溶液／０．０５％トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液）で精製して、表題化合物（５３．２ｇ、９１％）を黄色油状物質として得た。

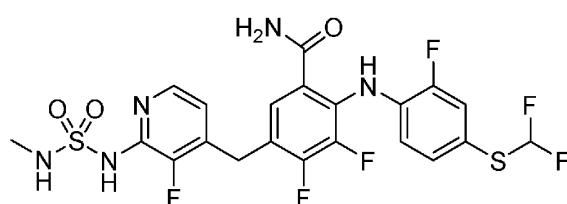
LCMS m/z : 473 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 0.63分（分析条件C）

[0345] 化合物H-1：

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

[化215]



化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-[4-(ジフルオロメチルスルファニル)-2-フルオロアニリノ]-3,4-ジフルオロベンズアミド（化合物h3）より表題化合物を合成した。

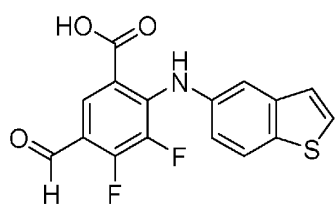
LCMS m/z : 566 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 1.49分（分析条件B）

[0346] 化合物h4：

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

[化216]



2,2,6,6-テトラメチルピペリジン（2.53g、17.9mmol）の無水THF溶液（30mL）を-78℃に冷却し、窒素雰囲気下、1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液（11.2mL、17.9mmol）を加え、5分間攪拌した。反応混合物を2,3,4-トリフルオロ安息

香酸（1.50 g、8.52 mmol）のTHF溶液（9.0 mL）に−78℃で加え、10分間攪拌し、次いで無水DMF（0.759 mL、9.80 mmol）を加え、0℃で2時間攪拌した。別のフラスコ中で、ベンゾ[*b*]チオフェン−5−アミン（1.65 g、11.1 mmol）のTHF溶液（30 mL）を−78℃に冷却し、1.3 Mリチウムビス（トリメチルシリル）アミドTHF溶液（15.1 mL、19.6 mmol）及び先の反応混合物を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に2 M塩酸を加え、24時間攪拌した後、水及び2 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液／0.1%ギ酸アセトニトリル溶液）で精製して、表題化合物（609 mg、21%）を灰色固体として得た。

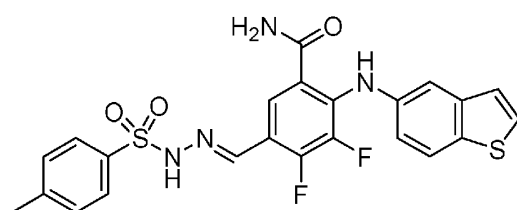
LCMS m/z : 334 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.80分（分析条件C）

[0347] 化合物h5 :

2-（1-ベンゾチオフェン-5-イルアミノ）-3,4-ジフルオロ-5-（（E）-（4-メチルフェニル）スルホニルヒドラジニリデン）メチル
ベンズアミド

[化217]



2-（1-ベンゾチオフェン-5-イルアミノ）-3,4-ジフルオロ-5-ホルミル安息香酸（化合物h4、608 mg、1.82 mmol）の無水DMF懸濁液（9.1 mL）にHOObt（595 mg、3.65 mmol）及びEDC・HCl（699 mg、3.65 mmol）を加え、室温で1.5時間攪拌した。次いで、0℃で7 MアンモニアMeOH溶液（0.9

12 mL、6.38 mmol)を加え、30分間攪拌し、さらに、0℃で4-メチルベンゼンスルホニルヒドラジド(340 mg、1.82 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物をろ過した後、ろ液にアセトニトリル(14 mL)及び0.1 M塩酸(100 mL)を加えた。固体をろ過後、水で洗浄して、表題化合物(412 mg、45%)を淡褐色固体として得た。

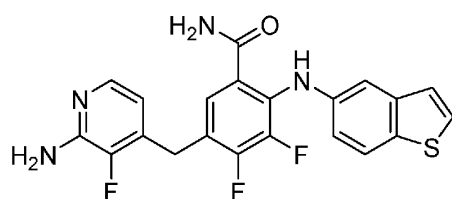
LCMS m/z : 501 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.83分(分析条件C)

[0348] 化合物h7:

5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(1-ベンゾチオフェン-5-イルアミノ)-3,4-ジフルオロベンズアミド

[化218]



化合物a5及び化合物a6の製造例と同様の条件で、2-(1-ベンゾチオフェン-5-イルアミノ)-3,4-ジフルオロ-5-[(E)-[(4-メチルフェニル)スルホニルヒドラジニリデン]メチル]ベンズアミド(化合物h5)より表題化合物を合成した。

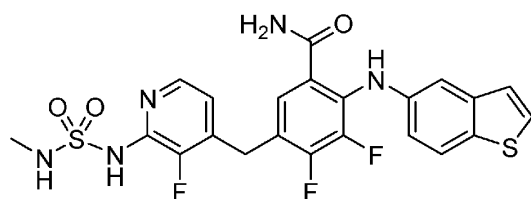
LCMS m/z : 429 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.57分(分析条件C)

[0349] 化合物H-2:

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

[化219]



化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(1-ベンゾチオフェン-5-イルアミノ)-3,4-ジフルオロベンズアミド(化合物h7)より表題化合物を合成した。

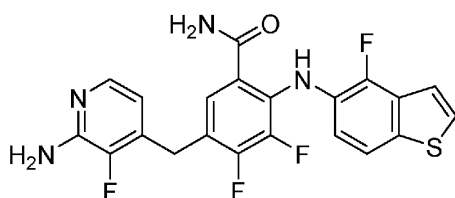
LCMS m/z : 522 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.06分(分析条件A)

[0350] 化合物h8:

5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-[(4-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-5-イル)アミノ]ベンズアミド

[化220]



5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(1-ベンゾチオフェン-5-イルアミノ)-3,4-ジフルオロベンズアミド(化合物h7、22mg、0.051mmol)の無水アセトニトリル溶液(0.3mL)を0℃に冷却し、N-フルオロ-N'-(クロロメチル)トリエチレンジアミンビス(テトラフルオロボラート)(9.5mg、0.027mmol)を加え、2.5時間攪拌した。次いで、さらにN-フルオロ-N'-(クロロメチル)トリエチレンジアミンビス(テトラフルオロボラート)(8.0mg、0.023mmol)を加え、1時間攪拌した。

反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（
0.05%トリフルオロ酢酸水溶液／0.05%トリフルオロ酢酸アセトニ
トリル溶液）で精製して、表題化合物（8.0mg、35%）を褐色固体と
して得た。

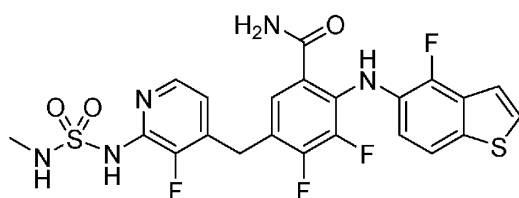
LCMS m/z : 447 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 0.61分（分析条件C）

[0351] 化合物H-3：

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

[化221]



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

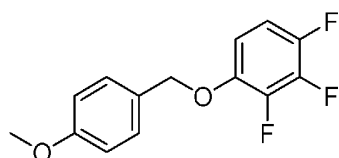
LCMS m/z : 540 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 1.10分（分析条件A）

[0352] 化合物h9：

1,2,3-トリフルオロ-4-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]ベ
ンゼン

[化222]



2, 3, 4-トリフルオロフェノール (5.05 g、34.1 mmol) の無水アセトン溶液 (101 mL) に炭酸カリウム (9.90 g、71.6 mmol) 及び4-メトキシベンジルクロリド (5.55 mL、40.9 mmol) を加え、70℃で8時間攪拌した。反応混合物に水 (150 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣にDMSO (15 mL) 及び水 (100 mL) を加え、得られた固体を洗浄して、表題化合物 (8.72 g、95%) を灰色固体として得た。

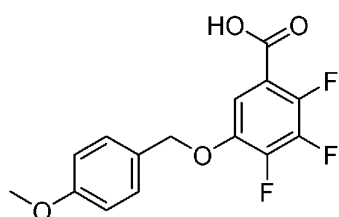
LCMS m/z : 267 [M-H]⁻

HPLC保持時間: 0.92分 (分析条件C)

[0353] 化合物h10:

2, 3, 4-トリフルオロ-5-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]安息香酸

[化223]



2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (4.15 mL、24.6 mmol) の無水THF溶液 (15 mL) を-78℃に冷却し、窒素雰囲気下、1.6Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドヘキサン溶液 (15.4 mL、24.6 mmol) を加え、10分間攪拌した。反応混合物を1, 2, 3-トリフルオロ-4-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]ベンゼン (化合物h9、3.00 g、11.2 mmol) の無水THF溶液 (15 mL) に-78℃で加え、3時間攪拌し、次いで二酸化炭素ガスを注入しながら30分間攪拌した。反応混合物に1M塩酸 (60 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー

(0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(1.32g、34%)を灰色固体として得た。

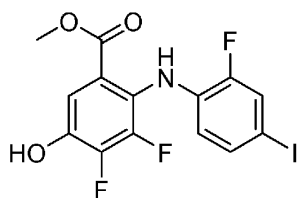
LCMS m/z : 311 $[M-H]^-$

HPLC保持時間: 0.80分(分析条件C)

[0354] 化合物h13:

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチル

[化224]



化合物c5、化合物a1及び化合物a6の製造例と同様の条件で、2,3,4-トリフルオロ-5-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]安息香酸(化合物h10)より表題化合物を合成した。但し、化合物c5の製造例で用いた4-ヨード-2-メチルアニリンの代わりに2-フルオロ-4-ヨードアニリンを、化合物a1の製造例で用いたトルエンの代わりに無水THFを用いた。

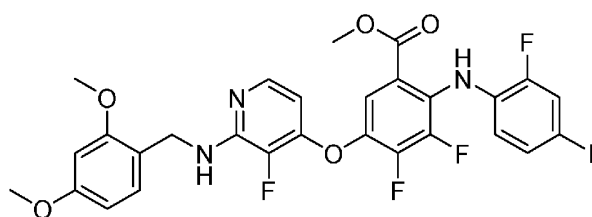
LCMS m/z : 424 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.91分(分析条件C)

[0355] 化合物h14:

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

[化225]



3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチル (化合物h 13、375 mg、0.886 mmol) のDCM溶液 (15 mL) に [2-[(2, 4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル] ボロン酸 (化合物a 4、814 mg、2.66 mmol)、モレキュラーシーブス4A (375 mg)、テトラキス (アセトニトリル) 銅 (I) ヘキサフルオロホスファート (495 mg、1.33 mmol) 及びピリジン (0.287 mL、3.55 mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌した。次いで、さらに [2-[(2, 4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル] ボロン酸 (化合物a 4、231 mg、0.753 mmol) を加え、4時間攪拌した。反応混合物にN-アセチルシステイン (434 mg、2.66 mmol) を加え、3時間攪拌した。固形物をろ過し、DCM (10 mL) で洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (168 mg、28%) を泡状物質として得た。

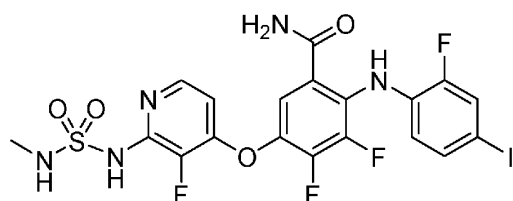
LCMS m/z : 684 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.07分 (分析条件C)

[0356] 化合物H-4:

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

[化226]



化合物 a 6、化合物 E-13 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、
5-[2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル]オキシ-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸メチル(化合物 h 14)より表題化合物を合成した。

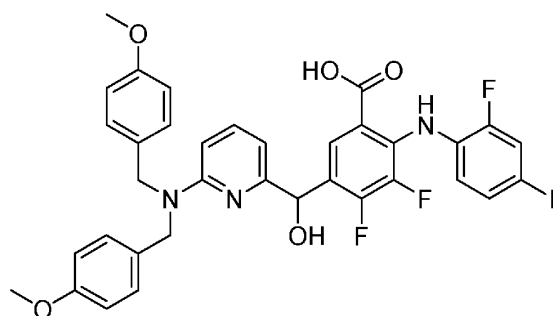
LCMS m/z : 612 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.55 分(分析条件 B)

[0357] 化合物 h 17:

5-[6-[ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]ピリジン-2-イル]-2-ヒドロキシメチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸

[化227]



6-ブロモ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-アミン(1.22 g、2.95 mmol)の無水THF溶液(12 mL)を-40℃に冷却し、窒素雰囲気下、1.6 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミドTHF溶液(1.85 mL、2.95 mmol)を加え、30分間攪拌した。反応混合物を3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨ

ードフェニル) アミノ) -5-ホルミル安息香酸 (414 mg、0.984 mmol) の無水THF溶液 (2.4 mL) に-78℃で加え、20分間攪拌した。反応混合物に1M塩酸 (2 mL) を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (10 mM酢酸アンモニウム水溶液/メタノール) で精製して、表題化合物 (192 mg、26%) を黄色固体として得た。

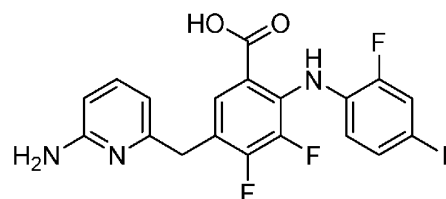
LCMS m/z : 756 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.06分 (分析条件E)

[0358] 化合物h18:

5-[(6-アミノピリジン-2-イル)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸

[化228]



5-[[6-[[ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ]ピリジン-2-イル]-ヒドロキシメチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸 (化合物h17、130 mg、0.162 mmol) のDCM溶液 (0.8 mL) にトリエチルシラン (0.129 mL、0.810 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.520 mL、6.75 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 (14 μ L、0.162 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。次いで、さらにトリエチルシラン (0.129 mL、0.810 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 (14 μ L、0.162 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (72.7 mg、90%) を桃色固体として得た。

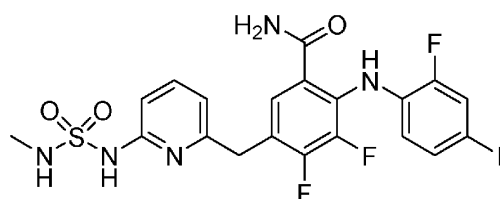
LCMS m/z : 500 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.61 分 (分析条件 C)

[0359] 化合物 H-5 :

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

[化229]



化合物 a 8 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(6-アミノピリジン-2-イル)メチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)安息香酸 (化合物 h 18) より表題化合物を合成した。

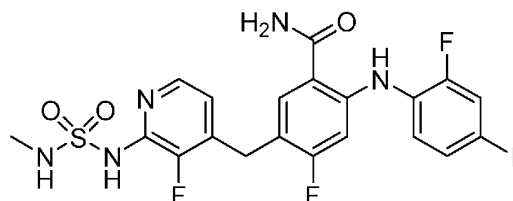
LCMS m/z : 592 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.19 分 (分析条件 A)

[0360] 化合物 I-1 :

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

[化230]



化合物 c 5、化合物 c 6、化合物 c 1、化合物 a 5、化合物 a 6 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、2, 4-ジフルオロ-5-ビニル安息香

酸より表題化合物を合成した。但し、化合物 c 5 の製造例で用いた 4-ヨード-2-メチルアニリンの代わりに 2-フルオロ-4-ヨードアニリンを用いた。

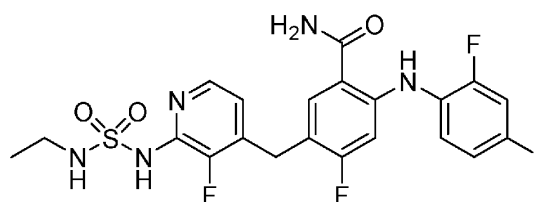
LCMS m/z : 592 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.17 分 (分析条件 A)

[0361] 化合物 I-2 :

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

[化231]



化合物 c 5、化合物 c 6、化合物 c 1、化合物 a 5、化合物 a 6 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、2,4-ジフルオロ-5-ビニル安息香酸より表題化合物を合成した。但し、化合物 c 5 の製造例で用いた 4-ヨード-2-メチルアニリンの代わりに 2-フルオロ-4-ヨードアニリンを、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

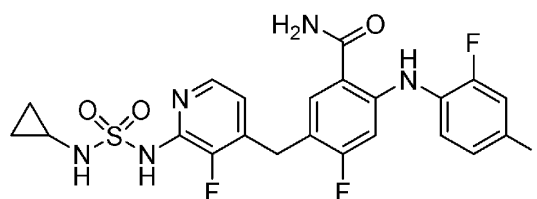
LCMS m/z : 606 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.62 分 (分析条件 B)

[0362] 化合物 I-3 :

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

[化232]



化合物 c 5、化合物 c 6、化合物 c 1、化合物 a 5、化合物 a 6 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、2, 4-ジフルオロ-5-ビニル安息香酸より表題化合物を合成した。但し、化合物 c 5 の製造例で用いた 4-ヨード-2-メチルアニリンの代わりに 2-フルオロ-4-ヨードアニリンを、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

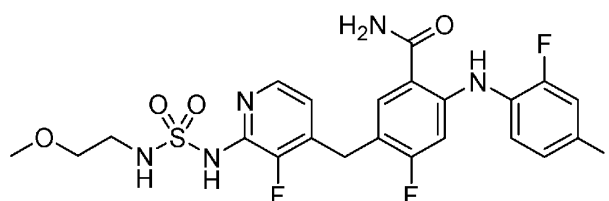
LCMS m/z : 618 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.64 分 (分析条件 B)

[0363] 化合物 I-4 :

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

[化233]



化合物 c 5、化合物 c 6、化合物 c 1、化合物 a 5、化合物 a 6 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、2, 4-ジフルオロ-5-ビニル安息香酸より表題化合物を合成した。但し、化合物 c 5 の製造例で用いた 4-ヨード-2-メチルアニリンの代わりに 2-フルオロ-4-ヨードアニリンを、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

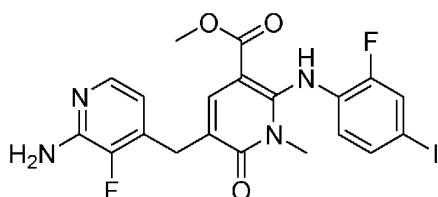
LCMS m/z : 636 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.19分(分析条件A)

[0364] 化合物 j 1 :

メチル 5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]
-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリン)-1-メチル-6-オキソピ
リジン-3-カルボキシラート

[化234]



(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メタノール(10.3 g、72.7 mmol)のDCM懸濁液(91 mL)に塩化チオニル(10.6 mL、145 mmol)を10分かけて加え、室温で65分間攪拌した。反応混合物をろ過した後、得られた固体を酢酸エチルに溶解させ、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮して2-アミノ-4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジンの粗生成物(10.3 g)を得た。

[0365] 2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(7.90 g、19.7 mmol)及びテトラブチルアンモニウムヨージド(0.726 g、1.97 mmol)の1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン溶液(39 mL)に2-アミノ-4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジンの粗生成物(3.47 g)及びリン酸三カリウム(5.00 g、23.6 mmol)を加え、50℃で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、得られた固体をろ取し、アセトニトリル/水の混合液で洗浄して表題化合物(10.3 g、60%)を得た。

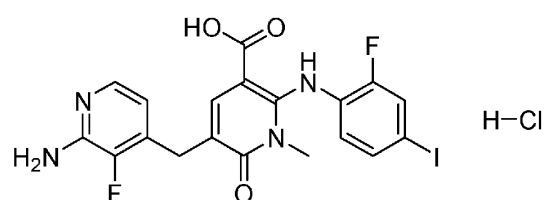
LCMS m/z : 527 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 0.63分（分析条件C）

[0366] 化合物 j 2 :

5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸塩酸塩

[化235]



化合物 a 7 の製造例と同様の条件で、メチル 5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート（化合物 j 1）より表題化合物を合成した。

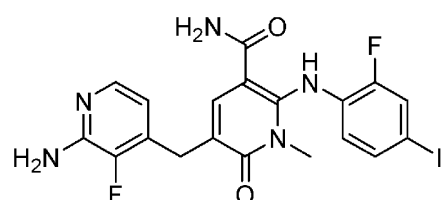
LCMS m/z : 513 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 0.76分（分析条件E）

[0367] 化合物 j 3 :

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

[化236]



化合物 a 8 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸塩酸塩（化合物 j 2

) より表題化合物を合成した。

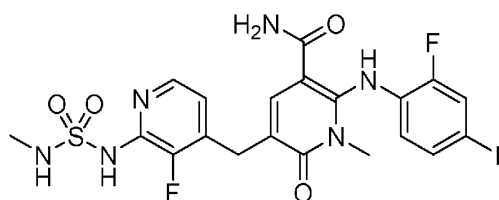
LCMS m/z : 512 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.84分(分析条件E)

[0368] 化合物J-1:

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

[化237]



化合物A-25の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド(化合物j3)より表題化合物を合成した。

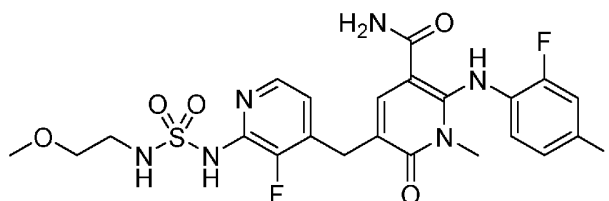
LCMS m/z : 605 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.95分(分析条件A)

[0369] 化合物J-2:

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

[化238]



化合物a8及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミ

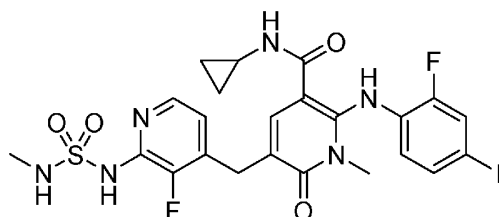
ノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸塩
酸塩(化合物j2)より表題化合物を合成した。但し、化合物A-1の製造
例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応する
スルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

LCMS m/z: 649 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.97分(分析条件A)

[0370] 化合物J-5:

N-シクロプロピル-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[
[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル
]メチル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド
[化239]



化合物a8及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミ
ノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-
ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸塩
酸塩(化合物j2)及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

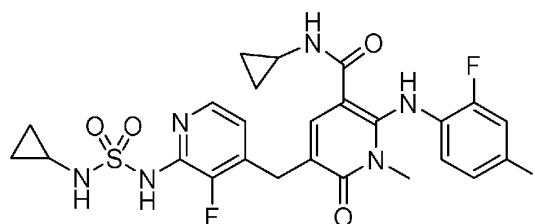
LCMS m/z: 645 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.40分(分析条件B)

[0371] 化合物J-6:

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

[化240]



化合物 a 8 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸塩酸塩 (化合物 j 2) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

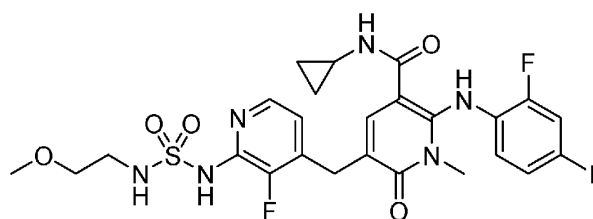
LCMS m/z : 671 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.47 分 (分析条件 B)

[0372] 化合物 J-7:

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

[化241]



化合物 a 8 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸塩酸塩 (化合物 j 2) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、

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

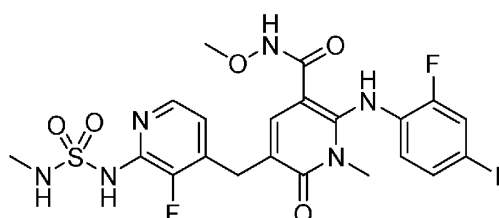
LCMS m/z : 689 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.43 分 (分析条件 B)

[0373] 化合物 J-8 :

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

[化242]



化合物 a 1 2 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸塩酸塩 (化合物 j 2) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

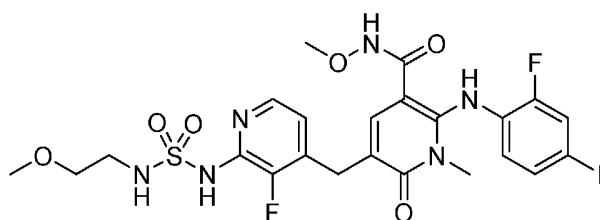
LCMS m/z : 635 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.29 分 (分析条件 B)

[0374] 化合物 J-9 :

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

[化243]



化合物 a 1 2 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸塩酸塩(化合物 j 2) 及び対応するアミンより表題化合物を合成した。但し、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

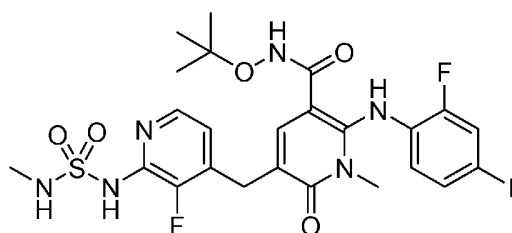
LCMS m/z : 679 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.31 分 (分析条件 B)

[0375] 化合物 J-10 :

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

[化244]



化合物 a 1 2 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸塩酸塩(化合物 j 2) より表題化合物を合成した。

LCMS m/z : 677 [M+H]⁺

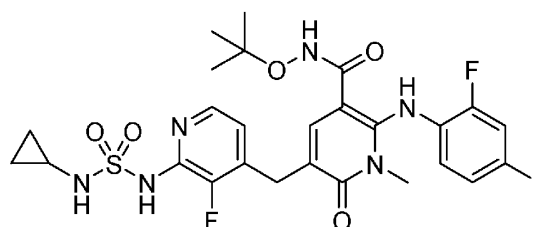
HPLC 保持時間 : 1.46 分 (分析条件 B)

[0376] 化合物 J-11 :

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

1-メチル-N-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ]-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

[化245]



化合物 a 1 2 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸塩酸塩 (化合物 j 2) より表題化合物を合成した。但し、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

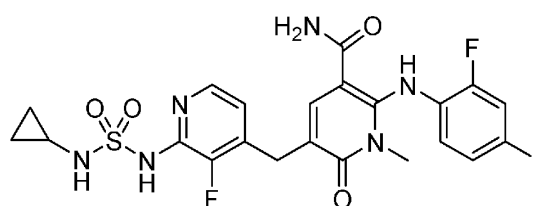
LCMS m/z : 703 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.52 分 (分析条件 B)

[0377] 化合物 J-13:

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

[化246]



化合物 a 8 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸塩

酸塩（化合物 j 2）より表題化合物を合成した。但し、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

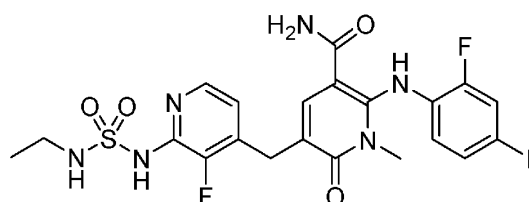
LCMS m/z : 631 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.37 分（分析条件 B）

[0378] 化合物 J-14 :

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

[化247]



化合物 a 8 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸塩酸塩（化合物 j 2）より表題化合物を合成した。但し、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

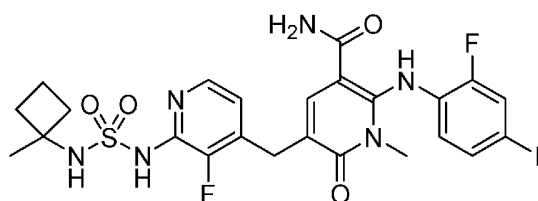
LCMS m/z : 619 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.35 分（分析条件 B）

[0379] 化合物 J-15 :

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

[化248]



化合物 a 8 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸塩酸塩(化合物 j 2)より表題化合物を合成した。但し、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

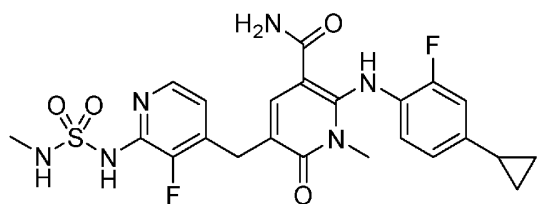
LCMS m/z : 659 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.77 分(分析条件 C)

[0380] 化合物 J-3:

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

[化249]



化合物 a 9 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド(化合物 j 3)より表題化合物を合成した。

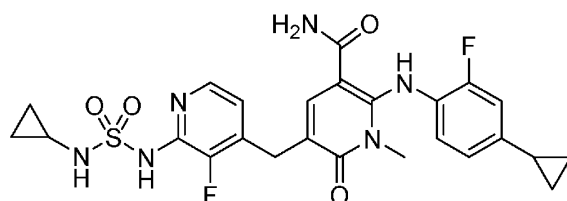
LCMS m/z : 519 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.31 分(分析条件 B)

[0381] 化合物 J-4 :

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

[化250]



化合物 a 9 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、5-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド (化合物 j 3) より表題化合物を合成した。但し、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

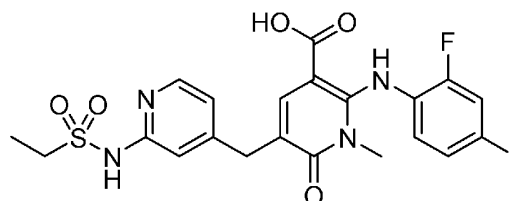
LCMS m/z : 545 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.37 分 (分析条件 B)

[0382] 化合物 j 12 :

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

[化251]



化合物 j 1、化合物 A-25 及び化合物 a 7 の製造例と同様の条件で、2-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジンより表題化合物を合成した。

但し、化合物 A-25 の製造例で用いたメチルスルファモイルクロリドの代わりに対応するスルホニルクロリドを用いた。また、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

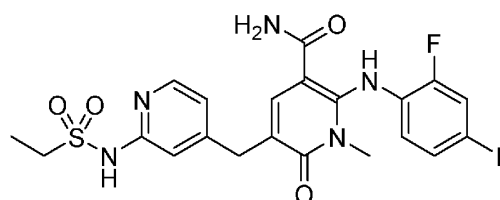
LCMS m/z : 587 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.64 分 (分析条件 C)

[0383] 化合物 J-12:

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

[化252]



5-[[2-(エチルスルホニルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸 (化合物 j 12、10 mg、0.017 mmol) 及び塩化アンモニウム (2.74 mg、0.051 mmol) の DMF 溶液 (85 μ L) を 0°C に冷却し、HATU (13.0 mg、0.034 mmol) 及び DIPEA (17.9 μ L、0.102 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1% 酢酸水溶液 / 0.1% 酢酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (7.2 mg、29%) を無色固体として得た。

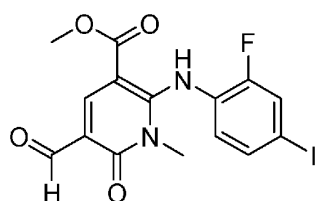
LCMS m/z : 586 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.24 分 (分析条件 B)

[0384] 化合物 k 1:

メチル 2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-ホルミル-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシレート

[化253]



2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(132mg、0.328mmol)のアセトニトリル溶液(2.7mL)に(クロロメチレン)ジメチルイミニウムクロリド(168mg、1.31mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、30分間攪拌した後、固体をろ取して表題化合物(108mg、76%)を得た。

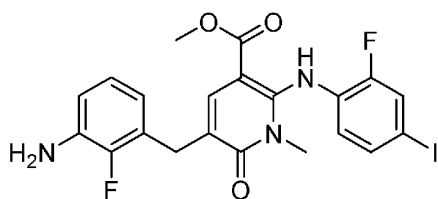
LCMS m/z : 431 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.80分(分析条件C)

[0385] 化合物k4:

メチル 5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート

[化254]



化合物a2、化合物a5及び化合物a6の製造例と同様の条件で、メチル2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-ホルミル-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート(化合物k1)より表題化合物を合成した。但し、化合物a2の製造例で用いた4-メチルベンゼンスルホニルヒドラジドの代わりに2-ニトロベンゼン-1-スルホノヒドラジドを用いた。また、化合物a5の製造例で用いた[2-[(2,4-ジメトキ

シフェニル) メチルアミノ] - 3-フルオロピリジン-4-イル] ボロン酸
(化合物 a 4) 及び炭酸カリウムの代わりにそれぞれ [2-フルオロ-3-
[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] フェニル]
ボロン酸及び DIPEA を用いた。

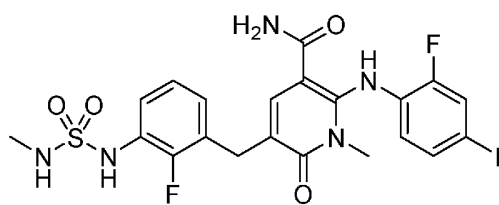
LCMS m/z : 526 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.90 分 (分析条件 C)

[0386] 化合物 K-1:

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

[化255]



化合物 b 2、化合物 a 8 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、メチル 5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート (化合物 k 4) より表題化合物を合成した。

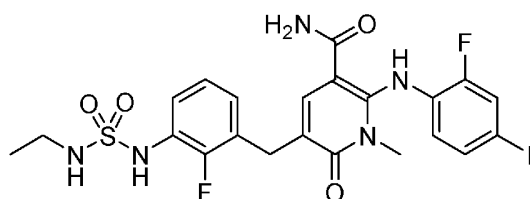
LCMS m/z : 604 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.37 分 (分析条件 B)

[0387] 化合物 K-2:

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

[化256]



化合物 b 2、化合物 a 8 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、メチル 5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート (化合物 k 4) より表題化合物を合成した。但し、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

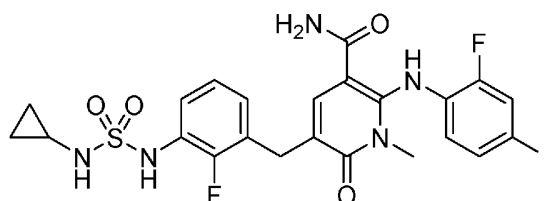
LCMS m/z : 618 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.41 分 (分析条件 B)

[0388] 化合物 K-3:

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

[化257]



化合物 b 2、化合物 a 8 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、メチル 5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート (化合物 k 4) より表題化合物を合成した。但し、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

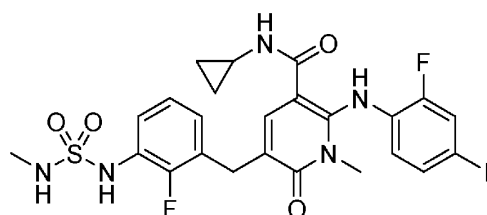
LCMS m/z : 630 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.43分(分析条件B)

[0389] 化合物K-4:

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

[化258]



化合物b2、化合物a10及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、メチル 5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート(化合物k4)より表題化合物を合成した。

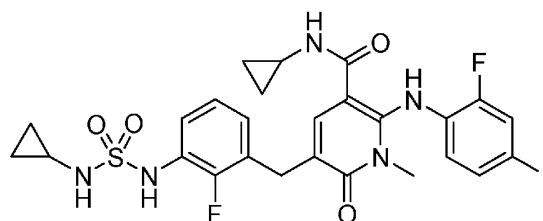
LCMS m/z : 644 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.48分(分析条件B)

[0390] 化合物K-5:

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

[化259]



化合物b2、化合物a10及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、メ

チル 5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート(化合物k 4)より表題化合物を合成した。但し、化合物A-1の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

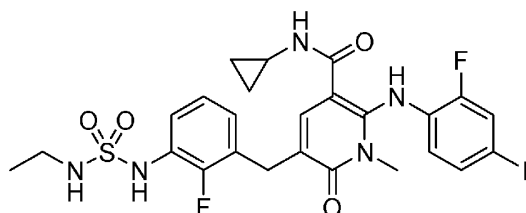
LCMS m/z : 670 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.53分(分析条件B)

[0391] 化合物K-13:

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

[化260]



化合物b 2、化合物a 10及び化合物A-1の製造例と同様の条件で、メチル 5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート(化合物k 4)より表題化合物を合成した。但し、化合物A-1の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

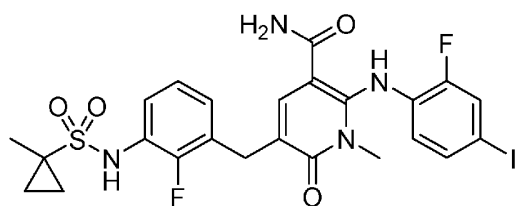
LCMS m/z : 658 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.52分(分析条件B)

[0392] 化合物K-6:

2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[2-フルオロ-3-[(1-メチルシクロプロピル)スルホニルアミノ]フェニル]メチル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

[化261]



化合物A-25、化合物b2及び化合物a8の製造例と同様の条件で、メチル 5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート(化合物k4)及び対応するスルホンクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

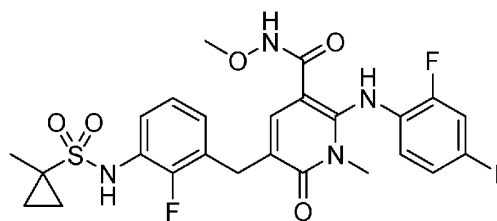
LCMS m/z : 629 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.48分(分析条件B)

[0393] 化合物K-7:

2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[2-フルオロ-3-[(1-メチルシクロプロピル)スルホニルアミノ]フェニル]メチル]-N-メトキシ-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

[化262]



化合物A-25、化合物b2及び化合物a12の製造例と同様の条件で、メチル 5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート(化合物k4)及び対応するスルホンクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物a12の製造例で用いたtert-ブトキシアミン

塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

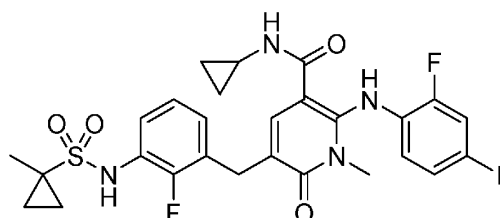
LCMS m/z : 659 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.47分 (分析条件B)

[0394] 化合物K-11 :

N-シクロプロピル-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[2-フルオロ-3-[(1-メチルシクロプロピル)スルホニルアミノ]フェニル]メチル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

[化263]



化合物A-25、化合物b2及び化合物a8の製造例と同様の条件で、メチル 5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート (化合物k4) 及び対応するスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。また、化合物a8の製造例で用いた7MアンモニアMeOH溶液の代わりに対応するアミンを用いた。

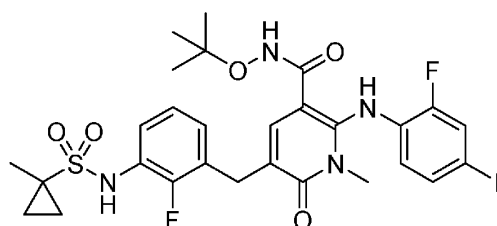
LCMS m/z : 669 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.59分 (分析条件B)

[0395] 化合物K-12 :

2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[2-フルオロ-3-[(1-メチルシクロプロピル)スルホニルアミノ]フェニル]メチル]-1-メチル-N-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ]-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

[化264]



化合物 A-25、化合物 b2 及び化合物 a12 の製造例と同様の条件で、メチル 5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート（化合物 k4）及び対応するスルホンクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

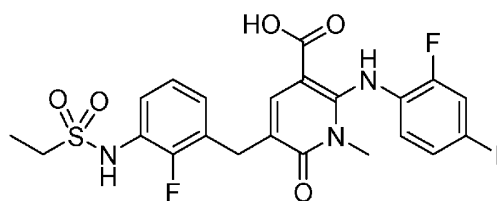
LCMS m/z : 701 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.62 分（分析条件 B）

[0396] 化合物 k11:

5-[[3-(エチルスルホニルアミノ)-2-フルオロフェニル]メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸

[化265]



化合物 A-25 及び化合物 b2 の製造例と同様の条件で、メチル 5-[(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート（化合物 k4）及び対応するスルホンクロリドより表題化合物を合成した。但し、スルホンアミド化工程では溶媒としてピリジンを用いた。

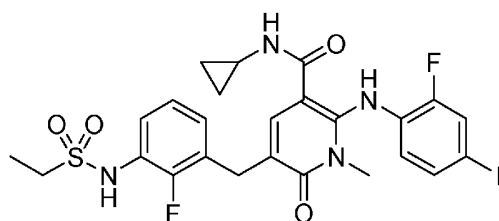
LCMS m/z : 604 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 0.77分（分析条件C）

[0397] 化合物K-8：

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

[化266]



化合物a10の製造例と同様の条件で、5-[[[3-(エチルスルホニルアミノ)-2-フルオロフェニル]メチル]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸（化合物k11）より表題化合物を合成した。

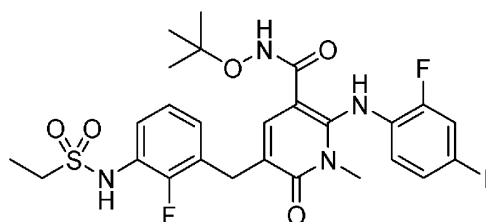
LCMS m/z： 643 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 1.53分（分析条件B）

[0398] 化合物K-9：

5-[[[3-(エチルスルホニルアミノ)-2-フルオロフェニル]メチル
]-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-1-メチル-N-[(2
-メチルプロパン-2-イル)オキシ]-6-オキソピリジン-3-カルボ
キサミド

[化267]



化合物a12の製造例と同様の条件で、5-[[[3-(エチルスルホニル

アミノ) - 2-フルオロフェニル] メチル] - 2 - (2-フルオロ-4-ヨードアニリノ) - 1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸 (化合物 k 1 1) より表題化合物を合成した。

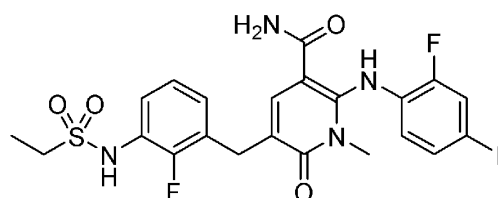
LCMS m/z : 675 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.57 分 (分析条件 B)

[0399] 化合物 K-10:

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

[化268]



5 - [[3 - (エチルスルホニルアミノ) - 2-フルオロフェニル] メチル] - 2 - (2-フルオロ-4-ヨードアニリノ) - 1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボン酸 (化合物 k 1 1、22.0 mg、0.036 mmol) の無水 DMF 溶液 (0.264 mL) に HOOBt (8.92 mg、0.055 mmol) 及び EDC·HCl (10.5 mg、0.055 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。次いで、0℃で 7 M アンモニア MeOH 溶液 (20.8 μL、0.146 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1% ギ酸水溶液 / 0.1% ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (15.8 mg、72%) を無色固体として得た。

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

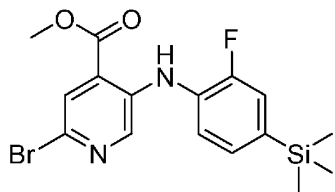
HPLC 保持時間: 1.42 分 (分析条件 B)

[0400] 化合物 I 2:

メチル 2-ブロモ-5 - (2-フルオロ-4-トリメチルシリルアニリノ

）ピリジン－４－カルボキシラート

[化269]



化合物 c 5 及び化合物 a 1 の製造例と同様の条件で、2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-カルボン酸より表題化合物を得た。但し、化合物 c 5 の製造例で用いた4-ヨード-2-メチルアニリンの代わりに2-フルオロ-4-トリメチルシリルアニリンを用いた。

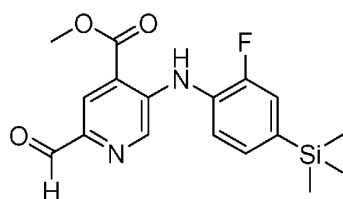
LCMS m/z : 397 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.17 分 (分析条件 G)

[0401] 化合物 I 3 a :

メチル 5-（2-フルオロ-4-トリメチルシリルアニリノ）-2-ホルミルピリジン-4-カルボキシラート

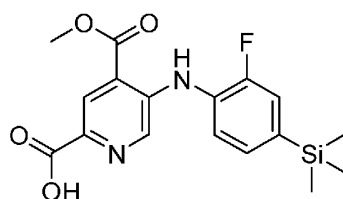
[化270]



化合物 I 3 b :

5-（2-フルオロ-4-トリメチルシリルアニリノ）-4-メトキシカルボニルピリジン-2-カルボン酸

[化271]



メチル 2-ブロモ-5-(2-フルオロ-4-トリメチルシリルアニリノ)ピリジン-4-カルボキシラート (化合物 I 2、2.5 g、6.29 mmol)、1,1,3-トリオキソ-1,2-ベンゾチアゾール-2-カルバルデヒド (2.66 g、612.6 mmol)、Xantphos (728 mg、1.26 mmol)、酢酸パラジウム (141 mg、0.629 mmol) 及び炭酸ナトリウム (1.67 g、15.7 mmol) の無水 DMF 懸濁液 (63 mL) にトリエチルシラン (2.01 mL、12.6 mmol) の無水 DMF 溶液 (63 mL) を加え、室温で 10 分間、次いで 75℃ で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、化合物 I 3a (0.4 g、18%) 及び化合物 I 3b (1.4 g、61%) を各々黄色固体として得た。

化合物 I 3a

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

HPLC 保持時間: 1.06 分 (分析条件 G)

化合物 I 3b

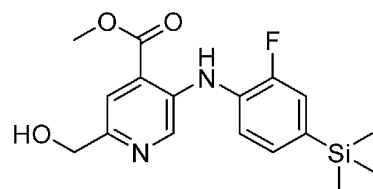
LCMS m/z : 363 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.92 分 (分析条件 G)

[0402] 化合物 I 4:

メチル 5-(2-フルオロ-4-トリメチルシリルアニリノ)-2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボキシラート

[化272]



メチル 5-(2-フルオロ-4-トリメチルシリルアニリノ)-2-ホルミルピリジン-4-カルボキシラート (化合物 I 3a、500 mg、1.

44 mmol) の無水THF溶液 (14 mL) に1 MボランテトラヒドロフランコンプレックスTHF溶液 (4.33 mL、4.33 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.496 mL、8.66 mmol) を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (360 mg、72%) を淡黄色固体として得た。

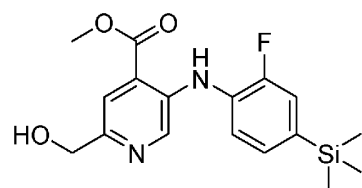
LCMS m/z : 349 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.91分 (分析条件G)

[0403] 化合物 I 4:

メチル 5-(2-フルオロ-4-トリメチルシリルアニリノ)-2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボキシラート

[化273]



5-(2-フルオロ-4-トリメチルシリルアニリノ)-4-メトキシカルボニルピリジン-2-カルボン酸 (化合物 I 3b、570 mg、1.57 mmol) の無水THF溶液 (16 mL) にボランジメチルスルフィドコンプレックス (0.747 mL、7.86 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (1.58 mL、27.6 mmol) を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (350 mg、64%) を淡黄色固体として得た。

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

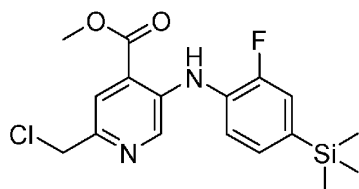
HPLC保持時間: 0.91分 (分析条件G)

[0404] 化合物 I 5:

メチル 2-(クロロメチル)-5-(2-フルオロ-4-トリメチルシリ

ルアニリノ) ピリジン-4-カルボキシラート

[化274]



メチル 5-((2-フルオロ-4-トリメチルシリルアニリノ)-2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-カルボキシラート (化合物 14、400 mg、1.15 mmol) の DCM 溶液 (12 mL) に塩化チオニル (0.168 mL、2.30 mmol) を加え、室温で 50 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物 (400 mg) を得た。

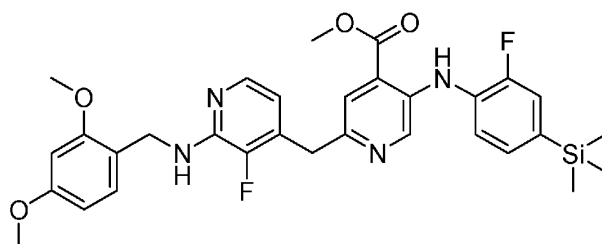
LCMS m/z : 367 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.11 分 (分析条件 G)

[0405] 化合物 16:

メチル 2-[[2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-5-((2-フルオロ-4-トリメチルシリルアニリノ)ピリジン-4-カルボキシラート

[化275]



メチル 2-(クロロメチル)-5-((2-フルオロ-4-トリメチルシリルアニリノ)ピリジン-4-カルボキシラート (化合物 15、584 mg、1.59 mmol)、[2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル] ボロン酸 (化合物 a4、731 mg、2.39 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム

(184 mg、0.159 mmol) 及び炭酸カリウム (660 mg、4.78 mmol) の1,4-ジオキサン懸濁液 (17 mL) を110℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、表題化合物 (583 mg、62%) を黄色固体として得た。

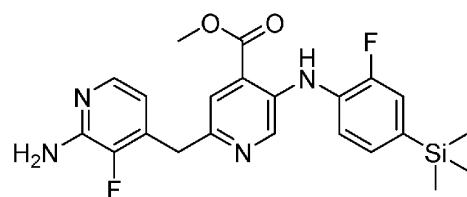
LCMS m/z : 593 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.13分 (分析条件G)

[0406] 化合物 I 7:

メチル 2-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]
-5-(2-フルオロ-4-トリメチルシリルアニリノ)ピリジン-4-カルボキシラート

[化276]



化合物 a 6 の製造例と同様の条件で、メチル 2-[[2-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-5-(2-フルオロ-4-トリメチルシリルアニリノ)ピリジン-4-カルボキシラート (化合物 I 6) より表題化合物を合成した。

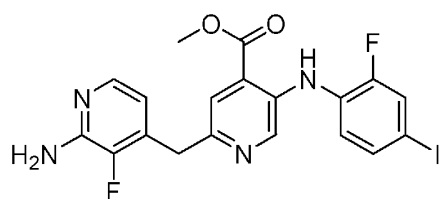
LCMS m/z : 443 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.83分 (分析条件G)

[0407] 化合物 I 8:

メチル 2-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]
-5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ピリジン-4-カルボキシラ
ート

[化277]



メチル 2-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-5-(2-フルオロ-4-トリメチルシリルアニリノ)ピリジン-4-カルボキシラート (化合物 I 7、300 mg、0.678 mmol) の無水 DCM 溶液 (14 mL) を 0℃ に冷却し、一塩化ヨウ素 (220 mg、1.36 mmol) を加え、0℃ で 30 分間、次いで室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (320 mg、95%) を黄色固体として得た。

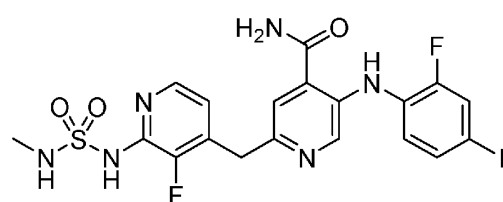
LCMS m/z : 497 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.69 分 (分析条件 G)

[0408] 化合物 L-1:

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

[化278]



化合物 a 7、化合物 K-10 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、メチル 2-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ピリジン-4-カルボキシラート (化合物 I 8) より表題化合物を合成した。

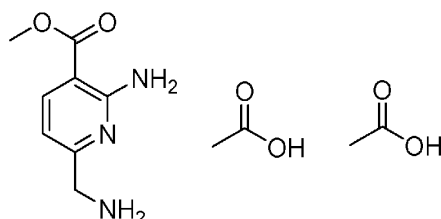
LCMS m/z : 575 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 1.36分（分析条件B）

[0409] 化合物m1：

メチル 2-アミノ-6-(アミノメチル)ピリジン-3-カルボキシラート二酢酸塩

[化279]



メチル 2-アミノ-6-シアノピリジン-3-カルボキシラート（9.14g、51.6mmol）の酢酸（100mL）及びメタノール（100mL）混合溶液にパラジウム担持活性炭粉末触媒（10%パラジウム）（933mg、0.877mmol）を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物（15.3g）を得た。

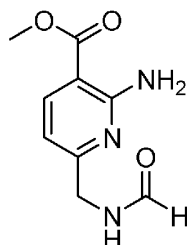
LCMS m/z： 182 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 0.26分（分析条件G）

[0410] 化合物m2：

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

[化280]



メチル 2-アミノ-6-(アミノメチル)ピリジン-3-カルボキシラート二酢酸塩（化合物m1、14.7g、48.8mmol）のギ酸溶液（

230 mL) に無水酢酸 (115 mL、1.22 mol) を30分かけて加え、70℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (8.16 g、80%) を黄色固体として得た。

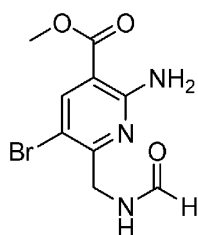
LCMS m/z : 210 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.29分 (分析条件G)

[0411] 化合物m3:

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

[化281]



メチル 2-アミノ-6-(ホルムアミドメチル)ピリジン-3-カルボキシラート (化合物m2、9.25 g、44.2 mmol) の無水アセトニトリル溶液 (400 mL) にN-ブロモスクシンイミド (7.87 g、44.2 mmol) を数回に分けて加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加えた。得られた固体を水で洗浄して、表題化合物 (12.0 g、94%) を黄色固体として得た。

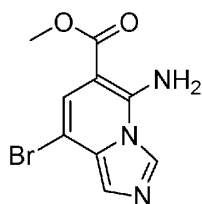
LCMS m/z : 288 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分 (分析条件G)

[0412] 化合物m4:

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

[化282]



メチル 2-アミノ-5-ブロモ-6-(ホルムアミドメチル)ピリジン-3-カルボキシラート (化合物m3、12.0g、41.7mmol) の無水トルエン懸濁液 (200mL) に塩化ホスホリル (17.5mL、187mmol) を加え、95℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加えた。得られた固体を水で洗浄し、DCMに溶解させ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮して、表題化合物 (10.5g、93%) を淡褐色固体として得た。

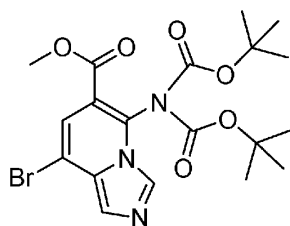
LCMS m/z : 270 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.65分 (分析条件G)

[0413] 化合物m5:

メチル 5-[ビス[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]-8-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシラート

[化283]



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

o l) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (2.5 g、91%) を黄色固体として得た。

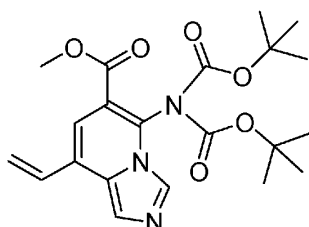
LCMS m/z : 470 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.95分 (分析条件G)

[0414] 化合物m6 :

メチル 5- [ビス [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] -8-エテニルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-カルボキシラート

[化284]



メチル 5- [ビス [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] -8-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-カルボキシラート (化合物m5、2.5 g、5.32 mmol)、カリウムビニルトリフルオロボラート (1.07 g、7.97 mmol)、テトラキストリフエニルホスフィンパラジウム (614 mg、0.532 mmol) 及び炭酸セシウム (5.20 g、16.0 mmol) の1,4-ジオキサン (40 mL) 及び水 (10 mL) 混合懸濁液を100℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (1.68 g、76%) を黄色固体として得た。

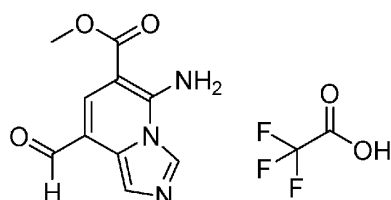
LCMS m/z : 418 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.89分 (分析条件G)

[0415] 化合物m8 :

メチル 5-アミノ-8-ホルミルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-カルボキシラートトリフルオロ酢酸塩

[化285]



化合物 c 6 及び化合物 a 6 の製造例と同様の条件で、メチル 5-〔ビス〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-8-エテニルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-カルボキシラート (化合物 m 6) より表題化合物を合成した。

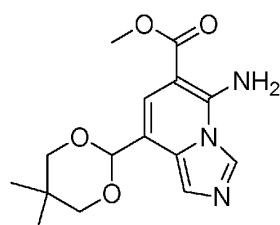
LCMS m/z : 220 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.48 分 (分析条件 G)

[0416] 化合物 m 9 :

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

[化286]



メチル 5-アミノ-8-ホルミルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-カルボキシラートトリフルオロ酢酸塩 (化合物 m 8、475 mg、1.43 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (54.2 mg、0.285 mmol) 及び 2, 2-ジメチル-1, 3-プロパンジオール (742 mg、7.13 mmol) のトルエン懸濁液 (30 mL) を 110℃ で終夜攪拌した。反応混合物に DIPEA (1 mL) を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (340 mg)

g、78%)を赤色固体として得た。

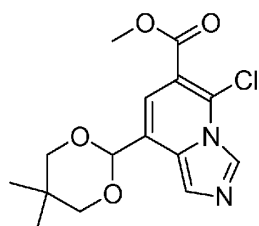
LCMS m/z : 306 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.66分(分析条件G)

[0417] 化合物m10:

メチル 5-クロロ-8-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート

[化287]



メチル 5-アミノ-8-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート(化合物m9、340mg、1.11mmol)のアセトニトリル懸濁液(15mL)を0℃に冷却し、塩化銅(I)(165mg、1.67mmol)及び塩化銅(II)(225mg、1.67mmol)を加えた。次いで、亜硝酸tert-ブチル(172mg、1.67mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(237mg、66%)を赤色固体として得た。

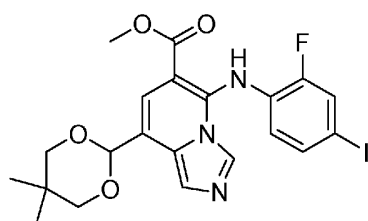
LCMS m/z : 325 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.77分(分析条件G)

[0418] 化合物m11:

メチル 8-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート

[化288]



メチル 5-クロロ-8-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート (化合物 m10、237 mg、0.730 mmol)、炭酸セシウム (713 mg、2.19 mmol) 及び 2-フルオロ-4-ヨードアニリン (346 mg、1.46 mmol) の DMA 懸濁液 (4 mL) を 50℃ で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (210 mg、55%) を黄色固体として得た。

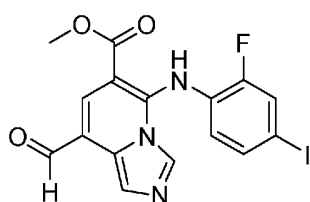
LCMS m/z : 526 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.02 分 (分析条件 G)

[0419] 化合物 m12 :

メチル 5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-8-ホルミルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート

[化289]



メチル 8-(5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート (化合物 m11、210 mg、0.400 mmol) の水 (2 mL) 及び TFA (2 mL) 混合懸濁液を室温で 1 時間攪拌した

。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液／0.1%ギ酸アセトニトリル溶液）で精製して、表題化合物（168mg、96%）を黄色固体として得た。

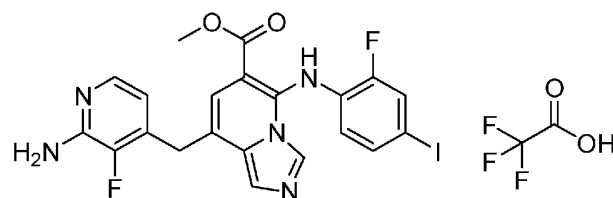
LCMS m/z : 440 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 0.84分（分析条件G）

[0420] 化合物m15：

メチル 8-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシラートトリフルオロ酢酸塩

[化290]



化合物a2、化合物a5及び化合物a6の製造例と同様の条件で、メチル5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-8-ホルミルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシラート（化合物m12）より表題化合物を合成した。但し、化合物a2の製造例で用いたEtOHの代わりにMeOHを用いた。

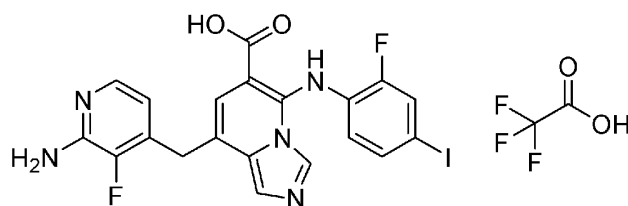
LCMS m/z : 536 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 0.54分（分析条件F）

[0421] 化合物m16：

8-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩

[化291]



メチル 8-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシラートトリフルオロ酢酸塩(化合物m15、60mg、0.092mmol)及び水酸化リチウム-水和物(78mg、1.85mmol)のTHF(3mL)及び水(2mL)混合懸濁液を50℃で終夜攪拌した。反応混合物を、ギ酸を加えて酸性にした後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(0.1%TFA水溶液/0.1%TFAアセトニトリル溶液)で精製して、表題化合物(42mg、72%)を黄色固体として得た。

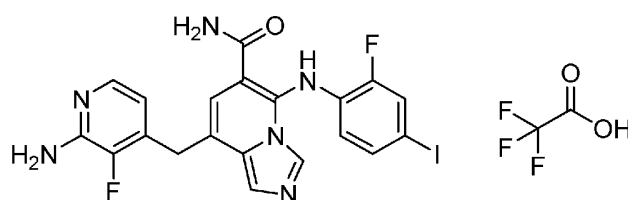
LCMS m/z: 522 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.45分(分析条件F)

[0422] 化合物m17:

8-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

[化292]



8-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩(化合物m16、42mg、0.066

mmol) の DMF 溶液 (1.6 mL) を 0℃ に冷却し、HATU (390 mg、1.03 mmol)、塩化アンモニウム (67.2 mg、1.26 mmol) 及び DIPEA (0.253 mL、1.45 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1% TFA 水溶液 / 0.1% TFA アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (25 mg、60%) を黄色固体として得た。

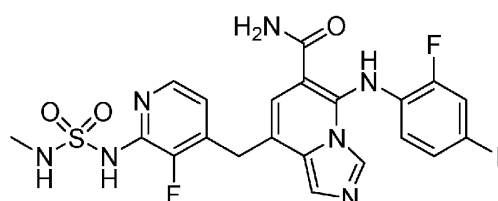
LCMS m/z : 521 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.41 分 (分析条件 F)

[0423] 化合物 M-1:

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

[化293]



化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、8-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (化合物 m17) より表題化合物を合成した。

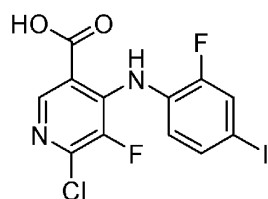
LCMS m/z : 614 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.18 分 (分析条件 B)

[0424] 化合物 n1:

6-クロロ-5-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ピリジン-3-カルボン酸

[化294]



2-フルオロ-4-ヨードアニリン（2.26 g、9.52 mmol）の無水THF溶液（8 mL）を-78℃に冷却し、2 M LDA THF／ヘプタン／エチルベンゼン溶液（7.14 mL、14.3 mmol）を加え、30分間攪拌した。次いで、4,6-ジクロロ-5-フルオロピリジン-3-カルボン酸（1.00 g、4.76 mmol）の無水THF溶液（8 mL）を加え、-78℃で30分間攪拌した。その後、反応混合物に水及び6 M 塩酸を加えてpHを1から2とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣から再結晶（DCM）を行って、表題化合物（850 mg、44%）を淡褐色固体として得た。

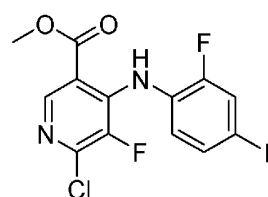
LCMS m/z : 411 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.85分（分析条件G）

[0425] 化合物 n 2 :

メチル 6-クロロ-5-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ピリジン-3-カルボキシラート

[化295]



化合物 a 1 の製造例と同様の条件で、6-クロロ-5-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ピリジン-3-カルボン酸（化合物 n 1）より表題化合物を合成した。

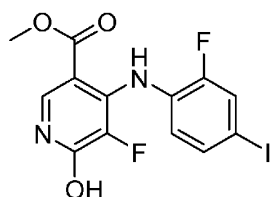
LCMS m/z : 425 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.04分(分析条件G)

[0426] 化合物 n 3 :

メチル 5-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-6-
ヒドロキシピリジン-3-カルボキシラート

[化296]



メチル 6-クロロ-5-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ピリジン-3-カルボキシラート(化合物 n 2、350mg、0.824mmol)のDMSO溶液(2.75mL)に炭酸カリウム(570mg、4.12mmol)及びN-ヒドロキシアセトアミド(186mg、2.47mmol)を加え、100℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、得られた固体を水及びDCMで洗浄して、表題化合物(281mg、84%)を淡褐色固体として得た。

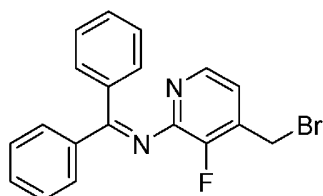
LCMS m/z : 407 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.72分(分析条件G)

[0427] 化合物 n 4 :

N-[4-(ブロモメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル]-1,1-
ジフェニルメタンイミン

[化297]



[2-(ベンズヒドリリデンアミノ)-3-フルオロピリジン-4-イル

] メタノール (2.30 g、7.51 mmol) の無水DCM溶液 (37.5 mL) にDIP EA (3.93 mL、22.5 mmol) 及びメタンスルホン酸無水物 (2.07 g、11.3 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。次いで、臭化リチウム (3.26 g、37.5 mmol) の無水THF溶液 (0.5 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (990 mg、34%) を黄色半固体として得た。

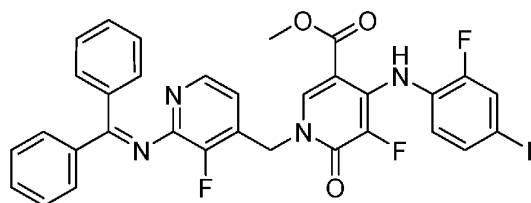
LCMS m/z : 369 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.94分 (分析条件G)

[0428] 化合物 n 5 :

メチル 1-[[2-(ベンズヒドリリデンアミノ)-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-5-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-6-オキソピリジン-3-カルボキシレート

[化298]



メチル 5-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-6-ヒドロキシピリジン-3-カルボキシレート (化合物 n 3、30 mg、0.074 mmol) の無水DMF溶液 (0.739 mL) に水素化リチウム (1.85 mg、0.222 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。次いで、N-[4-(ブロモメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル]-1,1-ジフェニルメタンイミン (化合物 n 4、82 mg、0.222 mmol) の無水THF溶液 (0.5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。その後、水素化リチウム (1 mg、0.126 mmol) と化合物 n 4 (25 mg、0.068 mmol) の無水THF溶液 (0.5 mL) とをさらに

加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、酢酸（21.1 μL）及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、表題化合物（19 mg、37%）を無色固体として得た。

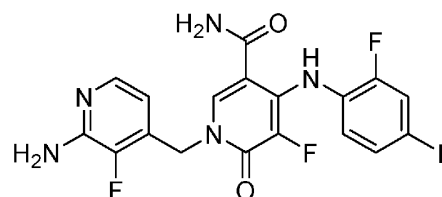
LCMS m/z : 695 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 1.05分（分析条件G）

[0429] 化合物 n 8 :

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

[化299]



化合物 a 6、化合物 a 7 及び化合物 K-10 の製造例と同様の条件で、メチル 1-[[2-(ベンズヒドリリデンアミノ)-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-5-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート（化合物 n 5）より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 6 の製造例と同様の条件で反応を行う最初の工程では 4 M 塩酸を添加した。

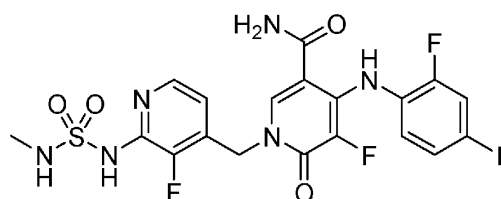
LCMS m/z : 516 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 0.52分（分析条件C）

[0430] 化合物 N-1 :

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

[化300]



化合物A-1の製造例と同様の条件で、1-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-5-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド(化合物n8)より表題化合物を合成した。

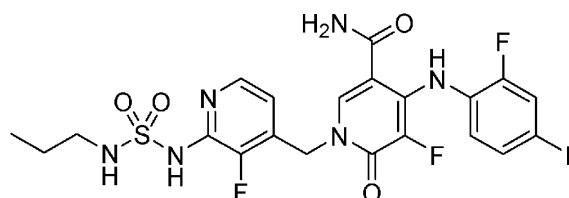
LCMS m/z : 609 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.94分(分析条件A)

[0431] 化合物N-2:

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

[化301]



化合物A-1の製造例と同様の条件で、1-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-5-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド(化合物n8)及び対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルより表題化合物を合成した。

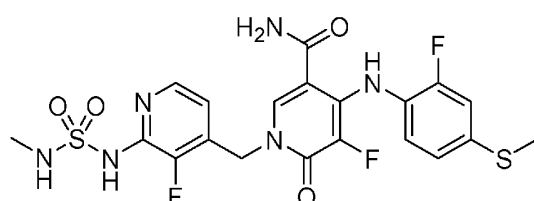
LCMS m/z : 637 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.04分(分析条件A)

[0432] 化合物N-3:

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

[化302]



化合物 a 16 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、1-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-5-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド (化合物 n 8) より表題化合物を合成した。

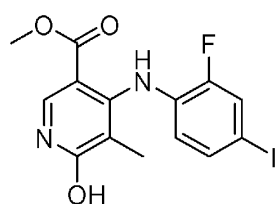
LCMS m/z : 529 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.88 分 (分析条件 A)

[0433] 化合物 p 3:

メチル 4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-6-ヒドロキシ-5-メチルピリジン-3-カルボキシラート

[化303]



化合物 c 5、化合物 a 1 及び化合物 n 3 の製造例と同様の条件で、4, 6-ジクロロ-5-メチルピリジン-3-カルボン酸より表題化合物を合成した。但し、化合物 c 5 の製造例で用いた 4-ヨード-2-メチルアニリンの代わりに 2-フルオロ-4-ヨードアニリンを用いた。

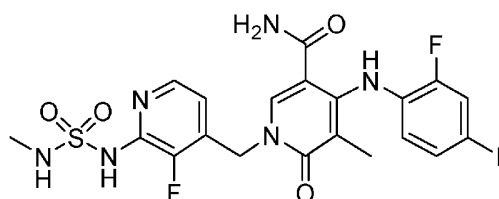
LCMS m/z : 403 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.76 分 (分析条件 G)

[0434] 化合物 P-1 :

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

[化304]



化合物 n 4、化合物 b 2、化合物 m 1 7、化合物 a 6 及び化合物 A-1 の製造例と同様の条件で、メチル 4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-6-ヒドロキシ-5-メチルピリジン-3-カルボキシラート (化合物 p 3) より表題化合物を合成した。但し、化合物 b 2 の製造例で用いた水酸化リチウム水和物の代わりに 2 M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 a 6 の製造例で用いたトリフルオロ酢酸の代わりに 4 M 塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液を用いた。

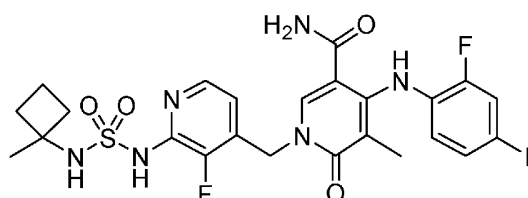
LCMS m/z : 605 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.66 分 (分析条件 C)

[0435] 化合物 P-3 :

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

[化305]



化合物 n 4、化合物 b 2、化合物 m 1 7、化合物 a 6 及び化合物 A-1 の

製造例と同様の条件で、メチル 4-（2-フルオロ-4-ヨードアニリノ）-6-ヒドロキシ-5-メチルピリジン-3-カルボキシラート（化合物 p 3）より表題化合物を合成した。但し、化合物 b 2 の製造例で用いた水酸化リチウム-水和物の代わりに 2 M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 a 6 の製造例で用いたトリフルオロ酢酸の代わりに 4 M 塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液を、化合物 A-1 の製造例で用いたメチルスルファミン酸 4-ニトロフェニルの代わりに対応するスルファミン酸 4-ニトロフェニルを用いた。

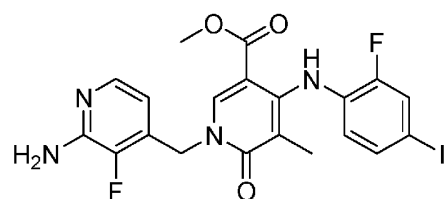
LCMS m/z : 659 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.76 分（分析条件 C）

[0436] 化合物 p 9 :

メチル 4-（2-フルオロ-4-ヨードアニリノ）-6-ヒドロキシ-5-メチルピリジン-3-カルボキシラート

[化306]



化合物 n 4 及び化合物 a 6 の製造例と同様の条件で、メチル 4-（2-フルオロ-4-ヨードアニリノ）-6-ヒドロキシ-5-メチルピリジン-3-カルボキシラート（化合物 p 3）より表題化合物を合成した。但し、化合物 n 4 の製造例で用いた N-〔4-（ブロモメチル）-3-フルオロピリジン-2-イル〕-1, 1-ジフェニルメタンイミンの代わりにジ t e r t -ブチル 2-〔4-（ブロモメチル）-3-フルオロピリジン-2-イル〕イミノプロパンジオエートを、化合物 a 6 の製造例で用いたトリフルオロ酢酸の代わりに 4 M 塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液を用いた。

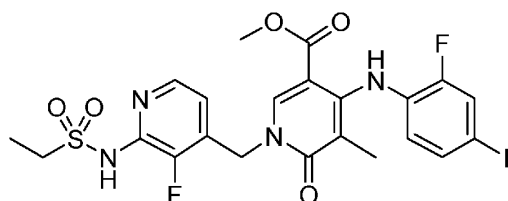
LCMS m/z : 527 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.72 分（分析条件 G）

[0437] 化合物 p 10 :

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

[化307]



化合物 A-25 の製造例と同様の条件で、メチル 4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-6-ヒドロキシ-5-メチルピリジン-3-カルボキシラート (化合物 p 9) 及びエチルスルホニルクロリドより表題化合物を合成した。但し、ピリジンの代わりに D I P E A を、無水 DMA の代わりに無水 D C M を用いた。

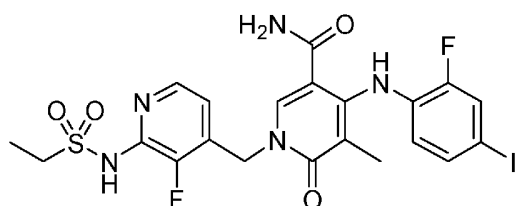
LCMS m/z : 619 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.87 分 (分析条件 G)

[0438] 化合物 P-2 :

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

[化308]



化合物 b 2 及び化合物 K-10 の製造例と同様の条件で、メチル 1-[[2-(エチルスルホニルアミノ)-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-メチル-6-オ

キソピリジン-3-カルボキシラート（化合物 p 1 0）より表題化合物を合成した。但し、化合物 b 2 の製造例で用いた水酸化リチウム-水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を用いた。

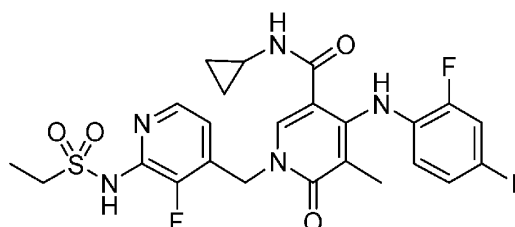
LCMS m/z : 604 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.67 分（分析条件 C）

[0439] 化合物 P-4 :

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

[化309]



化合物 b 2 及び化合物 K-10 の製造例と同様の条件で、メチル 1-[[2-(エチルスルホニルアミノ)-3-フルオロピリジン-4-イル]メチル]-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート（化合物 p 1 0）より表題化合物を合成した。但し、化合物 b 2 の製造例で用いた水酸化リチウム-水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 K-10 の製造例で用いた 7 M アンモニア MeOH 溶液の代わりに対応するアミンを用いた。

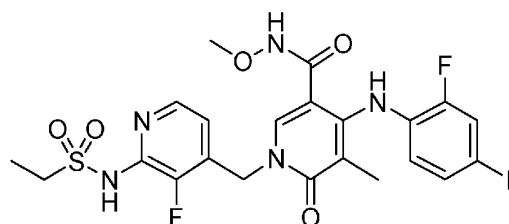
LCMS m/z : 644 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.74 分（分析条件 C）

[0440] 化合物 P-5 :

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

[化310]



化合物 b 2 及び化合物 K-10 の製造例と同様の条件で、メチル 1- [2- (エチルスルホニルアミノ) -3-フルオロピリジン-4-イル] メチル] -4- (2-フルオロ-4-ヨードアニリノ) -5-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート (化合物 p 10) より表題化合物を合成した。但し、化合物 b 2 の製造例で用いた水酸化リチウム-水和物の代わりに 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を、化合物 K-10 の製造例で用いた 7 M アンモニア MeOH 溶液の代わりに対応するアミンを用いた。

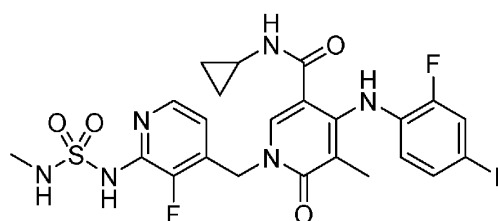
LCMS m/z : 634 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.67 分 (分析条件 C)

[0441] 化合物 P-6 :

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

[化311]



化合物 b 2、化合物 a 12 及び化合物 A-25 の製造例と同様の条件で、メチル 1- [(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル) メチル] -4- (2-フルオロ-4-ヨードアニリノ) -5-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート (化合物 p 9) より表題化合物を合成した。

但し、化合物 a 1 2 の製造例で用いた t e r t -ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

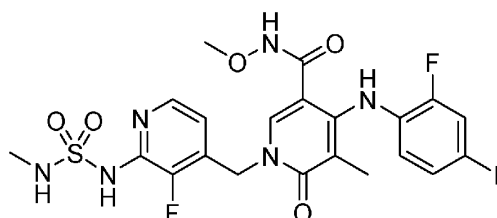
L C M S m/z : 645 [M+H]⁺

H P L C 保持時間 : 0.73 分 (分析条件 C)

[0442] 化合物 P-7 :

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

[化312]



化合物 b 2、化合物 a 1 2 及び化合物 A-25 の製造例と同様の条件で、メチル 1-[(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-4-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキシラート (化合物 p 9) より表題化合物を合成した。但し、化合物 a 1 2 の製造例で用いた t e r t -ブトキシアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いた。

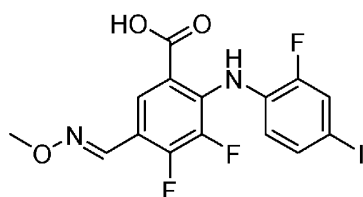
L C M S m/z : 635 [M+H]⁺

H P L C 保持時間 : 0.65 分 (分析条件 C)

[0443] 化合物 a a 0 1 :

3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[(E)-メトキシイミノメチル]安息香酸

[化313]

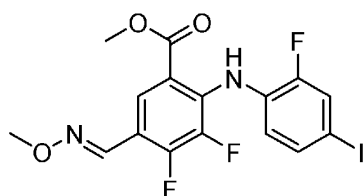


3, 4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)-5-ホルミル安息香酸(20.0g、47.5mmol)をトルエン(200mL)に懸濁させ、メチルヒドキシルアミン塩酸塩(4.73g、56.6mmol)及びトリエチルアミン(5.75g、56.8mmol)を加え、100℃で4時間攪拌した。反応混合物に水(200mL)を加え、1M塩酸でpH5に調整し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮して、表題化合物(20g、94%)を緑色固体として得た。

[0444] 化合物aa02:

メチル 3, 4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[(E)-メトキシイミノメチル]ベンゾエート

[化314]



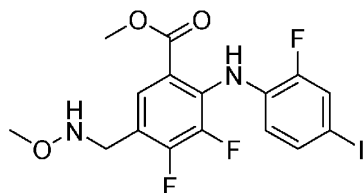
3, 4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[(E)-メトキシイミノメチル]安息香酸(化合物aa01、6.00g、13.3mmol)のTHF(100mL)及びMeOH(50mL)混合懸濁液を0℃に冷却し、2Mジアゾメチルトリメチルシランヘキサン溶液(10mL、20mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮して

、表題化合物（5.10g、82%）を灰白色固体として得た。

[0445] 化合物 a a 0 3 :

メチル 3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)
-5-[(メトキシアミノ)メチル]ベンゾエート

[化315]

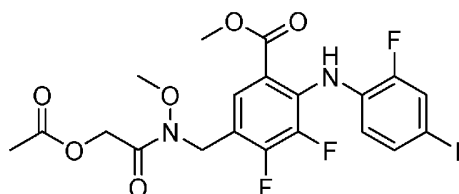


メチル 3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)
-5-[(E)-メトキシイミノメチル]ベンゾエート（化合物 a a 0 2
、5.00g、10.8mmol）のジクロロメタン（200mL）溶液を
0℃に冷却し、ジクロロ酢酸（11.0g、86.2mmol）及びボラン
-ピリジン錯体（7.93g、86.2mmol）を加え、室温で16時間
攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン
で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、有機層を無水硫酸ナト
リウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製して、
表題化合物（3.00g、60%）を白色固体として得た。

[0446] 化合物 a a 0 4 :

メチル 5-[[(2-アセチルオキシアセチル) -メトキシアミノ] メチ
ル] -3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ) ベ
ンゾエート

[化316]

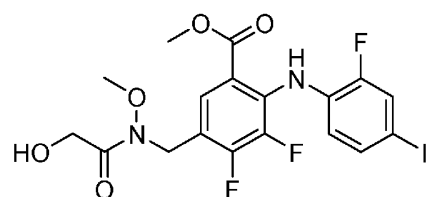


メチル 3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[(メトキシアミノ)メチル]ベンゾエート(化合物 a a 0 3、3.00 g、6.44 mmol)をジクロロメタン(100 mL)に溶解させ、トリエチルアミン(975 mg、9.65 mmol)を加えた。さらに10℃で2-クロロ-2-(ヒドロキシミノ)酢酸エチル(923 mg、6.76 mmol)を滴下し、同温度で20分間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、ろ液を減圧濃縮して、表題化合物(1.1 g、70%)を白色固体として得た。

[0447] 化合物 a a 0 5 :

メチル 3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[[(2-ヒドロキシアセチル) -メトキシアミノ] メチル] ベンゾエート

[化317]

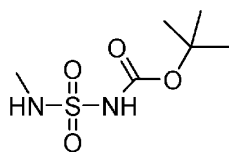


メチル 5-[[(2-アセチルオキシアセチル) -メトキシアミノ] メチル]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンゾエート(化合物 a a 0 4、2.20 g、3.89 mmol)をメタノール(100 mL)に溶解させ、炭酸カリウム(536 mg、3.88 mmol)を0℃に加え、同温度で20分間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮して、表題化合物(1.80 g、88%)を白色固体として得た。

[0448] 化合物 a a 0 6 :

t e r t -ブチル N-(メチルスルファモイル)カルバメート

[化318]

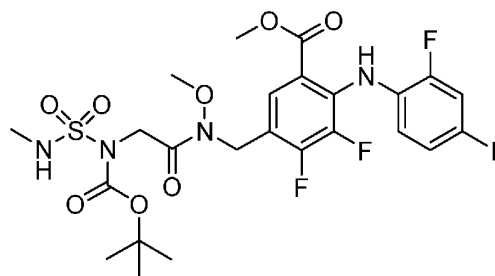


2-メチルプロパン-2-オール（4.3 g、58.1 mmol）をジクロロメタン（100 mL）に溶解させ、 -5°C でイソシアン酸クロロホルム（8.15 g、58.5 mmol）を加え、同温度で30分間攪拌した。さらに、トリエチルアミン（17.4 g、172 mmol）及び2 Mメチルアミンジクロロメタン溶液（30 mL）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を1 M塩酸及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、ろ液を減圧濃縮して、表題化合物（4.0 g、33%）を白色固体として得た。

[0449] 化合物 a a 0 7 :

メチル 3, 4-ジフルオロ-2-（2-フルオロ-4-ヨードアニリノ）
-5-[[メトキシ-〔2-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカル
ボニル-（メチルスルファモイル）アミノ〕アセチル〕アミノ〕メチル]
ベンゾエート

[化319]

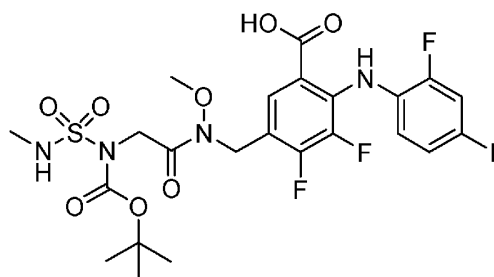


メチル 3, 4-ジフルオロ-2-（2-フルオロ-4-ヨードアニリノ）
 -5-[[（2-ヒドロキシアセチル）-メトキシアミノ〕メチル]ベン
 ゾエート（化合物 a a 0 5、1.80 g、3.43 mmol）を無水THF
 （50 mL）に溶解させ、トリフェニルホスフィン（1.35 g、5.15
 mmol）及びtert-ブチル N-（メチルスルファモイル）カルバマ

ート（化合物 a a 0 6、8 6 5 m g、4. 1 1 m m o l）を加えた。さらに 0℃でアゾジカルボン酸ジイソプロピル（1. 0 4 g、5. 1 5 m m o l）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル）で精製して、表題化合物（1. 5 0 g、6 1 %）を白色固体として得た。

[0450] 化合物 a a 0 8 :

3, 4-ジフルオロ-2-（2-フルオロ-4-ヨードアニリノ）-5-[[メトキシ-〔2-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル-（メチルスルファモイル）アミノ〕アセチル〕アミノ〕メチル]安息香酸
[化320]

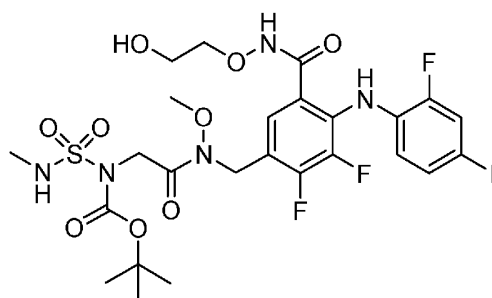


メチル 3, 4-ジフルオロ-2-（2-フルオロ-4-ヨードアニリノ）-5-[[メトキシ-〔2-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル-（メチルスルファモイル）アミノ〕アセチル〕アミノ〕メチル]ベンゾエート（化合物 a a 0 7、1. 5 0 g、2. 0 9 m m o l）の T H F（5 0 m L）溶液を 0℃に冷却し、1 M水酸化リチウム水溶液（2 0. 9 m L、2 0. 9 m m o l）を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に 1 M塩酸を加えて p H 4 に調整し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（0. 5 %トリフルオロ酢酸水溶液／0. 5 %トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液）で精製して、表題化合物（0. 8 0 g、5 4 %）を白色固体として得た。

[0451] 化合物 a a 0 9 :

t e r t - ブチル N - [2 - [[2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (2 - フルオ
ロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシカルバモイル)
フェニル] メチル - メトキシアミノ] - 2 - オキソエチル] - N - (メチル
スルファモイル) カルバメート

[化321]



3, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリノ) - 5 -
[[メトキシ - [2 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニ
ル - (メチルスルファモイル) アミノ] アセチル] アミノ] メチル] 安息香
酸 (化合物 a a 0 8 、 8 0 m g 、 0 . 1 1 4 m m o l) の無水DMF溶液 (
0 . 6 m L) に E D C ・ H C l (3 3 m g) 、 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - ヒド
ロキシ - 4 - オキソ - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアジン (2 8 m g) 、 2 - ア
ミノオキシエタノール (2 5 μ L) 及び D I P E A (0 . 1 0 m L) を加え
、室温で3時間攪拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (0
、 1 % ギ酸水溶液 / 0 . 1 % ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化
合物 (4 9 m g 、 5 6 %) を無色液体として得た。

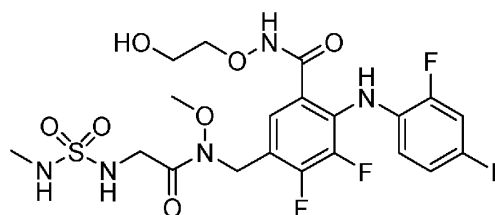
L C M S m / z : 7 6 2 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 0 . 8 9 分 (分析条件 C)

[0452] 化合物 A A - 1 :

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

[化322]



tert-ブチル N- [2- [[2, 3-ジフルオロ-4- (2-フルオロ-4-ヨードアニリノ) -5- (2-ヒドロキシエトキシカルバモイル) フェニル] メチルーメトキシアミノ] -2-オキソエチル] -N- (メチルスルファモイル) カルバメート (化合物 a a 09、84.9 mg、1.11 mmol) を4 M塩化水素1, 4-ジオキサン溶液 (1.7 mL) に溶解させ、室温で攪拌した。反応混合物を濃縮した後、逆相カラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液) で精製して、表題化合物 (49 mg、66%) を白色固体として得た。

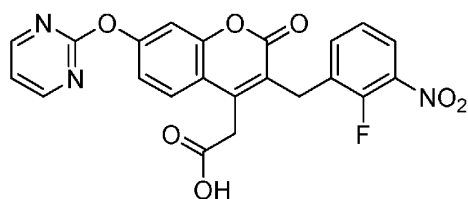
LCMS m/z : 662 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 1.00分 (分析条件A)

[0453] 化合物 a a 19 :

2- [3- [(2-フルオロ-3-ニトロフェニル) メチル] -2-オキソ-7-ピリミジン-2-イルオキシクロメン-4-イル] 酢酸

[化323]



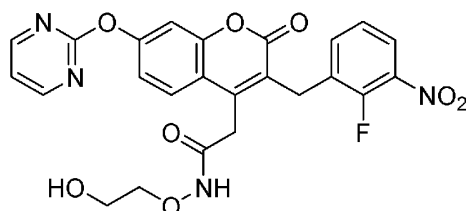
3- [(2-フルオロ-3-ニトロフェニル) メチル] -4-メチルー7-ピリミジン-2-イルオキシクロメン-2-オン (2.50 g、5.84 mmol) の無水THF (80 mL) 溶液に窒素雰囲気下、-78℃で1 Mリチウムビス (トリメチルシリル) アミドのTHF溶液 (61.4 mL) を加え、0℃で3時間攪拌した。二酸化炭素を反応容器内に加え、反応混合物

を二酸化炭素雰囲気下、 -20°C ～ 0°C でさらに60分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）で精製して、表題化合物（2.0 g、74%）を黄色固体として得た。

[0454] 化合物 a a 2 0 :

2-〔3-〔(2-フルオロ-3-ニトロフェニル)メチル]-2-オキソ-7-ピリミジン-2-イルオキシクロメン-4-イル〕-N-(2-ヒドロキシエトキシ)アセトアミド

[化324]



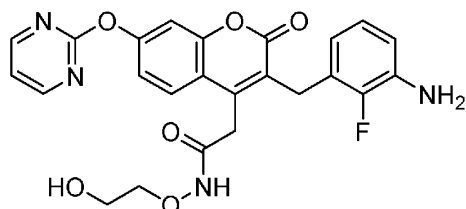
2-〔3-〔(2-フルオロ-3-ニトロフェニル)メチル]-2-オキソ-7-ピリミジン-2-イルオキシクロメン-4-イル〕酢酸（化合物 a a 1 9、100 mg、0.21 mmol）をジクロロメタン（10 mL）及び無水DMF（1 mL）に溶解させ、HATU（91.2 mg、0.24 mmol）及びDIEA（56.8 mg、0.44 mmol）を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物に2-アミノオキシエタノールのジクロロメタン溶液を加え、さらに2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）で精製して、表題化合物（70 mg、59%）を黄色固体として得た。

[0455] 化合物 a a 2 1 :

2-〔3-〔(3-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソ-7-ピリミジン-2-イルオキシクロメン-4-イル〕-N-(2-ヒド

ロキシエトキシ) アセトアミド

[化325]

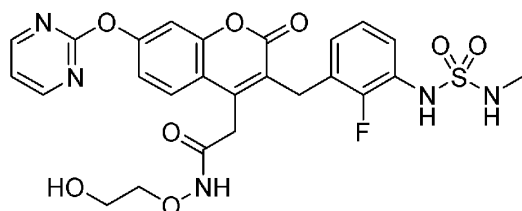


2- [3- [(2-フルオロ-3-ニトロフェニル) メチル] -2-オキソ-7-ピリミジン-2-イルオキシクロメン-4-イル] -N- (2-ヒドロキシエトキシ) アセトアミド (化合物 a a 20、20 mg、0.04 mmol) を2, 2, 2-トリフルオロエタノール (5 mL) に溶解させ、パラジウム/炭素 (5 mg) を加え、水素雰囲気下、16時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、表題化合物を固体として得た。

[0456] 化合物 A A - 2 :

2- [3- [[2-フルオロ-3- (メチルスルファモイルアミノ) フェニル] メチル] -2-オキソ-7-ピリミジン-2-イルオキシクロメン-4-イル] -N- (2-ヒドロキシエトキシ) アセトアミド

[化326]



2- [3- [(3-アミノ-2-フルオロフェニル) メチル] -2-オキソ-7-ピリミジン-2-イルオキシクロメン-4-イル] -N- (2-ヒドロキシエトキシ) アセトアミド (化合物 a a 12、95 mg、0.20 mmol) を無水DMF (10 mL) に溶解させ、ピリジン (32 mg、0.40 mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (2.4 mg、0.02 mmol) を加えた。さらにメチルスルファモイルクロリド (52 mg、0.32 mmol) の無水DMF (5 mL) 溶液を-40℃で10分かけて加え

、0℃で4時間攪拌した。反応混合物に1 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤をろ去後、減圧濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製して、表題化合物（10 mg、9%）を白色固体として得た。

LCMS m/z : 574 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.06分（分析条件A）

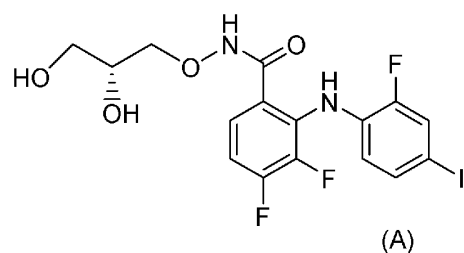
[0457] [試験例]

以下の試験例において、上記製造例に記載の化合物は上記製造例で用いた化合物番号で表す。また、ref-1は、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, vol. 18, no. 24, p. 6501-6504の化合物34、すなわち下記式（A）で表される化合物を表す。また、ref-2は、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, vol. 23, no. 8, p. 2384-2390の化合物27、すなわち下記式（B）で表される化合物を表す。また、ref-3及びref-4は、それぞれ、ChemMedChem. 2015, vol. 10, no. 12, p. 2004-2013の化合物9及び化合物10、すなわち下記式（C）及び（D）で表される化合物を表す。また、ref-5は、ACS Medchem. Lett. 2014, vol. 5, no. 4, p. 309-314の化合物1、すなわち下記式（E）で表される化合物を表す。

[0458] ref-1 :

N-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド(PD0325901)

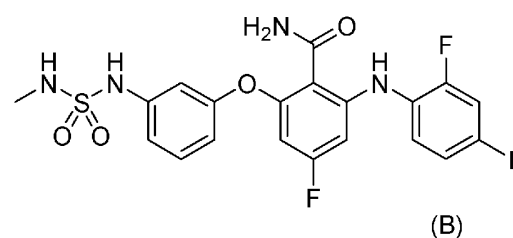
[化327]



[0459] ref-2 :

4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-6-[3-(メチルスルファモイルアミノ)フェノキシ]ベンズアミド

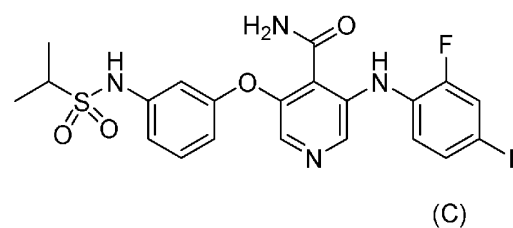
[化328]



[0460] ref-3 :

3-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-5-[3-(プロパン-2-イルスルホニルアミノ)フェノキシ]ピリジン-4-カルボキサミド

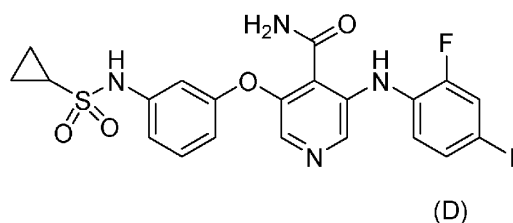
[化329]



[0461] ref-4 :

3-[3-(シクロプロピルスルホニルアミノ)フェノキシ]-5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ピリジン-4-カルボキサミド

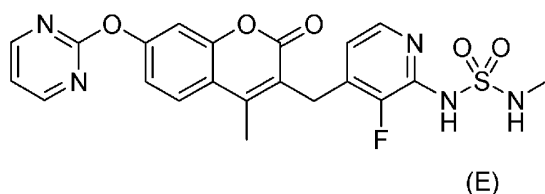
[化330]



[0462] ref-5 :

3-[[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]-4-メチル-7-ピリミジン-2-イルオキシクロメン-2-オン (CH₅126766)

[化331]



[0463] (試験例1)

RAF1とMEK1との相互作用に対する影響

図4～11に記載の化合物がRAF1とMEK1との相互作用にどのような影響を与えるかを、Biacore 8K (GE Healthcare) を用いて以下のように調べた。

[0464] GSTタグが融合されたRAF1 (Carna Biosciences) を、Anti-GST Antibody (GE Healthcare) を用いてSensor Chip CM5 (GE Healthcare) の表面に固定化した。その後、センサーチップの表面にランニングバッファー (ブランク)、40 nM MEK1 溶液、又は40 nM MEK1と3 μM被験化合物との混合溶液を120秒間流し、次いでランニングバッファーを流した。MEK1としては、MEK1 Recombinant Human protein, Inactive (Thermo Fisher Scientific) を用いた。ランニングバッファーとしては、1 mM

DTT (Wako)、10mM $MgCl_2$ (Wako)、500 μM ATP (Wako)、0.01% Tween20 (Junsei-Kagaku) 及び1% DMSO (Sigma-Aldrich) が添加されたPBS (Sigma-Aldrich) を用い、サンプル溶液の調製にもランニングバッファーを用いた。測定は15℃で行った。RAF1及びMEK1のいずれについても、使用前にLambda Protein Phosphatase (New England Biolabs) による脱リン酸化処理を施し、MEK1についてはサイズ排除クロマトグラフィーによる精製を行った。

[0465] 得られたセンサーグラム（固定化RAF1に結合しているMEK1の量の経時的推移を示すグラフ）にBiacore Insight Evaluation Softwareでダブルリファレンス (double-referencing) を行い、さらに、TIBCO Spotfireを用いてRAF1の固定化量によるセンサーグラムの正規化を行った。正規化されたセンサーグラムを図4～11に示す。各センサーグラムの上には、実験ID、Biacore内チャンネル番号、及び化合物番号が順に記されている（但し、“no compound”は被験化合物が存在しないことを表す）。各センサーグラムにおいて、横軸（X軸）はサンプル溶液の添加開始後の時間（秒）を表し、縦軸（Y軸）は正規化されたMEK1の結合量を表す。

[0466] （試験例2）

MEK及びERKのリン酸化に対する影響

図12に記載の化合物 (ref-5及び化合物A-1) が細胞内におけるMEK及びERKのリン酸化にどのような影響を与えるかを以下のようにウェスタンブロット法により調べた。

[0467] A549細胞を1ウェル当たり40000細胞となるように12ウェルプレートに播種し、37℃の5%炭酸ガスインキュベーター中、10%牛胎児血清（シグマ社製）が添加されたダルベッコ改変イーグル培地を用いて培

養した。翌日、培地中に被験化合物（ $0.3 \mu\text{M}$ ref-5 又は $0.05 \mu\text{M}$ 化合物 A-1）又は DMSO を添加し、30 分間又は 2 時間培養後、細胞をセルスクレーパーで回収し、可溶化した。抽出したタンパク質を SDS-PAGE により分離し、PVDF メンブレンに転写した。ブロッキング後、PVDF メンブレンを Phospho-MEK1/2 (Ser217/221) 抗体、MEK1/2 抗体、Phospho-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) 抗体、又は ERK1/2 抗体（いずれもセルシグナリングテクノロジー社製）で処理した。一次抗体を洗浄後、HRP 標識二次抗体（セルシグナリングテクノロジー社製）で処理し、洗浄後、Chemiluminescence Super（ナカライ社製）を用いた化学発光法によりシグナルを検出した。図 12 は、ウェスタンブロットティングの結果を示す電気泳動像である。図 12 において、「p-MEK」及び「p-ERK」はそれぞれリン酸化された MEK 及びリン酸化された ERK を表す。

[0468] （試験例 3）

MEK1 阻害活性

下記表 2 に記載の化合物の MEK1 阻害活性を以下のように蛍光偏光法により評価した。

[0469] 被験化合物、CRAF（サーモフィッシャー社製）、MEK1（サーモフィッシャー社製）及び ERK2（カルナバイオサイエンス社製）を ATP を含む緩衝液中で混合し、 30°C で 60 分間反応させた。次いで、FAM 標識 Erktide（モレキュラーデバイス社製）を添加し、 30°C で 45 分間反応させた。さらに、IMAP（登録商標）Progressive Binding Reagent（モレキュラーデバイス社製）を添加し、室温で 15 分間反応させた。反応後、蛍光プレートリーダーで蛍光偏光を測定し、被験化合物を含まない対照群に対する阻害率に基づいて 50% 阻害濃度（ IC_{50} ）を算出した。結果を表 2 に示す。

[0470] （試験例 4）

BRAF 阻害活性

下記表 2 に記載の化合物の B R A F 阻害活性を以下のように時間分解蛍光－蛍光共鳴エネルギー転移法により評価した。

- [0471] 被験化合物、B R A F（ユーロフィン社製）及び M E K 1（サーモフィッシュャー社製）を A T P を含む緩衝液中で混合し、30℃で90分間反応させた。次いで、L A N C E（登録商標）E u - P h o s p h o - M E K 1 / 2（S e r 2 1 7 / 2 2 1）抗体（パーキンエルマー社製）を添加し、室温で60分間反応させた。反応後、蛍光プレートリーダーで蛍光共鳴エネルギー移動を測定し、被験化合物を含まない対照群に対する阻害率に基づいて50%阻害濃度（I C₅₀）を算出した。結果を表 2 に示す。

- [0472]（試験例 5）

細胞増殖阻害活性

下記表 2 に記載の化合物の細胞増殖阻害活性を、以下のように生存細胞の A T P 量を測定することによって評価した。

- [0473] 被験化合物を D M S O で系列希釈後、C a²⁺、M g²⁺ 不含リン酸緩衝生理食塩水で 25 倍希釈し、これを 96 ウェルプレートに 1 ウェル当たり 5 μL 分注した。ヒト肺がん細胞株 A 5 4 9、C a l u - 6 又は N C I - H 2 1 2 2（いずれも A T C C から入手）の細胞懸濁液を、10%牛胎児血清（シグマ社製）を添加した下記培地を用いて下記細胞数となるように調製した。この細胞懸濁液を被験化合物が添加されたプレートに 1 ウェル当たり 95 μL 分注し、37℃の5%炭酸ガスインキュベーターで培養した。4 日後、80 μL の C e l l T i t e r - G l o（登録商標）（プロメガ社製）を各ウェルに添加し、蛍光プレートリーダーで生物発光を測定した。被験化合物を含まない対照群に対する阻害率に基づいて50%阻害濃度（I C₅₀）を算出した。結果を表 2 に示す。

A 5 4 9 : ダルベッコ改変イーグル培地（シグマ社製）； 2000 細胞 / 95 μL

C a l u - 6 : イーグル最小必須培地（シグマ社製）； 4000 細胞 / 95 μL

NCI-H2122: RPMI-1640培地(シグマ社製); 2
000細胞/95 μ L

[0474] (試験例6)

ヒト肝ミクロソーム代謝安定性

下記表2に記載の化合物について、ヒト肝ミクロソーム中での代謝安定性試験をBiomek 3000(Beckman Coulter)を用いて以下のように行った。

[0475] 1mg/mL ヒト肝ミクロソーム(XENOTECH)/0.1Mリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)を96ウェルプレートに1ウェル当たり400 μ L分注した。次いで、200 μ M被験化合物のDMSO溶液(4 μ L)を加え、37℃に到達するまでインキュベーションした。この反応溶液(200 μ L)に、2mM NADPH(ORIENTAL YEAST)/0.1Mリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)を37℃でインキュベーションした溶液(200 μ L)を添加した。添加0分、5分、15分又は30分後に反応溶液(50 μ L)をアセトニトリル(100 μ L)に添加し、代謝反応を停止させた。代謝反応を停止させた各反応溶液に内部標準として1 μ Mワルファリン水溶液(50 μ L)を添加した。反応溶液をろ過し、LC/MS/MS(LC:SHIMADZU製NEXERA;MS:ABSciex製4000Qtrap;カラム:Ascentis Express C18 HPLCカラム(5cm×2.1mm、2.7 μ m);イオン化法:エレクトロスプレーイオン化法)により分析を行った。得られた被験化合物/内部標準のピーク面積比から0分時の被験化合物量に対する残存率を算出した。一次消失過程の速度式を用いてインキュベーション時間及び残存率から消失速度定数(k_e)を算出し、下記式を用いて肝固有クリアランス(CL_{int})を算出した。結果を表2に示す。

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

[0476]

[表2-1]

表 2

化合物 番号	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μL/分/mg)
A-1	17	1	26	64	5	1
A-2	5	3	1	2	0.1	25
A-3	31	5	25	28	13	10
A-4	17	2	5	7	1	21
A-5	10	5	5	12	1	36
A-6	12	10	17	19	3	20
A-7	18	5	2	18	1	28
A-8	3	4	0.4	2	0.1	33
A-9	4	4	2	7	0.4	56
A-10	5	7	0.1	ND	0.2	89
A-11	7	9	1	ND	1	128
A-12	13	6	6	18	5	121
A-13	1	3	1	3	0.3	31
A-14	2	3	11	27	1	39
A-15	8	4	2	5	1	57
A-16	8	3	14	ND	3	47
A-17	6	4	53	ND	15	6
A-18	8	4	5	7	2	53
A-19	30	3	6	ND	5	35
A-20	23	2	7	ND	6	14
A-21	5	4	31	ND	14	4
A-22	6	2	31	ND	10	47
A-23	35	5	5	ND	1	<1
A-24	129	3	11	51	4	48
A-25	5	2	0.5	2	0.2	7
A-26	5	9	7	ND	2	13
A-27	32	7	24	ND	10	4
A-28	13	9	5	ND	2	11
A-29	14	11	28	ND	6	18
A-30	9	8	3	8	1	10

[表2-2]

表 2 (続き)

化合物 番号	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μL/分/mg)
A-31	49	6	20	31	7	9
A-32	25	6	7	ND	5	19
A-33	10	2	27	68	8	6
A-34	81	3	27	79	12	17
A-35	66	28	21	34	4	15
A-36	74	5	26	61	17	18
A-37	50	7	21	26	7	10
A-38	16	3	66	122	15	17
A-39	41	14	30	79	7	ND
A-40	19	2	4	12	2	2
A-41	29	7	12	8	2	5
A-42	18	6	9	68	7	6
A-43	41	10	2	ND	13	37
A-44	2	19	ND	ND	1	ND
A-45	2	6	5	ND	1	ND
A-46	811	30	ND	367	31	23
A-47	39	21	ND	104	17	38
B-1	2	5	6	11	2	15
B-2	4	3	1	7	1	53
B-3	82	4	2	14	1	22
B-4	19	5	2	6	1	28
B-5	93	6	7	29	5	22
B-6	97	15	2	16	1	20
B-8	47	7	95	233	14	24
B-9	2	4	10	ND	7	11
B-10	22	11	72	33	8	3
B-11	19	3	18	43	16	26
B-12	61	8	14	30	8	39
B-13	13	10	26	34	14	66
B-14	104	13	ND	74	11	4

[表2-3]

表 2 (続き)

化合物 番号	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μ L/分/mg)
B-15	8	4	ND	60	6	13
B-16	4	12	ND	9	1	10
C-1	72	4	7	16	4	10
C-2	104	2	16	ND	7	17
C-3	12	3	1	ND	0.4	9
C-4	224	23	7	ND	43	40
C-5	56	3	22	ND	4	29
C-6	268	9	6	31	4	74
D-1	96	1	9	ND	5	25
D-2	242	3	9	ND	5	103
D-3	130	1	26	ND	12	68
D-4	196	3	16	67	5	9
D-5	169	7	10	71	5	28
D-6	55	8	8	24	2	34
D-7	282	4	3	9	2	11
D-8	161	21	66	112	8	20
D-9	252	24	ND	28	3	53
D-10	261	34	ND	307	28	107
D-11	6	3	ND	2	0.3	24
D-12	15	14	ND	6	0.4	18
D-13	29	18	ND	6	1	88
D-14	1596	7	ND	117	10	15
D-15	1242	17	ND	118	11	91
D-16	48	6	ND	17	1	51
E-1	40	12	2	6	0.4	17
E-2	86	22	6	19	2	42
E-3	33	5	4	7	2	149
E-4	131	11	6	26	5	168
E-5	19	8	5	17	3	78
E-6	34	17	8	28	6	105

[表2-4]

表 2 (続き)

化合物 番号	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μL/分/mg)
E-7	334	6	1	8	0.4	5
E-8	137	2	3	ND	2	1
E-9	95	11	7	57	6	13
E-10	84	23	4	27	3	51
E-11	454	5	6	73	6	11
E-12	260	17	3	8	2	160
E-13	290	1	30	84	6	25
E-14	343	17	13	71	7	22
E-15	287	4	20	152	7	21
E-16	352	12	33	87	7	<1
E-17	199	6	31	110	7	24
E-18	366	5	7	122	8	29
E-19	332	34	9	87	9	115
E-20	467	13	37	103	11	18
E-21	189	24	30	109	14	13
E-22	302	4	6	87	3	18
E-23	61	6	31	47	4	98
E-24	189	20	26	63	5	10
E-25	284	11	ND	28	7	8
E-26	13	6	ND	5	0.6	13
F-1	246	5	7	ND	3	10
F-2	383	5	8	66	8	15
F-3	380	5	8	118	24	28
G-1	222	12	21	65	6	32
G-2	6	3	2	13	0.4	31
G-3	15	5	7	47	2	29
G-4	53	4	28	259	12	26
G-5	751	78	ND	374	57	86
G-6	32	15	ND	23	2	57
G-7	2468	46	ND	443	75	21

[表2-5]

表 2 (続き)

化合物 番号	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μL/分/mg)
G-8	53	7	ND	232	25	26
G-9	230	13	ND	444	67	22
H-1	7	2	9	21	5	39
H-2	49	2	31	ND	16	77
H-3	2	4	5	ND	1	149
H-4	8	12	9	6	1	11
H-5	115	2	6	ND	4	26
I-1	25	3	5	15	3	19
I-2	47	3	25	103	11	12
I-3	55	2	32	120	21	16
I-4	275	4	444	ND	83	25
J-1	58	4	38	29	8	11
J-2	495	11	351	ND	130	16
J-3	308	11	854	972	123	23
J-4	877	14	>2000	>2000	1061	67
J-5	117	8	7	29	4	20
J-6	86	7	14	27	7	45
J-7	627	12	101	380	29	30
J-8	15	2	24	77	5	3
J-9	64	3	167	232	17	23
J-10	42	10	8	13	2	28
J-11	48	17	13	27	6	47
J-12	2287	ND	226	471	180	19
J-13	29	4	196	281	80	39
J-14	22	3	121	123	37	34
J-15	56	12	ND	284	46	225
K-1	55	3	3	14	4	97
K-2	73	4	6	27	6	234
K-3	84	5	9	31	10	247
K-4	106	11	6	25	5	129

[表2-6]

表 2 (続き)

化合物 番号	MEK1 IC ₅₀ (nM)	BRAF IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	Calu-6 IC ₅₀ (nM)	NCI-H2122 IC ₅₀ (nM)	CLint (μL/分/mg)
K-5	139	9	25	110	23	245
K-6	227	15	25	83	21	499
K-7	31	14	9	27	7	357
K-8	209	14	68	122	29	103
K-9	23	8	17	34	8	185
K-10	128	8	25	81	16	69
K-11	278	15	93	230	85	437
K-12	10	14	7	27	6	546
K-13	115	9	18	53	13	321
L-1	6	2	21	41	17	10
M-1	5	4	27	28	13	59
N-1	1	2	20	ND	28	8
N-2	1	1	193	ND	60	11
N-3	4	5	475	ND	311	19
P-1	2	ND	ND	22	6	15
P-2	8	ND	ND	337	109	3
P-3	3	10	ND	223	96	37
P-4	34	16	ND	45	24	1
P-5	11	11	ND	447	31	2
P-6	13	9	ND	8	4	4
P-7	7	7	ND	72	7	12
ref-1	7	17	7	91	7	20
ref-2	364	12	8	35	3	12
ref-3	5	12	2	10	1	11
ref-4	11	9	2	18	2	32
ref-5	292	11	113	418	27	<1

ND: 未測定

[0477] (試験例 7)

i n v i v o 抗腫瘍効果

K R A S 変異を有するがん細胞に対する化合物 A - 1 の効果を担がんマウスを用いて以下のように評価した。

[0478] K R A S 変異を有するヒト肺がん細胞株 C a l u - 6 を、細胞懸濁液を 2

6 G注射針でヌードマウス (C A n N. C g - F o x n 1 n u / C r l C r l j、雌、5 週齢、チャールス・リバー社) の腹側部に皮下注入することによってマウスに移植した。腫瘍体積がおおよそ 200 mm^3 に達した移植後 17 日の時点で被験化合物の投与量によってマウスを 5 群 (各群 8 匹) に分け、被験化合物の投与を開始した。4 群 (A-1 投与群) のマウスには、毎回、 $10\% \text{ DMSO} / 10\% \text{ Cremophor EL} / 15\% \text{ PEG400} / 15\% \text{ HP CD}$ を溶媒 (vehicle) として用いて、 0.0625 mg/kg 、 0.25 mg/kg 、 1 mg/kg 又は 4 mg/kg の化合物 A-1 を経口投与した。残りの 1 群 (溶媒対照群) のマウスには上記溶媒のみを経口投与した。被験化合物又は溶媒の投与は 1 日 1 回、10 日間行った。

[0479] 移植後 20 日、24 日及び 27 日の時点で腫瘍体積を測定した。腫瘍体積は、ノギスを用いて腫瘍の長径及び短径を測定した後、下記の計算式に従って算出した。結果を図 13 に示す。図 13 は、腫瘍体積 (平均 $\pm$ 標準偏差) の経時的変化を示すグラフである。横軸 (X 軸) は移植後の日数を表し、縦軸 (Y 軸) は腫瘍体積を表す。

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = 1 / 2 \times \text{長径 (mm)} \times \text{短径 (mm)} \times \text{短径 (mm)}$$

[0480] (試験例 8)

アリアルアミド誘導体の溶出性に対する分散剤の影響

下記表 3 に記載の組成物 (サンプル 1 ~ 9) について、日本薬局方溶出試験液第 1 液による処理後の組成物中の化合物 A-1 ナトリウム塩の F a S S I F への溶出性を以下のようにして調べた。表 3 には、各組成物を構成する成分とその量 (mg) が示されている。

[表3-1]

表 3

	サンプル 1	サンプル 2	サンプル 3	サンプル 4	サンプル 5
化合物 A-1 ナトリウム塩	5	5	5	5	5
乳糖水和物	45	—	—	—	—
メチルセルロース	—	50	—	—	—
ポリビニルアルコール	—	—	50	—	—
ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	—	50	—
コポリビドン	—	—	—	—	50
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	—	—	—	—	—
メタクリル酸コポリマー	—	—	—	—	—
ポリビニルピロリドン	—	—	—	—	—
ヒプロメロース酢酸エステル コハク酸エステル	—	—	—	—	—
合計	50	55	55	55	55

[表3-2]

表 3 (続き)

	サンプル 6	サンプル 7	サンプル 8	サンプル 9
化合物 A-1 ナトリウム塩	5	5	5	5
乳糖水和物	—	—	—	—
メチルセルロース	—	—	—	—
ポリビニルアルコール	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	—	—
コポリビドン	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	50	—	—	—
メタクリル酸コポリマー	—	50	—	—
ポリビニルピロリドン	—	—	50	—
ヒプロメロース酢酸エステル コハク酸エステル	—	—	—	50
合計	55	55	55	55

[0481] 表 3 に記載の成分を乳鉢で混合し、混合物を日本薬局方溶出試験液第 1 液 25 mL に加えて、1 時間攪拌した。次いで、2 倍濃度の F a S S I F 25 mL を加えて、攪拌を続けた。F a S S I F の添加から所定時間経過後、高速液体クロマトグラフィー (H P L C) を用いて溶液中の化合物 A - 1 の濃度を測定した。H P L C は後掲の表 2 9 に記載の分析条件 H を用いて行った

。

[0482] 結果を図 1 4 及び 1 5 に示す。図 1 4 及び 1 5 のグラフにおいて、横軸（X 軸）は F a S S I F 添加後の時間（分）を表し、縦軸（Y 軸）は溶液中の化合物 A - 1 の濃度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を表す。

[0483] 図 1 4 及び 1 5 から明らかなように、サンプル 2 ～ 9 はサンプル 1 と比較して化合物 A - 1 ナトリウム塩の F a S S I F への溶出性が顕著に高かった。

。

[0484] （試験例 9）

アリールアミド誘導体の溶出性に対する分散剤の影響

下記表 4 に記載の組成物（サンプル 1 0 ～ 1 5）について、日本薬局方溶出試験液第 1 液による処理後の組成物中の化合物 A - 1 ナトリウム塩の F a S S I F への溶出性を試験例 8 と同様にして調べた。表 4 には、各組成物を構成する成分とその量（m g）が示されている。

[表 4-1]

表 4

	サンプル 10	サンプル 11	サンプル 12	サンプル 13
化合物 A-1 ナトリウム塩	5	5	5	5
メチルセルロース	5	25	—	—
ポリビニルアルコール	—	—	5	25
ヒドロキシプロピル メチルセルロース	—	—	—	—
合計	10	30	10	30

[表 4-2]

表 4（続き）

	サンプル 14	サンプル 15
化合物 A-1 ナトリウム塩	5	5
メチルセルロース	—	—
ポリビニルアルコール	—	—
ヒドロキシプロピル メチルセルロース	5	25
合計	10	30

[0485] 結果を図 1 6 ～ 1 8 に示す。図 1 6 ～ 1 8 のグラフにおいて、横軸（X 軸

)はF a S S I F添加後の時間(分)を表し、縦軸(Y軸)は溶液中の化合物A-1の濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)を表す。

[0486] 図16～18から明らかなように、サンプル10～15はいずれも化合物A-1ナトリウム塩のF a S S I Fへの溶出性に関して高いパフォーマンスを示した。

[0487] (試験例10)

アリールアミド誘導体の溶出性に対する分散剤の影響

下記表5に記載の組成物(サンプル16～19)について、日本薬局方溶出試験液第1液による処理後の組成物中の化合物A-1ナトリウム塩のF a S S I Fへの溶出性を試験例8と同様にして調べた。表5には、各組成物を構成する成分とその量(mg)が示されている。

[表5]

表 5

	サンプル 16	サンプル 17	サンプル 18	サンプル 19
化合物 A-1 ナトリウム塩	5	5	5	5
ポリビニルアルコール	25	25	—	—
メチルセルロース	—	—	25	25
メグルミン	—	5	—	5
マンニトール	69.5	64.5	69.5	64.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5
合計	100	100	100	100

[0488] 結果を図19及び20に示す。図19及び20のグラフにおいて、横軸(X軸)はF a S S I F添加後の時間(分)を表し、縦軸(Y軸)は溶液中の化合物A-1の濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)を表す。

[0489] 図19及び20から明らかなように、サンプル16～19はいずれも化合物A-1ナトリウム塩のF a S S I Fへの溶出性に関して高いパフォーマンスを示した。

[0490] (試験例11)

アリールアミド誘導体の溶出性に対する分散剤の影響

下記表6に記載の組成物(サンプル20～23)について、日本薬局方溶

出試験液第 1 液による処理後の組成物中の化合物 A-1 ナトリウム塩の F a S S I F への溶出性を試験例 8 と同様にして調べた。表 6 には、各組成物を構成する成分とその量 (m g) が示されている。

[表6]

表 6

	サンプル 20	サンプル 21	サンプル 22	サンプル 23
化合物 A-1 ナトリウム塩	5	5	5	5
メチルセルロース	1	3	5	10
メグルミン	5	5	5	5
マンニトール	88	86	84	79
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1
合計	100	100	100	100

[0491] 結果を図 2 1 及び 2 2 に示す。図 2 1 及び 2 2 のグラフにおいて、横軸 (X 軸) は F a S S I F 添加後の時間 (分) を表し、縦軸 (Y 軸) は溶液中の化合物 A-1 の濃度 (μ g / m L) を表す。

[0492] 図 2 1 及び 2 2 から明らかなように、サンプル 2 0 ~ 2 3 はいずれも化合物 A-1 ナトリウム塩の F a S S I F への溶出性に関して高いパフォーマンスを示した。

[0493] (試験例 1 2)

アリアルアミド誘導体の安定性に対する塩基性化合物の影響

下記表 7 に記載の組成物 (サンプル 2 4 ~ 3 2) について、組成物中の化合物 A-1 ナトリウム塩の安定性を以下のようにして調べた。表 7 には、各組成物を構成する成分とその量 (m g) が示されている。

[表7-1]

表 7

	サンプル 24	サンプル 25	サンプル 26	サンプル 27	サンプル 28
化合物 A-1 ナトリウム塩	20	20	20	20	20
マンニトール	970	930	880	930	930
メグルミン	10	50	100	—	—
アルギニン	—	—	—	50	—
ヒスチジン	—	—	—	—	50
酸化マグネシウム	—	—	—	—	—
ケイ酸カルシウム	—	—	—	—	—
ステアリン酸マグネシウム	—	—	—	—	—
ヒドロキシプロピル メチルセルロース	300	300	300	300	300

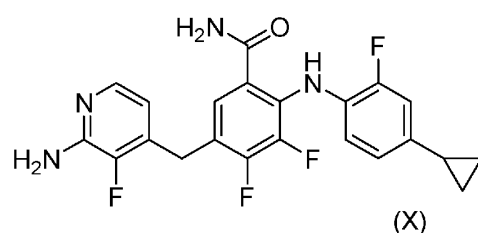
[表7-2]

表 7 (続き)

	サンプル 29	サンプル 30	サンプル 31	サンプル 32
化合物 A-1 ナトリウム塩	20	20	20	20
マンニトール	930	930	930	980
メグルミン	—	—	—	—
アルギニン	—	—	—	—
ヒスチジン	—	—	—	—
酸化マグネシウム	50	—	—	—
ケイ酸カルシウム	—	50	—	—
ステアリン酸マグネシウム	—	—	50	—
ヒドロキシプロピル メチルセルロース	300	300	300	300

[0494] 表 7 に記載の成分を乳鉢で混合し、混合物を 80℃、密栓状態で 2 週間保管した。保管開始時と保管終了時の混合物について、化合物 A-1 ナトリウム塩、下記式 (X) で表される化合物 A-1 の加水分解体、及び化合物 A-1 に由来するその他の分解物の含有量を次のように分析した。各混合物をジメチルホルムアミド／アセトニトリル混液 (6 : 1) に溶解させ、これをフィルターろ過し、後掲の表 29 に記載の分析条件 I を用いてろ液について高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析を行った。

[化332]



[0495] 結果を下記表 8 に示す。表 8 は、化合物 A-1、上記式 (X) で表されるその加水分解体、及び化合物 A-1 に由来するその他の分解物のピーク面積の合計を 100 とした場合の各成分のピーク面積の比を示す。

[表8-1]

表 8

	サンプル 24		サンプル 25		サンプル 26		サンプル 27		サンプル 28	
	開始時	終了時	開始時	終了時	開始時	終了時	開始時	終了時	開始時	終了時
化合物 A-1	98.52	96.63	98.75	97.14	98.81	97.41	98.8	97.26	98.66	93.83
化合物 A-1 の加水分解体 (式(X)の化合物)	0.1	2.67	0.1	2.26	0.09	2.06	0.11	2.2	0.11	5.46
その他の分解物	1.38	0.7	1.15	0.6	1.1	0.53	1.09	0.54	1.23	0.71

[表8-2]

表 8 (続き)

	サンプル 29		サンプル 30		サンプル 31		サンプル 32	
	開始時	終了時	開始時	終了時	開始時	終了時	開始時	終了時
化合物 A-1	98.57	95.63	98.53	95.23	98.5	93.8	98.53	92.3
化合物 A-1 の加水分解体 (式(X)の化合物)	0.11	3.6	0.12	3.98	0.11	4.97	0.11	6.57
その他の分解物	1.32	0.77	1.35	0.79	1.39	1.23	1.36	1.13

[0496] 表 8 から明らかなように、サンプル 24～31 ではサンプル 32 と比較して化合物 A-1 ナトリウム塩の分解が抑制された。

[0497] (試験例 13)

アリールアミド誘導体の安定性に対する塩基性化合物の影響

下記表 9 に記載の組成物 (サンプル 33 及び 34) について、組成物中の化合物 A-1 ナトリウム塩の安定性を以下のようにして調べた。表 9 には、各組成物を構成する成分とその量 (mg) が示されている。

[表9]

表 9

	サンプル 33	サンプル 34
化合物 A-1 ナトリウム塩	2	2
マンニトール	198	198
メグルミン	–	30
合計	200	230

[0498] 表 9 に記載の成分を乳鉢で混合し、混合物を 80℃、密栓状態で 2 週間保管した。保管開始時と保管終了時の混合物について、化合物 A-1 ナトリウム塩の含有量を次のように分析した。各混合物をジメチルホルムアミド／アセトニトリル混液（6：1）に溶解させ、これをフィルターろ過し、後掲の表 29 に記載の分析条件 I を用いてろ液について高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析を行った。

[0499] 結果を下記表 10 に示す。表 10 は、化合物 A-1、上記式（X）で表されるその加水分解体、及び化合物 A-1 に由来するその他の分解物のピーク面積の合計を 100 とした場合の化合物 A-1 のピーク面積の比を示す。

[表10]

表 10

	保管開始時	保管終了時
サンプル 33	98.4	70.3
サンプル 34	97.7	89.7

[0500] 表 10 から明らかなように、サンプル 34 ではサンプル 33 と比較して化合物 A-1 ナトリウム塩の分解が顕著に抑制された。

[0501] （試験例 14）

アリアルアミド誘導体の安定性に対する塩基性化合物の影響

下記表 11 に記載の組成物（サンプル 35 及び 36）について、組成物中の化合物 A-1 ナトリウム塩の安定性を以下のようにして調べた。表 11 には、各組成物を構成する成分とその量（mg）が示されている。

[表11]

表 11

	サンプル 35	サンプル 36
化合物 A-1 ナトリウム塩	0.25	0.25
メチルセルロース	1.25	1.25
メグルミン	—	5
マンニトール	98	93
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5
合計	100	100

[0502] 表 11 に記載の成分を乳鉢で混合し、混合物を 40℃、密栓状態で 3 か月間保管した。保管開始時と保管終了時の混合物について、化合物 A-1 ナトリウム塩の含有量を次のように分析した。各混合物をジメチルホルムアミド／アセトニトリル混液（6：1）に溶解させ、これをフィルターろ過し、後掲の表 29 に記載の分析条件 I を用いてろ液について高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析を行った。

[0503] 結果を下記表 12 に示す。表 12 は、化合物 A-1、上記式 (X) で表されるその加水分解体、及び化合物 A-1 に由来するその他の分解物のピーク面積の合計を 100 とした場合の化合物 A-1 のピーク面積の比を示す。

[表12]

表 12

	保管開始時	保管終了時
サンプル 35	95.7	90.5
サンプル 36	96.5	95.0

[0504] 表 12 から明らかなように、サンプル 36 ではサンプル 35 と比較して化合物 A-1 ナトリウム塩の分解が顕著に抑制された。

[0505] (試験例 15)

カプセル剤

(1) カプセル剤の製造

下記表 13 に記載の処方に従ってカプセル剤（サンプル 37～39）を次のように製造した。化合物 A-1 ナトリウム塩及び D-マンニトールを混合し、これを篩過した後、残りの成分（メチルセルロース、メグルミン、及び

ステアリン酸マグネシウム)を加えて混合した。得られた混合物をカプセルに充填してカプセル剤を得た。表 13 には、1 カプセル当たりの組成物及びその成分の量 (mg) が示されている。

[表13]

表 13

	サンプル 37	サンプル 38	サンプル 39
化合物 A-1 ナトリウム塩	0.10	0.83	2.08
D-マンニトール	93.90	93.17	91.92
メチルセルロース	5.00	5.00	5.00
メグルミン	5.00	5.00	5.00
ステアリン酸マグネシウム	1.00	1.00	1.00
合計	105.00	105.00	105.00

[0506] (2) カプセル剤の試験

(2-1) 密栓状態での保管

カプセル剤をシリカゲル付きのボトルに入れ、密栓状態下、下記 (a)、(b) 又は (c) の条件で 6 か月間保管した。

(a) 5℃

(b) 30℃、75%RH

(c) 40℃、75%RH

[0507] 保管開始時と保管終了時のカプセル剤について、化合物 A-1 の分解物の含有量を次のように分析した。各カプセル剤をジメチルホルムアミド/アセトニトリル混液 (6:1) に溶解させ、これをフィルターろ過し、後掲の表 29 に記載の分析条件 I を用いてろ液について高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析を行った。

[0508] 結果を下記表 14 に示す。表 14 は、化合物 A-1 及びその分解物のピーク面積の合計を 100 とした場合の分解物のピーク面積の比を示す。

[表14]

表 14

	保管開始時	保管終了時		
		5°C	30°C, 75%RH	40°C, 75%RH
サンプル 37	0.3	0.2	0.2	0.6
サンプル 38	0.3	0.3	0.3	0.4
サンプル 39	0.3	0.3	0.3	0.3

[0509] 保管開始時と保管終了時のカプセル剤について、化合物 A-1 ナトリウム塩の溶出性を次のように調べた。下記条件でパドル法を用いて溶出試験を行い、試験開始 15 分、30 分又は 60 分後に採取した溶出液について、後掲の表 29 に記載の分析条件 J を用いて高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析を行った。

試験液： 0.1% Tween 80 含有 McIlvaine 緩衝液（pH 7.5）

試験液量： 900 mL

温度： 37°C

回転数： 50 rpm

[0510] 結果を下記表 15～17 に示す。表 15～17 は、化合物 A-1 ナトリウム塩の溶出率（%）（平均±標準偏差）を示す。

サンプル 37：

[表15]

表 15

		15 分	30 分	60 分
保管開始時		100 ± 1.6	102 ± 2.0	102 ± 1.7
保管 終了時	5°C	96 ± 7.6	101 ± 3.1	100 ± 2.6
	30°C, 75%RH	99 ± 1.9	99 ± 1.7	99 ± 1.9
	40°C, 75%RH	98 ± 1.5	100 ± 1.1	99 ± 1.2

サンプル 38：

[表16]

表 16

		15 分	30 分	60 分
保管開始時		93 ± 5.4	101 ± 0.8	101 ± 0.7
保管 終了時	5°C	99 ± 1.2	101 ± 1.2	100 ± 1.2
	30°C, 75%RH	98 ± 4.7	100 ± 1.5	100 ± 1.5
	40°C, 75%RH	99 ± 2.2	100 ± 1.7	100 ± 1.8

サンプル 39 :

[表17]

表 17

		15 分	30 分	60 分
保管開始時		90 ± 4.8	95 ± 2.9	96 ± 2.9
保管 終了時	5°C	91 ± 3.3	96 ± 3.4	97 ± 3.5
	30°C, 75%RH	91 ± 4.9	97 ± 4.4	97 ± 4.3
	40°C, 75%RH	89 ± 8.7	95 ± 4.8	96 ± 4.5

[0511] 以上の結果（表 14～17）から明らかなように、いずれのカプセル剤においても保管による品質への大きな影響は見られなかった。

[0512] （2－2）開放状態での保管

カプセル剤をシリカゲル付きのボトルに入れ、開放状態下、40°C、75%RHで4週間保管した。

[0513] 保管開始時と保管終了時のカプセル剤について、化合物A－1の分解物の含有量を上記（2－1）と同様にして分析した。結果を下記表18に示す。表18は、化合物A－1及びその分解物のピーク面積の合計を100とした場合の分解物のピーク面積の比を示す。

[表18]

表 18

	保管開始時	保管終了時
サンプル 37	0.2	3.8
サンプル 38	0.3	1.3
サンプル 39	0.3	0.7

[0514] 保管開始時と保管終了時のカプセル剤について、化合物A－1ナトリウム

塩の溶出性を上記（２－１）と同様にして調べた。結果を下記表１９に示す。表１９は、化合物Ａ－１ナトリウム塩の溶出率（％）（平均±標準偏差）を示す。

[表19]

表 19

		15 分	30 分	60 分
サンプル 37	保管開始時	100 ± 1.6	102 ± 2.0	102 ± 1.7
	保管終了時	88 ± 4.6	94 ± 1.6	95 ± 1.3
サンプル 38	保管開始時	93 ± 5.4	101 ± 0.8	101 ± 0.7
	保管終了時	92 ± 7.8	99 ± 2.3	99 ± 1.6
サンプル 39	保管開始時	90 ± 4.8	95 ± 2.9	96 ± 2.9
	保管終了時	91 ± 5.2	96 ± 2.5	97 ± 2.3

[0515] 以上の結果（表１８及び１９）から明らかなように、サンプル３７において保管中に生成された分解物の量がサンプル３８又は３９に比べて多かったものの、いずれのカプセル剤においても保管による品質への大きな影響は見られなかった。

[0516] （試験例１６）

カプセル剤

（１）カプセル剤の製造

下記表２０に記載の処方に従ってカプセル剤（サンプル４０～４２）を次のように製造した。化合物Ａ－１ナトリウム塩及びＤ－マンニトールを混合し、これを篩過した後、残りの成分（メチルセルロース、メグルミン、及びステアリン酸マグネシウム）を加えて混合した。得られた混合物をカプセルに充填してカプセル剤を得た。表２０には、１カプセル当たりの組成物及びその成分の量（ｍｇ）が示されている。

[表20]

表 20

	サンプル 40	サンプル 41	サンプル 42
化合物 A-1 ナトリウム塩	0.10	0.83	2.08
D-マンニトール	93.90	93.17	91.92
メチルセルロース	5.00	5.00	5.00
メグルミン	5.00	5.00	5.00
ステアリン酸マグネシウム	1.00	1.00	1.00
合計	105.00	105.00	105.00

[0517] (2) カプセル剤の試験

カプセル剤をシリカゲル付きのボトルに入れ、密栓状態下、30℃、75%RHで6か月間保管した。

[0518] 保管開始時と保管終了時のカプセル剤について、化合物A-1の分解物の含有量を試験例15と同様にして分析した。結果を下記表21に示す。表21は、化合物A-1及びその分解物のピーク面積の合計を100とした場合の分解物のピーク面積の比を示す。

[表21]

表 21

	保管開始時	保管終了時
サンプル 40	0.4	0.5
サンプル 41	0.4	0.6
サンプル 42	0.4	0.6

[0519] 保管開始時と保管終了時のカプセル剤について、化合物A-1ナトリウム塩の溶出性を試験例15と同様にして調べた。結果を下記表22に示す。表22は、化合物A-1ナトリウム塩の溶出率(%) (平均±標準偏差)を示す。

[表22]

表 22

		15 分	30 分	60 分
サンプル 40	保管開始時	99 ± 1.7	100 ± 1.7	99 ± 1.6
	保管終了時	88 ± 22.8	99 ± 2.7	99 ± 2.3
サンプル 41	保管開始時	99 ± 2.7	101 ± 2.1	101 ± 2.1
	保管終了時	98 ± 1.8	100 ± 1.3	100 ± 1.4
サンプル 42	保管開始時	99 ± 1.8	100 ± 1.4	100 ± 1.5
	保管終了時	92 ± 3.1	97 ± 2.1	97 ± 2.0

[0520] 以上の結果（表 2 1 及び 2 2）から明らかなように、いずれのカプセル剤においても保管による品質への大きな影響は見られなかった。

[0521] （試験例 1 7）

錠剤

前掲の表 1 3 に記載のサンプル 3 9 の処方に従って錠剤を次のように製造した。化合物 A－1 ナトリウム塩及び D－マンニトールを混合し、これを篩過した後、残りの成分（メチルセルロース、メグルミン、及びステアリン酸マグネシウム）を加えて混合した。得られた混合物を圧縮シミュレータを用いて打圧 7. 5 k N 又は 5. 5 k N で打錠して錠剤を得た。

[0522] 打錠時の錠剤の排出圧を測定した。また、錠剤の硬度を硬度計で測定し、これを引張強度に換算した。結果を下記表 2 3 に示す。

[表23]

表 23

打圧 (kN)	7.5	5.5
排出圧 (MPa)	15.43	10.56
引張強度 (MPa)	4.77	3.62

[0523] 排出圧は 5 M P a 以下、引張強度は 2 M P a 以上であることが製造適性の点で好ましいとされている（I n t J P h a r m. 2 0 1 6 ; 5 1 0 (1) : 1 9 5－2 0 2 参照）。そのような観点からは、上記のいずれの錠剤も、引張強度は良好であるが、排出圧は高いと言える。

[0524] （試験例 1 8）

錠剤

(1) 錠剤の製造

下記表 2 4 に記載の処方に従って錠剤（サンプル 4 3 及び 4 4）を次のように製造した。表 2 4 には、1 錠当たりの組成物及びその成分の量（mg）が示されている。

[表24]

表 24

	サンプル 43	サンプル 44
化合物 A-1 ナトリウム塩	2.0	2.0
D-マンニトール	92.0	92.0
メチルセルロース	5.0	5.0
メグルミン	5.0	5.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0	0.5
ステアリン酸マグネシウム （打錠工程用の滑沢剤）	—	1.0

[0525] サンプル 4 3 :

化合物 A-1 ナトリウム塩及び D-マンニトールを混合し、これを篩過した後、メチルセルロース、メグルミン、及びステアリン酸マグネシウムとともに乳鉢に入れて混合した。得られた混合物について乾式造粒を行い、整粒後、圧縮シミュレータを用いて打圧 7.5 kN で打錠して錠剤を得た。

サンプル 4 4 :

化合物 A-1 ナトリウム塩及び D-マンニトールを混合し、これを篩過した後、メチルセルロース、メグルミン、及びステアリン酸マグネシウム（打錠工程用の滑沢剤として使用される分を除く。）とともに乳鉢に入れて混合した。得られた混合物について乾式造粒を行い、整粒後、ステアリン酸マグネシウム（打錠工程用の滑沢剤として使用される分）を加え、圧縮シミュレータを用いて打圧 5.5 kN で打錠して錠剤を得た。

[0526] 打錠時の錠剤の排出圧を測定した。また、錠剤の硬度を硬度計で測定し、これを引張強度に換算した。結果を下記表 2 5 に示す。

[表25]

表 25

	サンプル 43	サンプル 44
排出圧 (MPa)	10.31	3.56
引張強度 (MPa)	4.35	3.00

[0527] 表 2 5 から明らかなように、いずれの錠剤も、試験例 1 7 の錠剤に比べて排出圧が顕著に低減した。また、引張強度は試験例 1 7 の錠剤と同様に良好であった。特にサンプル 4 4 の錠剤は、排出圧及び引張強度がいずれも良好であり、製造適性が優れている。

[0528] (2) 錠剤の試験

(2-1) 溶出試験

錠剤 (サンプル 4 3 及び 4 4) 中の化合物 A-1 ナトリウム塩の溶出性を試験例 1 5 と同様にして調べた。結果を下記表 2 6 に示す。表 2 6 は、化合物 A-1 ナトリウム塩の溶出率 (%) (平均±標準偏差) を示す。

[表26]

表 26

	15 分	30 分	60 分
サンプル 43	99.5 ± 0.35	100.2 ± 0.12	100.0 ± 0.10
サンプル 44	99.9 ± 0.0	100.1 ± 0.1	100.0 ± 0.1

[0529] 表 2 6 から明らかなように、いずれの錠剤についても化合物 A-1 ナトリウム塩の溶出性は良好であった。

[0530] (2-2) 純度試験

サンプル 4 4 の錠剤を 4 0℃、密栓状態で 1 か月間保管した。保管開始時と保管終了時の錠剤について、化合物 A-1 の分解物の含有量を試験例 1 5 と同様にして分析した。化合物 A-1 及びその分解物のピーク面積の合計を 1 0 0 とした場合の分解物のピーク面積の比は下記の通りであった。

保管開始時： 0. 5 5

保管終了時： 0. 4 7

[0531] 上記結果から明らかなように、保管による純度の低下は見られなかった。

[0532] (試験例 19)

錠剤

下記表 27 に記載の処方に従って錠剤（サンプル 45 及び 46）を次のように製造した。表 27 には、1 錠当たりの組成物及びその成分の量（mg）が示されている。

[表27]

表 27

	サンプル 45	サンプル 46
化合物 A-1 ナトリウム塩	0.2	0.2
D-マンニトール	93.8	93.8
メチルセルロース	5.0	5.0
メグルミン	5.0	5.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5
ステアリン酸マグネシウム （打錠工程用の滑沢剤）	1.0	—
フマル酸ステアリルナトリウム （打錠工程用の滑沢剤）	—	1.0

[0533] サンプル 45：

化合物 A-1 ナトリウム塩及び D-マンニトールを混合し、これを篩過した後、メチルセルロース、メグルミン、及びステアリン酸マグネシウム（打錠工程用の滑沢剤として使用される分を除く。）とともに乳鉢に入れて混合した。得られた混合物について乾式造粒を行い、整粒後、ステアリン酸マグネシウム（打錠工程用の滑沢剤として使用される分）を加え、圧縮シミュレータを用いて打圧 5.5 kN で打錠して錠剤を得た。

サンプル 46：

化合物 A-1 ナトリウム塩及び D-マンニトールを混合し、これを篩過した後、メチルセルロース、メグルミン、及びステアリン酸マグネシウムとともに乳鉢に入れて混合した。得られた混合物について乾式造粒を行い、整粒後、フマル酸ステアリルナトリウム（打錠工程用の滑沢剤）を加え、圧縮シミュレータを用いて打圧 5.5 kN で打錠して錠剤を得た。

[0534] 打錠時の錠剤の排出圧を測定した。また、錠剤の硬度を硬度計で測定し、

これを引張強度に換算した。また、摩損度試験を行い、摩損度を測定した。
結果を下記表 2 8 に示す。

[表28]

表 28

	サンプル 45	サンプル 46
排出圧 (MPa)	4.26	4.33
引張強度 (MPa)	2.50	3.44
摩損度 (%)	0.12	0.13

[0535] 表 2 8 から明らかなように、いずれの錠剤も排出圧及び引張強度は良好であり、製造適性が優れている。また、摩損度は 1 以下が望ましいとされている（日本薬局方参照）ことから、摩損度試験の結果はいずれも極めて良好であったと言える。

[0536] (H P L C 分析条件)

上記試験例で用いられた H P L C 分析条件 H ~ J を下記表 2 9 に示す。下記表 2 9 において “T F A” はトリフルオロ酢酸を意味する。

[表29-1]

表 29

分析条件	装置	カラム	カラム温度	検出波長 (UV)
H	Acquity UPLC (Waters)	Acquity UPLC BEH Shield RP18 2.1 × 50 mm, 1.7 μm (Waters)	40°C	279 nm
I	Acquity UPLC (Waters)	ZORBAX ECLIPSE Plus C18 Rapid Resolution HD 2.1 × 50 mm, 1.8 μm (Agilent Technologies)	35°C	278 nm
J	Acquity UPLC (Waters)	ZORBAX ECLIPSE Plus C18 2.1 × 50 mm, 1.8 μm (Agilent Technologies)	40°C	278 nm

[表29-2]

表 29 (続き)

分析条件	移動相	グラジエント		流速 (mL/分)
		注入後の 時間(分)	A/B	
H	A) 0.05% TFA/ H ₂ O B) 0.05% TFA/ CH ₃ CN	0-0.95 0.95-1.40 1.40-1.41	95.0/5.0 → 2.0/98.0 2.0/98.0 2.0/98.0 → 95.0/5.0	1.0
I	A) 0.05% TFA/ H ₂ O B) 0.05% TFA/ CH ₃ CN	0-0.15 0.15-0.25 0.25-2.8 2.8-7.8 7.8-9.2 9.2-10.4 10.4-10.5 10.5-13.0	95.0/5.0 95.0/5.0 → 67.0/33.0 67.0/33.0 → 61.0/39.0 61.0/39.0 → 57.7/42.3 57.7/42.3 → 4.0/96.0 4.0/96.0 4.0/96.0 → 95.0/5.0 95.0/5.0	0.9
J	A) 0.05% TFA/ H ₂ O B) 0.05% TFA/ CH ₃ CN	0-2.7 2.7-2.8 2.8-3.5	56.0/44.0 → 52.8/47.2 52.8/47.2 → 56.0/44.0 56.0/44.0	0.9

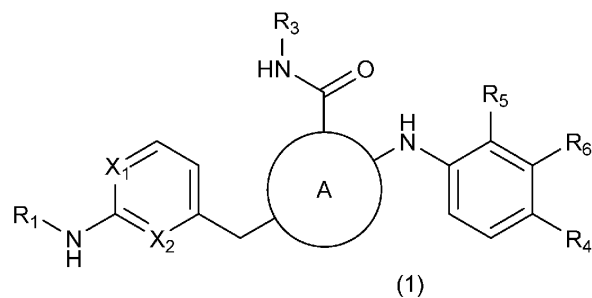
産業上の利用可能性

[0537] 本開示の組成物は、細胞増殖性疾患、特にがんの治療又は予防に利用することができる。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（１）で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物と、分散剤と、を含む組成物。

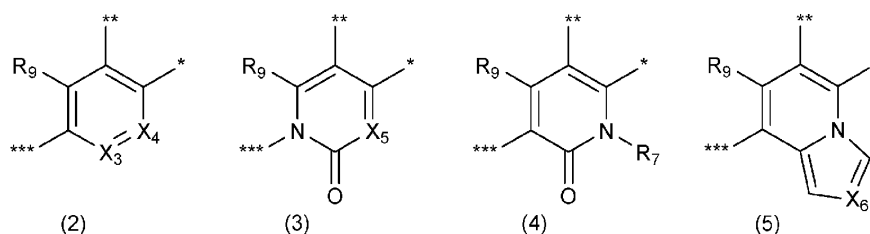
[化1]



[式中、

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

[化2]



X₁、X₂、X₃、X₄、X₅及びX₆は各々独立して－CR₂=又は－N=であり、

R₂は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6 アルキル基であり、

R₁は－S（＝O）₂－NH－R₈又は－S（＝O）₂－R₈であり、

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

当該C 3～6シクロアルキル基はC 1～6アルキル基又はC 1～6アルコキシ基で置換されていてもよい。)又は単環式若しくは二環式のC 3～6ヘテロシクロアルキル基であり、

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

R₅はハロゲン原子又はC 1～6アルキル基であり、

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

R₇は水素原子又はC 1～6アルキル基であり、

R₉は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6アルキル基である。]

[請求項2] 前記分散剤は、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、コポリビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、ポリビニルピロリドン、及びヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルからなる群より選ばれる少なくとも1種である、請求項1に記載の組成物。

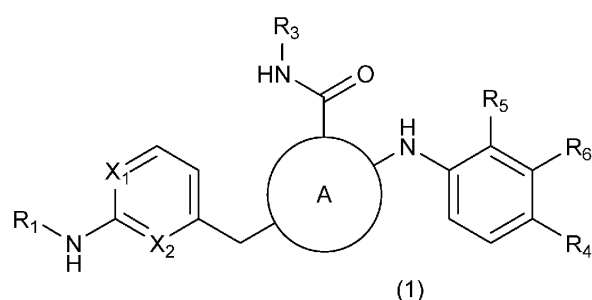
[請求項3] 前記分散剤はメチルセルロースである、請求項1又は2に記載の組成物。

[請求項4] 前記分散剤の含有量は、前記一般式(1)の化合物、前記塩又は前記溶媒和物1重量部に対して0.1～20重量部である、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項5] 塩基性化合物をさらに含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項6] 下記一般式(1)で表される化合物若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物と、塩基性化合物と、を含む組成物。

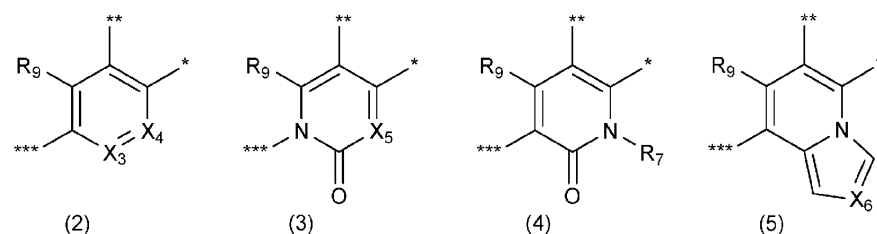
[化3]



[式中、

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

[化4]



X₁、X₂、X₃、X₄、X₅及びX₆は各々独立して—CR₂=又は—N=であり、

R₂は水素原子、ハロゲン原子又はC1～6アルキル基であり、

R₁は—S(=O)₂—NH—R₈又は—S(=O)₂—R₈であり、

R₈は、水素原子、C1～6アルキル基（当該C1～6アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C1～6アルコキシ基、C3～6シクロアルキル基又はC3～6ヘテロシクロアルキル基で置換されている

てもよい。)、単環式若しくは二環式のC 3～6シクロアルキル基(当該C 3～6シクロアルキル基はC 1～6アルキル基又はC 1～6アルコキシ基で置換されていてもよい。) 又は単環式若しくは二環式のC 3～6ヘテロシクロアルキル基であり、

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

R₅はハロゲン原子又はC 1～6アルキル基であり、

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

R₇は水素原子又はC 1～6アルキル基であり、

R₉は水素原子、ハロゲン原子又はC 1～6アルキル基である。]

[請求項7]

前記塩基性化合物は、メグルミン、アルギニン、ヒスチジン、酸化マグネシウム、ケイ酸カルシウム、及びステアリン酸マグネシウムからなる群より選ばれる少なくとも1種である、請求項5又は6に記載の組成物。

[請求項8]

前記塩基性化合物はメグルミンである、請求項5～7のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項9]

前記塩基性化合物の含有量は、前記一般式(1)の化合物、前記塩又は前記溶媒和物1重量部に対して0.2～40重量部である、請求項5～8のいずれか一項に記載の組成物。

- [請求項10] 環Aは一般式(2)又は(4)で表される基であり、
R₈は、水素原子、C1～6アルキル基(当該C1～6アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又はC1～6アルコキシ基で置換されていてもよい。)又は単環式のC3～6シクロアルキル基(当該C3～6シクロアルキル基はC1～6アルキル基で置換されていてもよい。)であり、
R₃は、水素原子、C1～6アルキル基、C3～6シクロアルキル基又はC1～6アルコキシ基(当該C1～6アルコキシ基はヒドロキシ基で置換されていてもよい。)であり、
R₆は水素原子、ハロゲン原子又はC1～6アルキル基であり、R₄はハロゲン原子又はシクロプロピル基であり、
R₇は水素原子又はメチル基である、
請求項1～9のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項11] 前記一般式(1)の化合物は2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル]ベンズアミドである、請求項1～10のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項12] 薬学上許容され得る賦形剤を含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項13] カプセル剤又は錠剤の形態の、請求項1～12のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項14] 請求項1～13のいずれか一項に記載の組成物を製造する方法であって、
前記一般式(1)の化合物、前記塩又は前記溶媒和物と、前記分散剤及び／又は前記塩基性化合物と、を含む混合物を提供する工程を含む方法。
- [請求項15] 2-(4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ)-3,4-ジフルオロ-5-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミ

ノ) ピリジン-4-イル] メチル] ベンズアミド若しくはその薬学上許容され得る塩又は前記化合物若しくは塩の薬学上許容され得る溶媒和物を、下記式 (X) で表される化合物とともに含む組成物であって、

前記式 (X) の化合物の含有量は、前記 2- (4-シクロプロピル-2-フルオロアニリノ) -3, 4-ジフルオロ-5- [[3-フルオロ-2- (メチルスルファモイルアミノ) ピリジン-4-イル] メチル] ベンズアミド、前記塩又は前記溶媒和物の含有量に対して 3.0 重量%以下である、組成物。

[化5]

