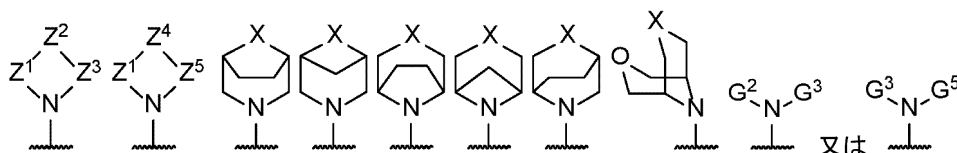


【化 2】



から選択され、

Z¹は、G⁴で場合により1回置換されており、また-CH₃で場合により1回置換されている-C₁~C₃アルキレンであり、

Z²は、-O-、-S-、-S(O₂)-、-NH-、-N(G⁶)-、-N(C(O)G⁶)-、-N(SO₂G⁶)-、-CH(G⁴)-、-C(G⁶)(G⁴)-、-C(F)(F)-、-C(-C₁~C₆アルキレン)-、-C(-O(C₁~C₅アルキレン)-)-、-C(-(C₁~C₃アルキレン)-O-(C₁~C₂アルキレン)-)-、-C(-(C₁~C₃アルキレン)-NH-(C₁~C₂アルキレン)-)-又は-C(-(C₁~C₃アルキレン)-N(G⁶)-(C₁~C₂アルキレン)-)-であり、

Z³は、G⁴で場合により1回置換されており、また-CH₃で場合により1回置換されている-C₁~C₃アルキレンであり、

Z⁴は、-C(H)=C(H)-、-N(H)S(O₂)-又は-N(G⁶)S(O₂)-であり、

Z⁵は、G⁴で場合により1回置換されており、また-CH₃で場合により1回置換されている-C₁~C₂アルキレンであり、

Xは、Z²又はZ⁴であり、

G²は、水素又はC₁~C₃アルキルであり、

G³は、-CH(G⁶)G⁷、-C(CH₃)(G⁶)G⁷、C₄~C₆アルキル又はC₁~C₃アルキルであり、ここで、C₁~C₃アルキルは、1~3個のフッ素で置換されており、

G⁴は、水素、F、OH、CN、-PO(OG⁶)₂、-SO₃H、-S(O₂)N(G⁶)₂、-S(O₂)G⁶、-OG⁶、G⁶、1~2個のフッ素で場合により置換されている-C₃~C₆シクロアルキル、CH₂OH、CH₂OG⁶、G⁷又はOG⁷であり、

G⁵は、水素若しくはC₁~C₃アルキル、又はG³であり、

G⁶は、1~3個のフッ素で場合により置換されているC₁~C₄アルキル、又は1~2個のフッ素で場合により置換されているC₃~C₆シクロアルキルであり、

G⁷はフェニルであり、

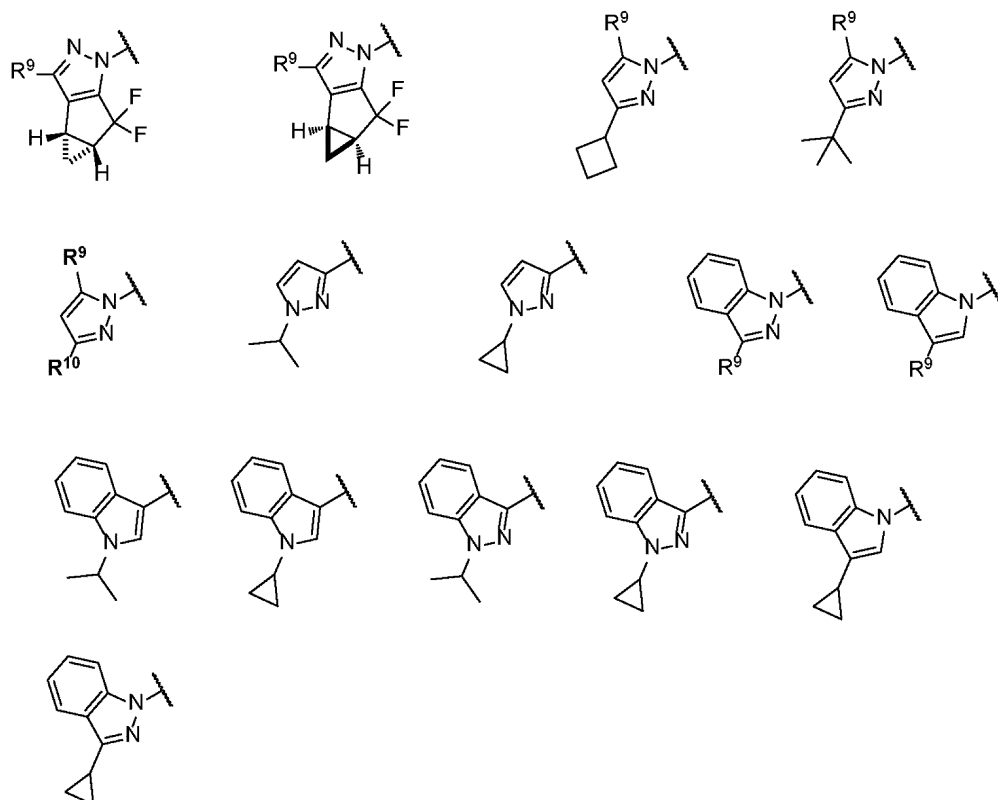
R³は、水素、Cl、F、CH₃又はOCH₃であり、

R⁴は、水素、1~3個のフッ素で場合により置換されているC₁~C₃アルキル、又は1~3個のフッ素で場合により置換されているC₃~C₆シクロアルキルであり、

R⁵は、1~3個のフッ素で場合により置換されているC₁~C₆アルキル、又は1~3個のフッ素で場合により置換されているC₃~C₆シクロアルキルであり、

A¹は、

【化 3】



10

20

から選択され、

ここで、 R^9 及び R^{10} は独立に、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、イソプロピル、シクロプロピル又は $-CF_2CH_3$ から選択され、

A^2 は、H又は $-CH_3$ であり、

E^1 、 E^2 及び E^3 は独立に、H、Fから選択され、

X^1 、 X^2 及び X^3 は独立に、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ から選択される]。

30

【請求項 2】

X^1 がHであり、 X^2 がHであり、 X^3 がHであるか、又は X^3 がHであり、 X^1 がHであり、 X^2 が、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ であるか、又は X^3 がHであり、 X^2 がHであり、 X^1 が、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ である、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項 3】

X^1 、 X^2 及び X^3 がHである、請求項1又は2に記載の化合物又は塩。

【請求項 4】

R^3 がCl又は CH_3 であり、 R^4 が、1～3個のフッ素で場合により置換されている $C_1\sim C_3$ アルキルであり、 R^5 が、1～3個のフッ素で場合により置換されている $C_1\sim C_3$ アルキル、又は1～2個のフッ素で場合により置換されている $C_3\sim C_4$ シクロアルキルである、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

40

【請求項 5】

E^2 が水素である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 6】

E^3 が水素である、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

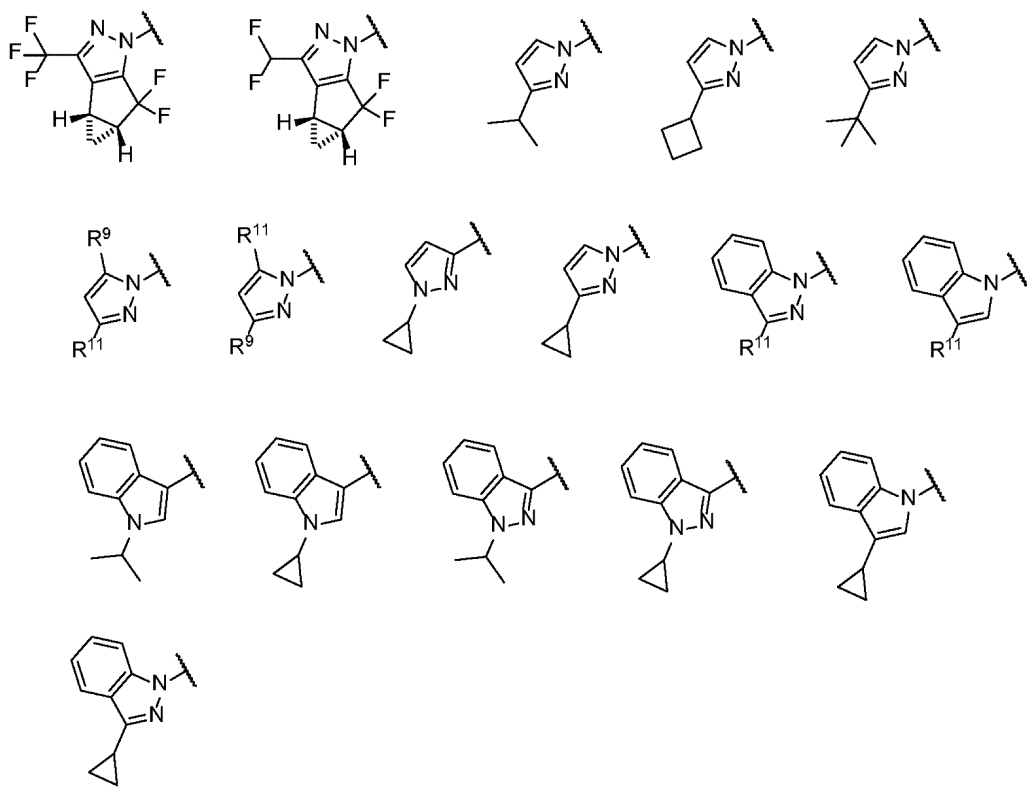
【請求項 7】

E^1 がフッ素であり、 E^2 が水素であり、 E^3 がフッ素である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 8】

50

A²がH又は-CH₃であり、A¹が、
【化4】



10

20

であり、

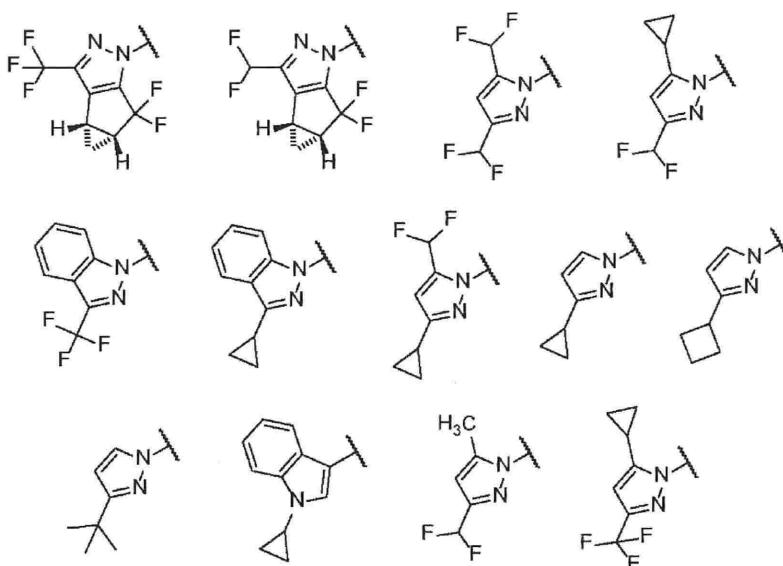
R⁹が、H、-CH₃、-CHF₂、-CF₃、イソプロピル、シクロプロピル又は-CF₂CH₃から選択され、R¹¹が-CH₂F又は-CF₃である、

請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項9】

A²がH又は-CH₃であり、A¹が、以下：

【化5】



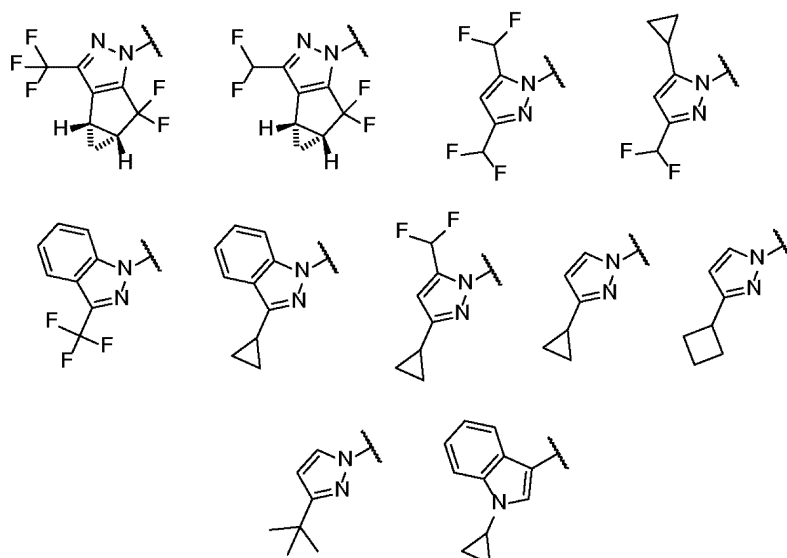
40

のうちの1つである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項10】

50

A²がHであり、A¹が、以下：
【化6】



10

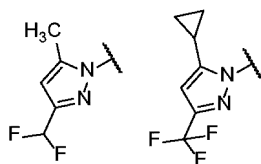
のうちの1つである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

20

【請求項11】

A²が-CH₃であり、A¹が、以下：

【化7】



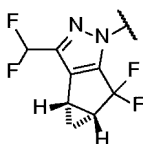
のうちの1つである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

30

【請求項12】

A²がHであり、A¹が、

【化8】



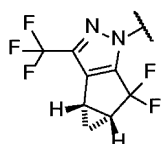
である、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

40

【請求項13】

A²がHであり、A¹が、

【化9】



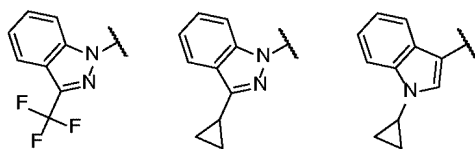
である、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

50

【請求項 1 4】

A²がHであり、A¹が、以下:

【化 1 0】

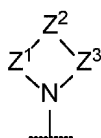


のうちの1つである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 1 5】

G¹が、

【化 1 1】

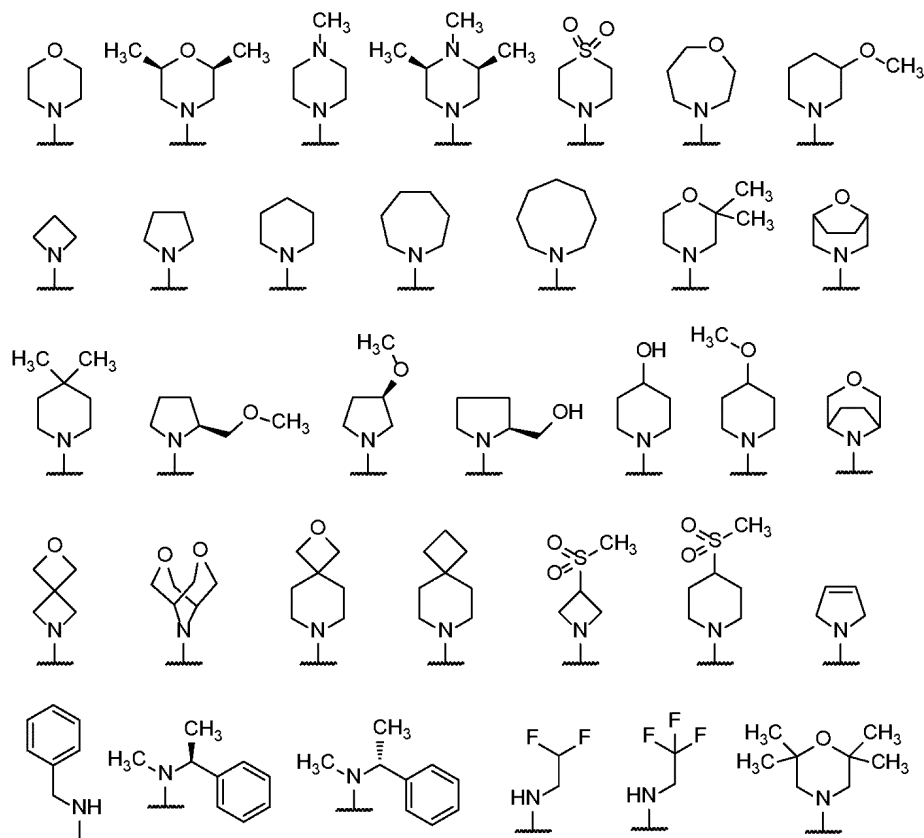


である、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 1 6】

G¹が、以下:

【化 1 2】



のうちの1つである、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 1 7】

G¹の化学式が、H_(9~16)C_(4~8)NOである、請求項1から16のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 1 8】

10

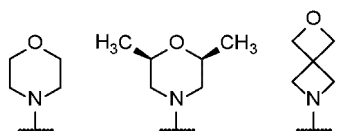
20

30

40

50

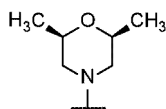
G¹が、以下:
【化 1 3】



のうちの1つである、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 1 9】

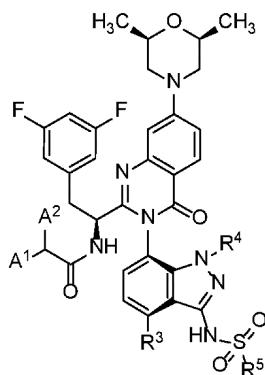
G¹が、
【化 1 4】



である、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 2 0】

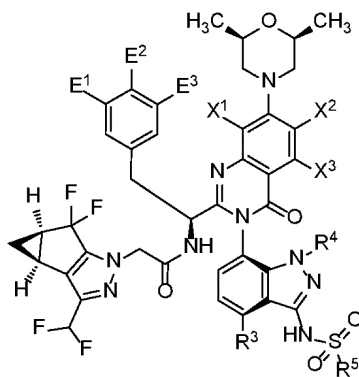
【化 1 5】



及びその薬学的に許容される塩から選択される、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 2 1】

【化 1 6】



及びその薬学的に許容される塩から選択される、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 2 2】

10

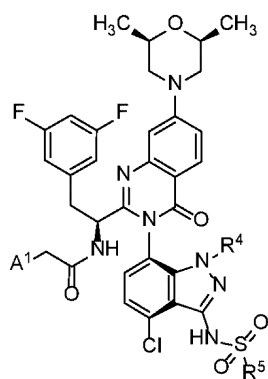
20

30

40

50

【化 17】



10

及びその薬学的に許容される塩から選択され、ここで、 R^4 が、 $-\text{CH}_3$ 、 CH_2CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ であり、 R^5 が、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又はシクロプロピルである、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 23】

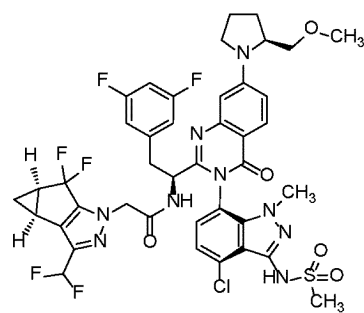
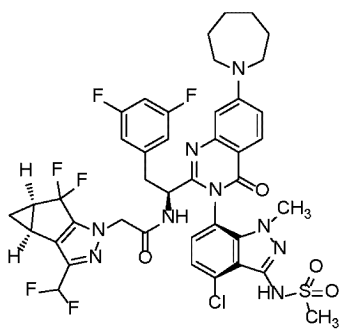
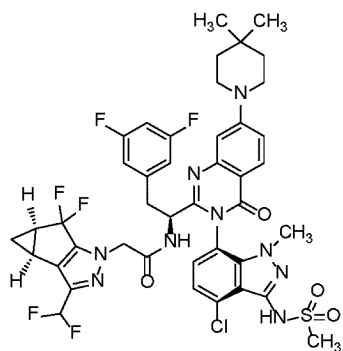
20

30

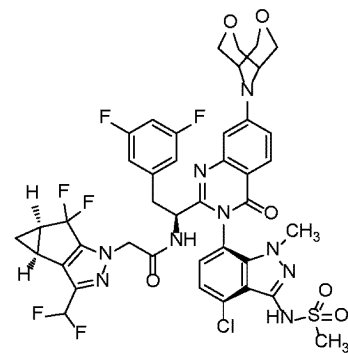
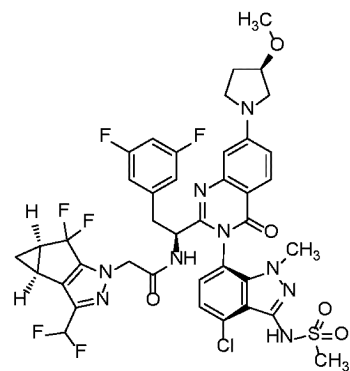
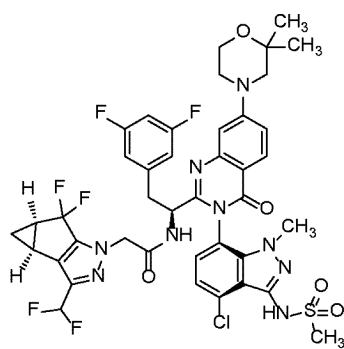
40

50

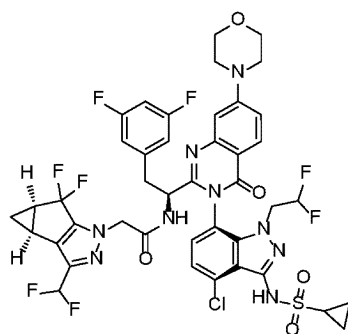
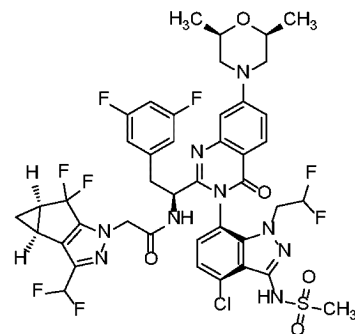
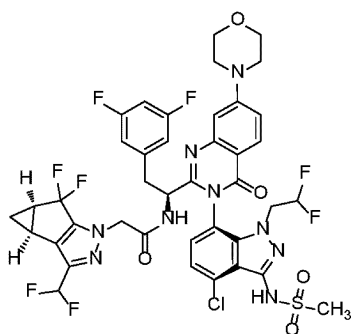
【化 18】



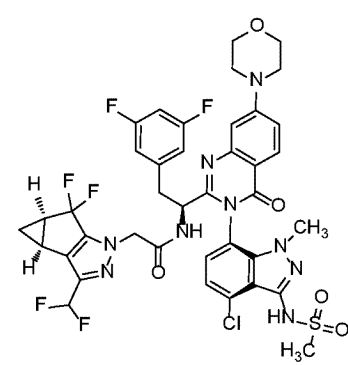
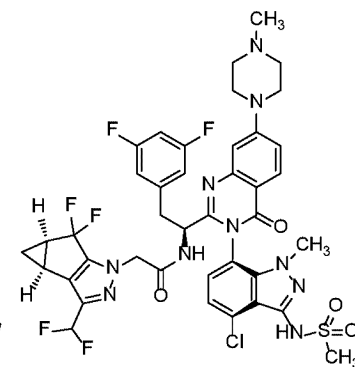
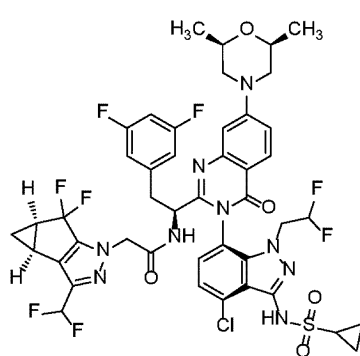
10



20

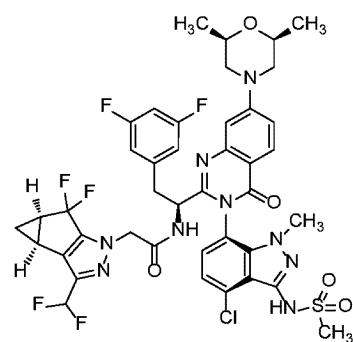
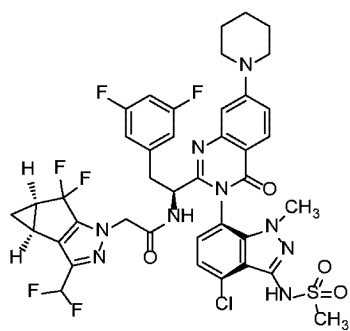
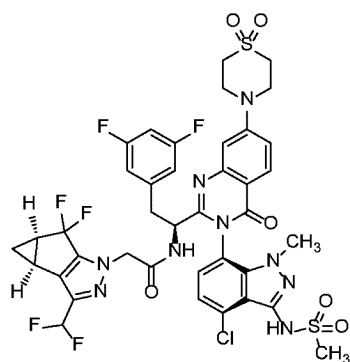


30

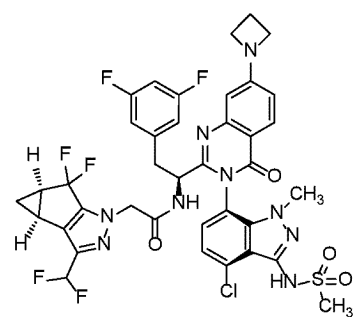
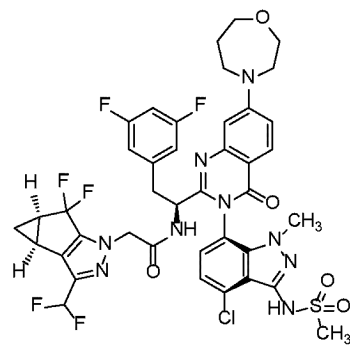
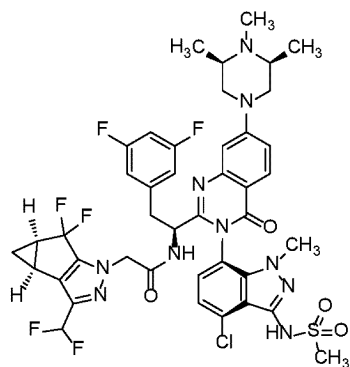


40

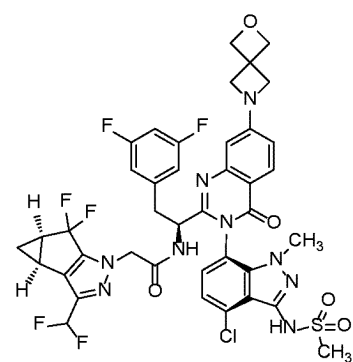
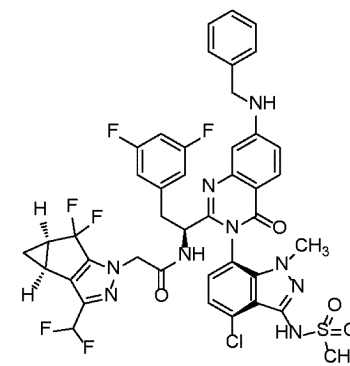
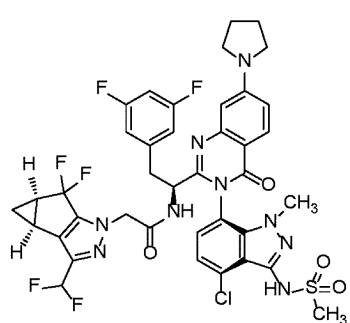
50



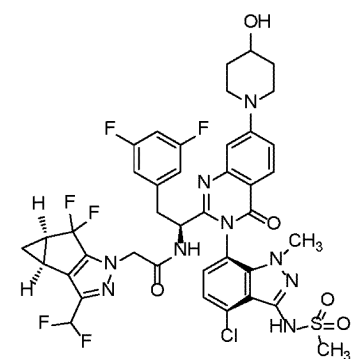
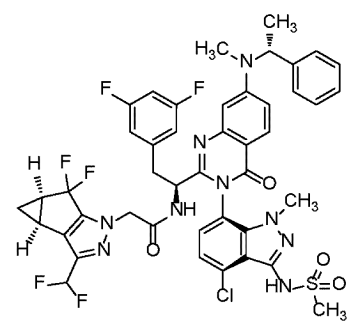
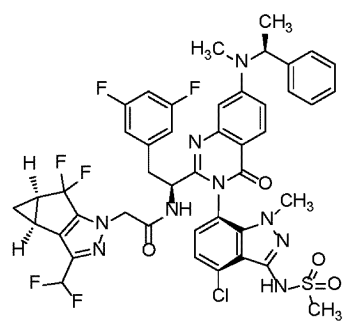
10



20

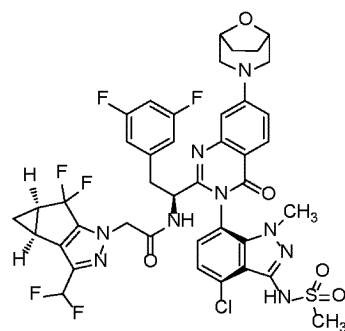
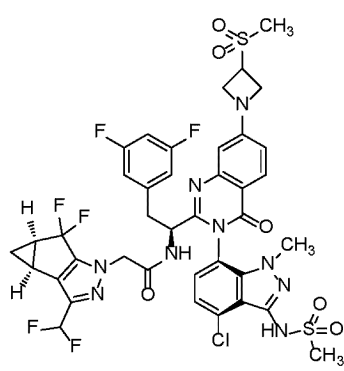
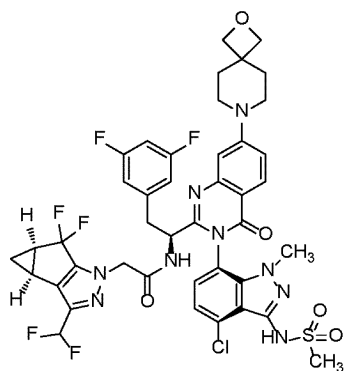


30

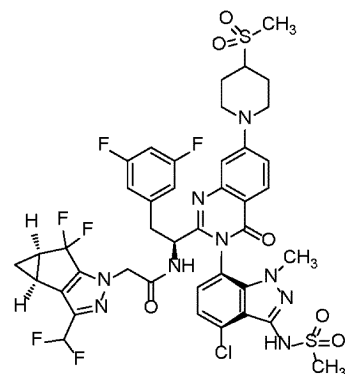
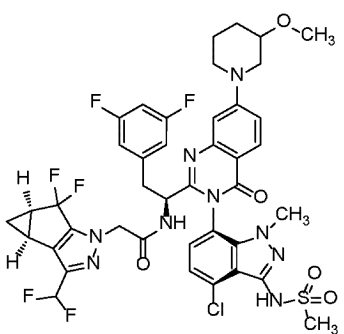
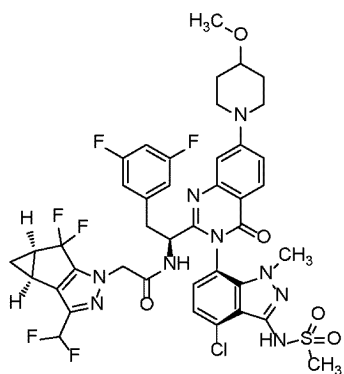


40

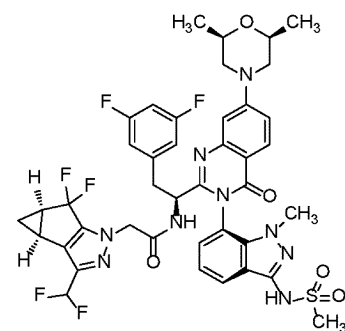
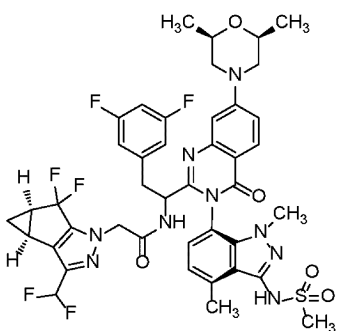
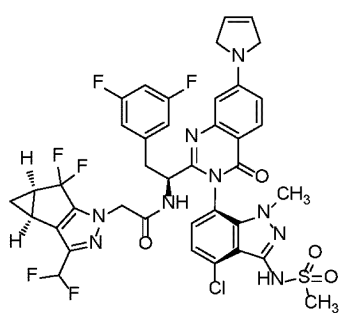
50



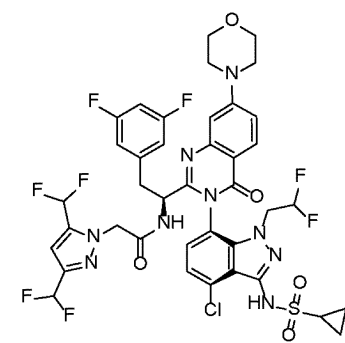
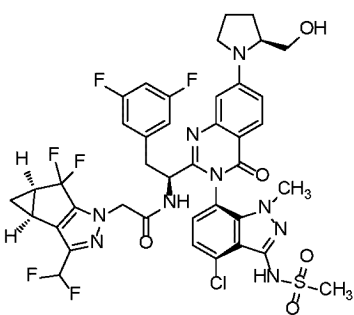
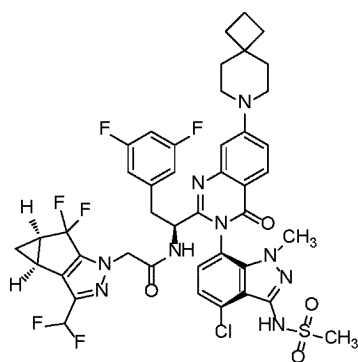
10



20

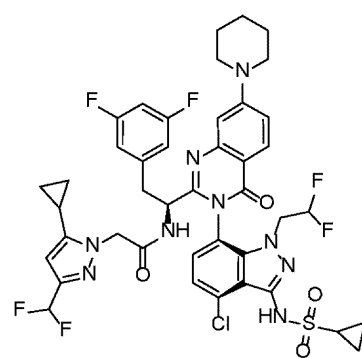
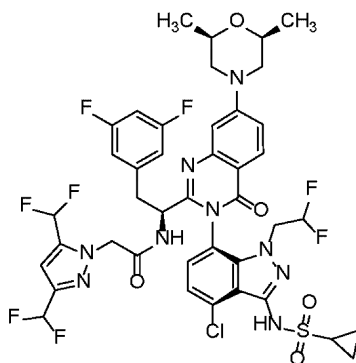
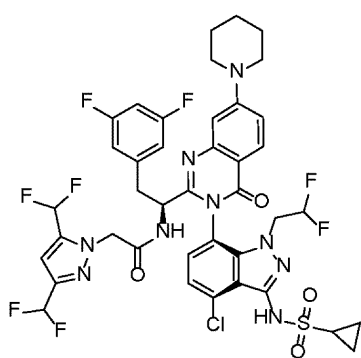


30

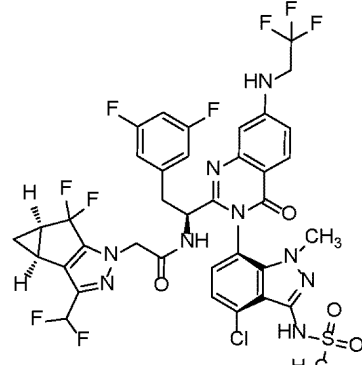
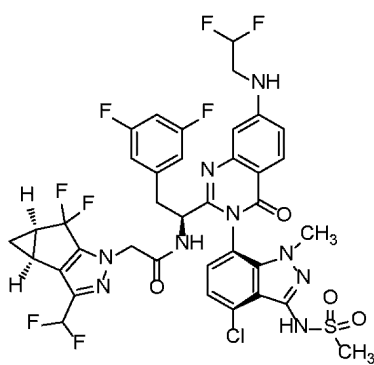
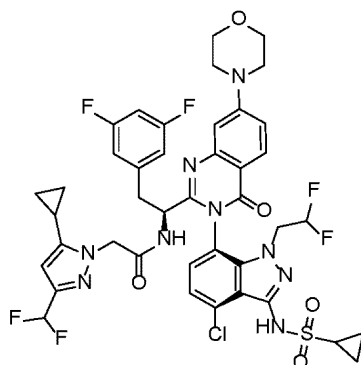


40

50



10

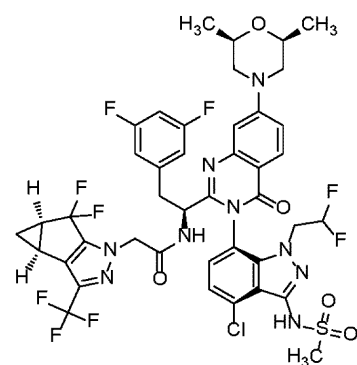
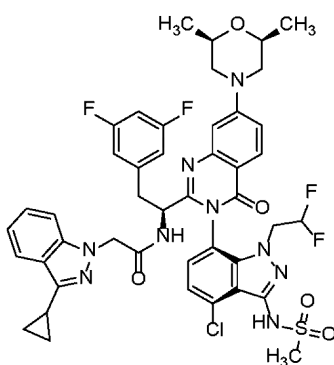
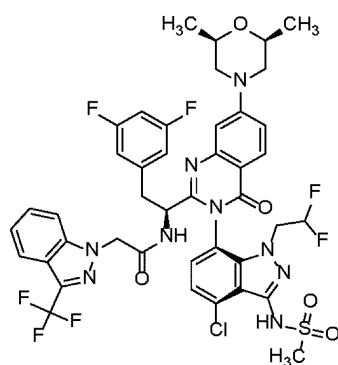


20

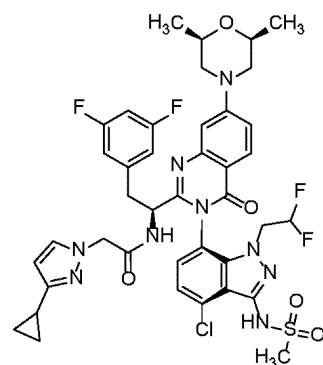
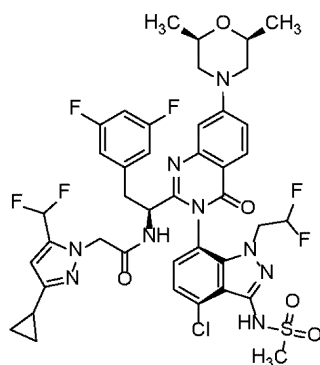
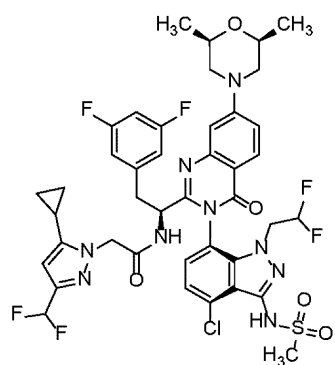
及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項 2 4】

【化 1 9】

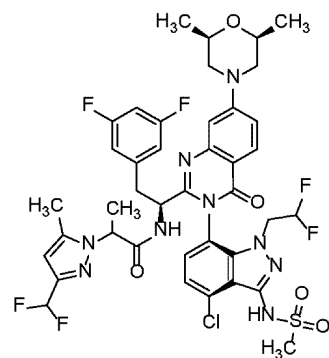
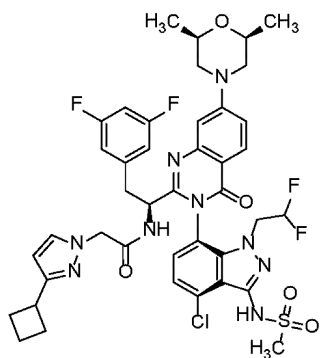
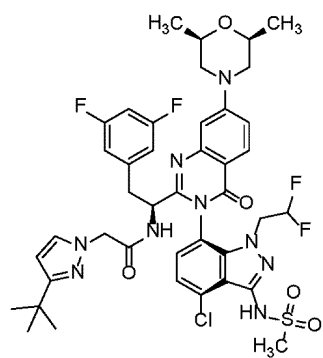


30

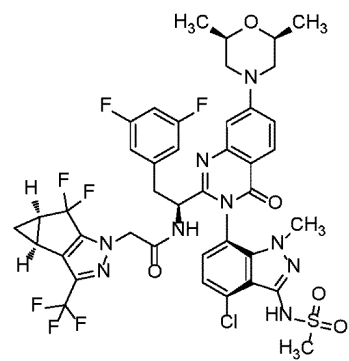
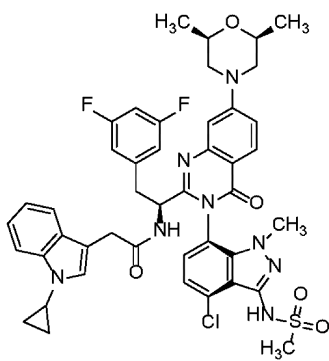
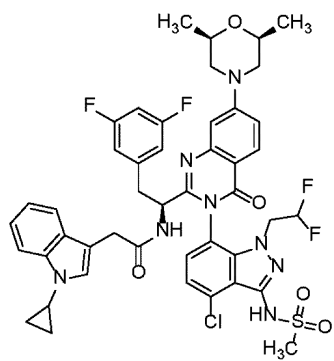


40

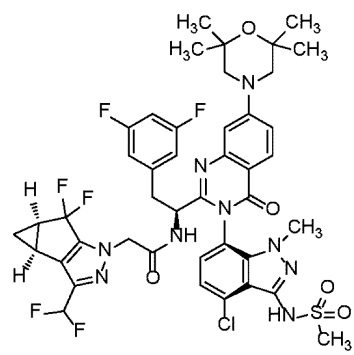
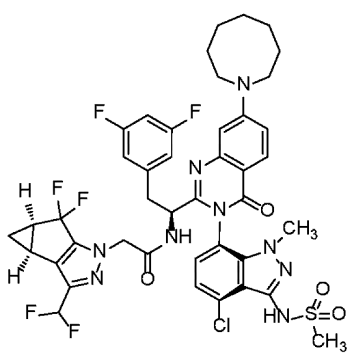
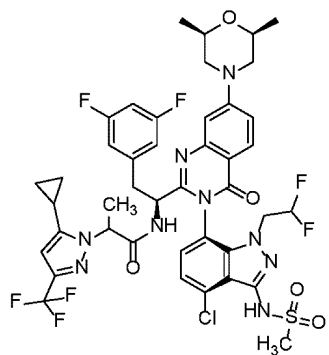
50



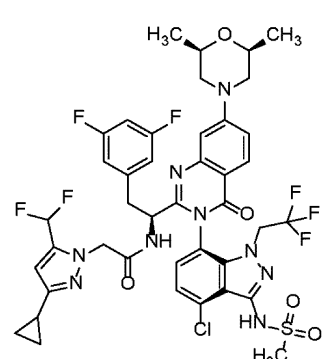
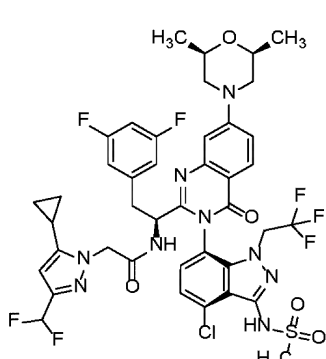
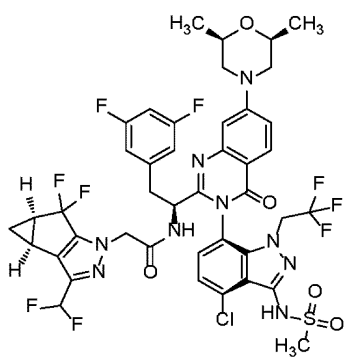
10



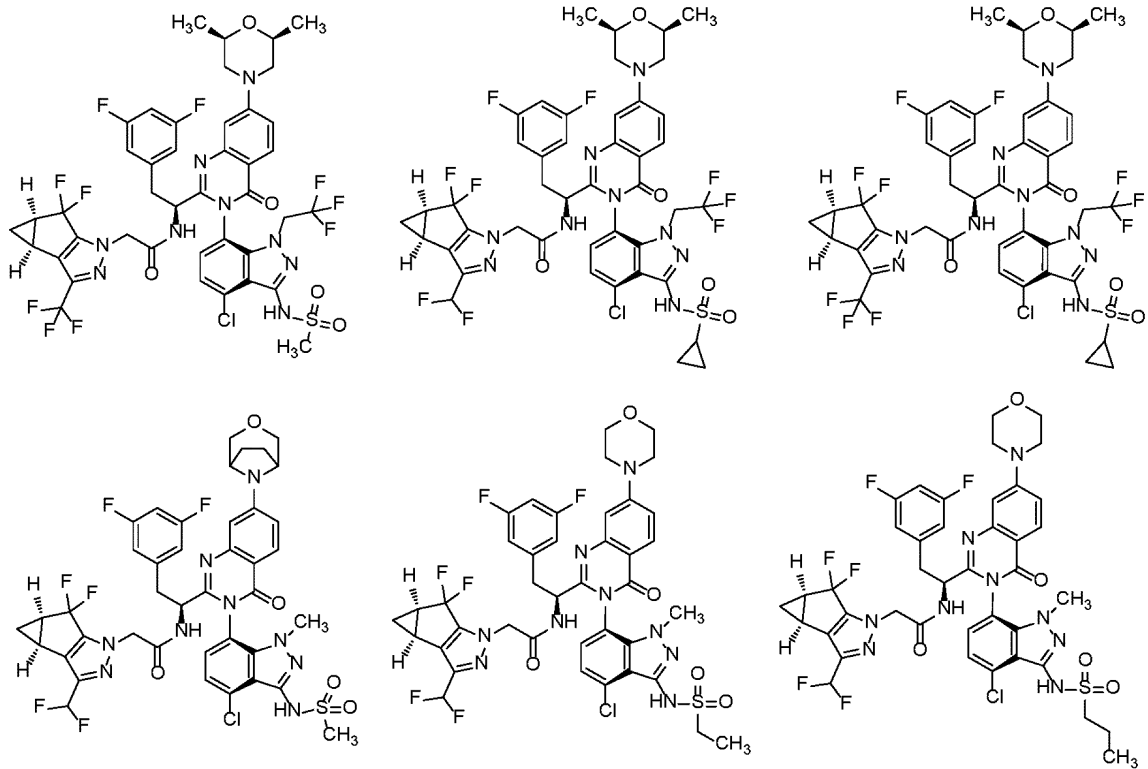
20



30



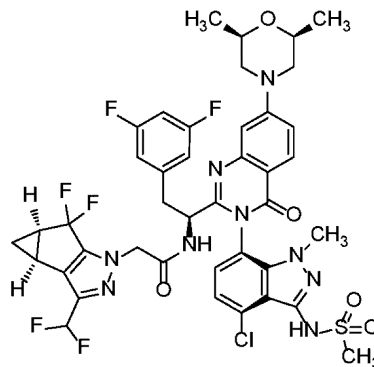
40



及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項 2 5】

【化 2 0】



及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項 2 6】

請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物又は塩を含む、医薬組成物。

【請求項 2 7】

薬学的に許容される担体、賦形剤及び/又は希釈剤をさらに含む、請求項26に記載の組成物。

【請求項 2 8】

HIV感染を処置するための、請求項26又は27に記載の組成物。

【請求項 2 9】

経口投与のための、請求項28に記載の組成物。

【請求項 3 0】

筋肉内又は皮下注射による投与のための、請求項28に記載の組成物。

【請求項31】

ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤及びHIVインテグラーゼ阻害剤からなる群から選択される、AIDS又はHIV感染の処置に使用される少なくとも1つの他の薬剤をさらに含む、請求項28に記載の組成物。

【請求項32】

ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤及びHIVインテグラーゼ阻害剤からなる群から選択される、AIDS又はHIV感染の処置に使用される少なくとも1つの他の薬剤と組み合わせて使用される、請求項28に記載の組成物。

【請求項33】

少なくとも1つの他の薬剤が、ドルテグラビル、ラミブジン、ホステムサビル及びカボテグラビルからなる群から選択される、請求項31又は32に記載の組成物。

【請求項34】

治療において使用するための、請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項35】

HIV感染の処置において使用するための、請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項36】

HIV感染の処置のための医薬の製造における、請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の処置のための化合物、組成物及び方法に関する。より詳細には、本発明は、新規カプシド阻害剤、そのような化合物を含有する医薬組成物、及びHIV感染の処置においてこれらの化合物を使用する方法を提供する。本発明はまた、以下に記載される化合物を製造する方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

後天性免疫不全症候群(AIDS)は、HIVによる感染の結果である。HIVは主要な世界的公衆衛生問題であり続けている。2015年には、推定3670万人がHIVとともに生存しており(180万人の子供を含む)、世界のHIV罹患率は0.8%であった。この人数の大部分が低所得国及び中所得国に住んでいる。同年には、110万人がAIDSに関連する病気で死亡した。

【0003】

HIV感染個体に対する現在の治療は、承認された抗レトロウイルス剤の組合せからなる。48近い数の薬物が、単剤、固定用量組合せ又は単一錠剤レジメンとしてのいずれかで、HIV感染に対して現在承認されており、後者の2つは2〜4つの承認された薬剤を含有する。これらの薬剤は、ウイルス複製サイクル中のウイルス酵素又はウイルスタンパク質の機能のいずれかを標的とする、いくつかの異なるクラスに属する。したがって、薬剤は、ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤(NRTI)、非ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤(NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤(PI)、インテグラーゼ鎖転移阻害剤(INSTI)、又は侵入阻害剤(1つはマラビロクであり、宿主CCR5タンパク質を標的とする一方、他のものはエンフビルチドであり、ウイルスgp160タンパク質のgp41領域を標的とするペプチドである)のいずれかとして分類される。加えて、薬物動態エンハンサー(コビシスタット又はリトナビル)を、ブーストを必要とする抗レトロウイルス剤(ARV)と組み合わせて使用することができる。

【0004】

薬剤及び薬物組合せの医療装備にもかかわらず、新しい抗レトロウイルス剤に対する医学的ニーズが依然として存在する。高いウイルス不均質性、薬物関連毒性、耐容性問題、及び付着性不良は全て、処置失敗につながる可能性があり、クラス全体から1つ以上の抗レトロウイルス剤又はさらに複数の薬物に対する耐性を付与する変異を有するウイルスを選択する結果となり得る(Beyrer, C., Pozniak A. HIV drug resistance - an emerging threat to epidemic control. N. Engl. J. Med. 2017, 377, 1605-1607; Gupta, R. K., Gregson J., et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis. Lancet Infect. Dis. 2017, 18, 346-355; Zazzi, M., Hu, H., Prosperi, M. The global burden of HIV-1 drug resistance in the past 20 years. PeerJ. 2018, DOI 10.7717/peerj.4848)。結果として、より摂取しやすく、耐性の発現に対して高い遺伝的障壁を有し、現在の薬剤よりも安全性が向上した新しい薬物が必要とされている。この多数の選択肢において、好ましい抗レトロウイルス療法(ART)の一部として使用され得る新規の作用機序(MOA)は、現在の薬剤に耐性のウイルスに対して有効なはずであるので、なお果たすべき主要な役割を有し得る。

10

【0005】

ある特定の潜在的な治療化合物が、現在当技術分野において記載されており、Blair, Wade S. et.al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2009), 53(12), 5080-5087, Blair, Wade S. et al. PLoS Pathogens (2010), 6(12), e1001220, Thenin-Houssier, Suzie; Valente, Susana T. Current HIV Research, 2016, 14, 270-282、並びにWO2012065062、WO2013006738、WO2013006792、WO2014110296、WO2014110297、WO2014110298、WO2014134566、WO2015130964、WO2015130966、WO2016033243、WO2018035359、WO2018203235、WO2019161017及びWO2019161280の番号を有するPCT特許出願に記載されている。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

当技術分野において現在必要とされているものは、新規であり且つHIVの処置において有用であるさらなる化合物である。加えて、これらの化合物は、例えば、それらの作用機序、結合性、阻害効力、標的選択性、溶解度、安全性プロファイル、生物学的利用能又は投与頻度低減のうちの1つ以上に関して、医薬用途に対する利点を提供すべきである。また、これらの化合物を利用する新しい製剤及び処置方法も必要とされている。

30

【課題を解決するための手段】

【0007】

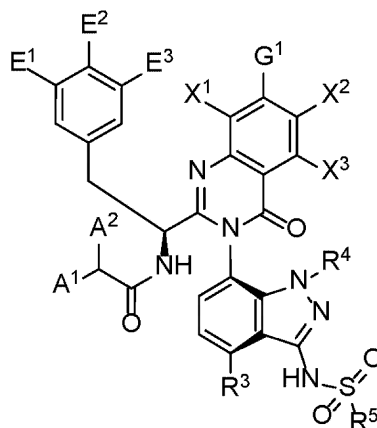
簡潔には、一態様において、本発明は、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩：

【0008】

40

50

【化1】



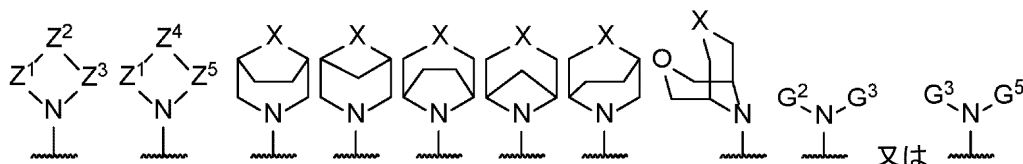
式I

[式中、

G¹は、

【0009】

【化2】



から選択され、

Z¹は、G⁴で場合により1回置換されており、また-CH₃で場合により1回置換されている-C₁~C₃アルキレンであり、

Z²は、-O-、-S-、-S(O₂)-、-NH-、-N(G⁶)-、-N(C(O)G⁶)-、-N(SO₂G⁶)-、-CH(G⁴)-、-C(G⁶)(G⁴)-、-C(F)(F)-、-C(-C₁~C₆アルキレン)-、-C(-O(C₁~C₅アルキレン)-)、-C(-(C₁~C₃アルキレン)-O-(C₁~C₂アルキレン)-)、-C(-(C₁~C₃アルキレン)-NH-(C₁~C₂アルキレン)-)-又は-C(-(C₁~C₃アルキレン)-N(G⁶)-(C₁~C₂アルキレン)-)-であり、

Z³は、G⁴で場合により1回置換されており、また-CH₃で場合により1回置換されている-C₁~C₃アルキレンであり、

Z⁴は、-C(H)=C(H)-、-N(H)S(O₂)-又は-N(G⁶)S(O₂)-であり、

Z⁵は、G⁴で場合により1回置換されており、また-CH₃で場合により1回置換されている-C₁~C₂アルキレンであり、

Xは、Z²又はZ⁴であり、

G²は、水素又はC₁~C₃アルキルであり、

G³は、-CH(G⁶)G⁷、-C(CH₃)(G⁶)G⁷、C₄~C₆アルキル又はC₁~C₃アルキルであり、ここで、C₁~C₃アルキルは、1~3個のフッ素で置換されており、

G⁴は、水素、F、OH、CN、-PO(OG⁶)₂、-SO₃H、-S(O₂)N(G⁶)₂、-S(O₂)G⁶、-OG⁶、G⁶、1~2個のフッ素で場合により置換されている-C₃~C₆シクロアルキル、CH₂OH、CH₂OG⁶、G⁷又はOG⁷であり、

G⁵は、水素若しくはC₁~C₃アルキル、又はG³であり、

G⁶は、1~3個のフッ素で場合により置換されているC₁~C₄アルキル、又は1~2個のフッ素で場合により置換されているC₃~C₆シクロアルキルであり、

G⁷はフェニルであり、

R³は、水素、Cl、F、CH₃又はOCH₃であり、

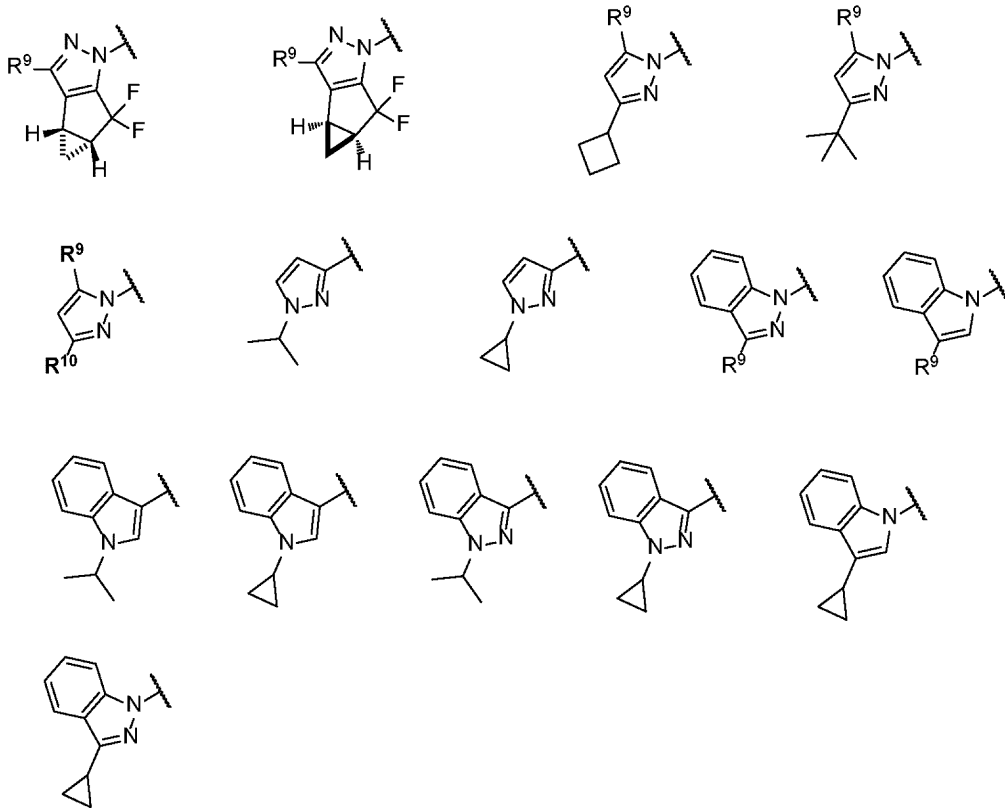
R^4 は、水素、1～3個のフッ素で場合により置換されている $C_1\sim C_3$ アルキル、又は1～3個のフッ素で場合により置換されている $C_3\sim C_6$ シクロアルキルであり、

R^5 は、1～3個のフッ素で場合により置換されている $C_1\sim C_6$ アルキル、又は1～3個のフッ素で場合により置換されている $C_3\sim C_6$ シクロアルキルであり、

A^1 は、

【0010】

【化3】



10

20

30

から選択され、

ここで、 R^9 及び R^{10} は独立に、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、イソプロピル、シクロプロピル又は $-CF_2CH_3$ から選択され、

A^2 は、H又は $-CH_3$ であり、

E^1 、 E^2 及び E^3 は独立に、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ から選択され、

X^1 、 X^2 及び X^3 は独立に、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ から選択される]を開示する。

【0011】

別の態様において、本発明は、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、組成物を開示する。

【0012】

別の態様において、本発明は、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を含む組成物を患者に投与することを含む、HIV感染を処置する方法を開示する。

【0013】

別の態様において、本発明は、治療において使用するための式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0014】

別の態様において、本発明は、HIV感染の処置において使用するための式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

40

50

【0015】

別の態様において、本発明は、HIV感染の処置のための医薬の製造における式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を開示する。

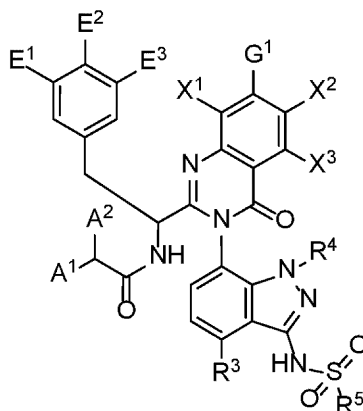
【発明を実施するための形態】

【0016】

別の実施形態において、本発明は、式IIの化合物又はその薬学的に許容される塩；

【0017】

【化4】



式II

[式中、可変要素は全て、式Iについて定義されたものと同じ意味を有する]
を開示する。

【0018】

一実施形態において、本発明は、 X^3 がHであり、 X^1 がHであり、 X^2 が、F、Cl、-CN、-OCH₃、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂又は-CF₃である、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。別の実施形態において、本発明は、 X^3 がHであり、 X^2 がHであり、 X^1 が、F、Cl、-CN、-OCH₃、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂又は-CF₃である、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。別の実施形態において、本発明は、 X^1 、 X^2 及び X^3 がHである、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0019】

一実施形態において、本発明は、 R^3 がCl又はCH₃であり、 R^4 が、1～3個のフッ素で場合により置換されているC₁～C₃アルキルであり、 R^5 が、1～3個のフッ素で場合により置換されているC₁～C₃アルキル、又は1～2個のフッ素で場合により置換されているC₃～C₄シクロアルキルである、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0020】

一実施形態において、本発明は、 E^2 が水素である、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0021】

一実施形態において、本発明は、 E^3 が水素である、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0022】

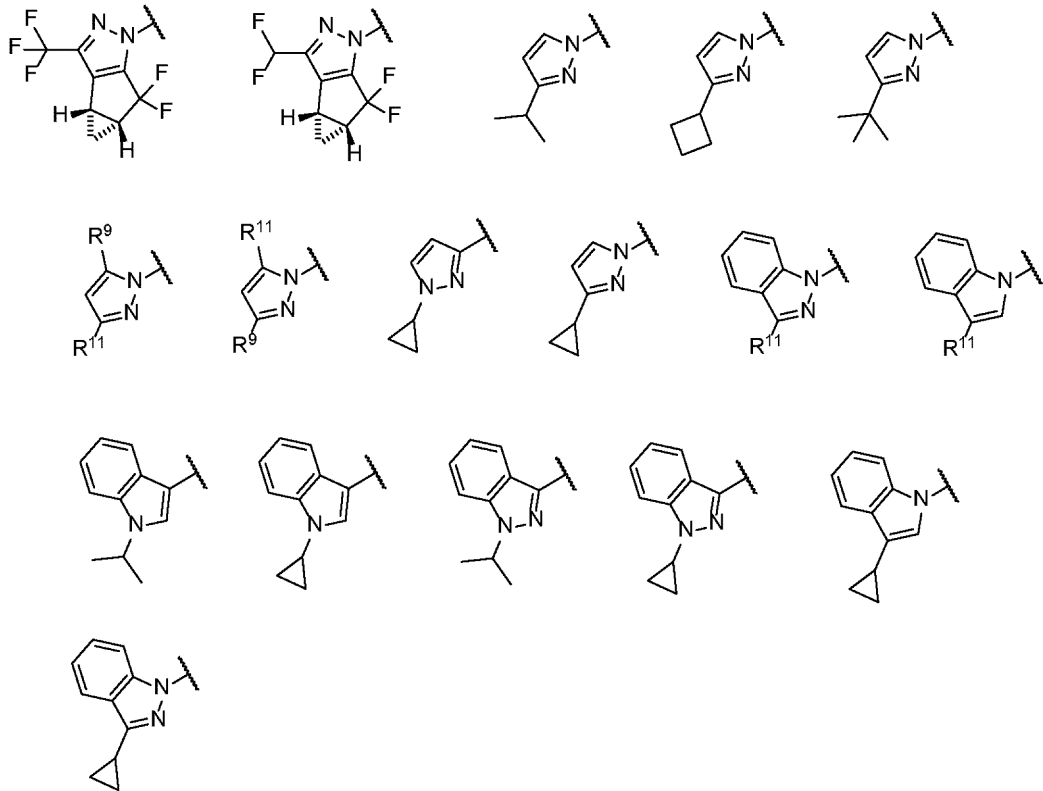
一実施形態において、本発明は、 E^1 、 E^2 及び E^3 が独立に、H、F、Cl及び-CH₃から選択され、但し、 E_1 、 E_2 及び E_3 基内で、塩素は2回以下で使用され、-CH₃は2回以下で使用される、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。別の実施形態において、本発明は、 E^1 がフッ素であり、 E^2 が水素であり、 E^3 がフッ素である、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0023】

一実施形態において、本発明は、 A^2 がH又は $-CH_3$ であり、 A^1 が、

【0024】

【化5】



10

20

であり、

R^9 及び R^{10} が独立に、H、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、イソプロピル、シクロプロピル又は $-CF_2CH_3$ から選択され、 R^{11} が $-CH_2F$ 又は $-CF_3$ である、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

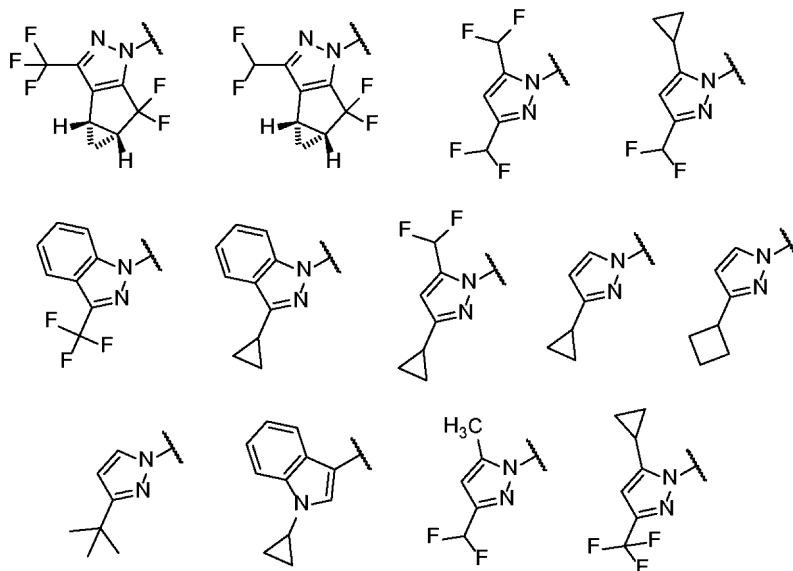
30

【0025】

別の実施形態において、本発明は、 A^2 がH又は $-CH_3$ であり、 A^1 が、以下：

【0026】

【化6】



40

50

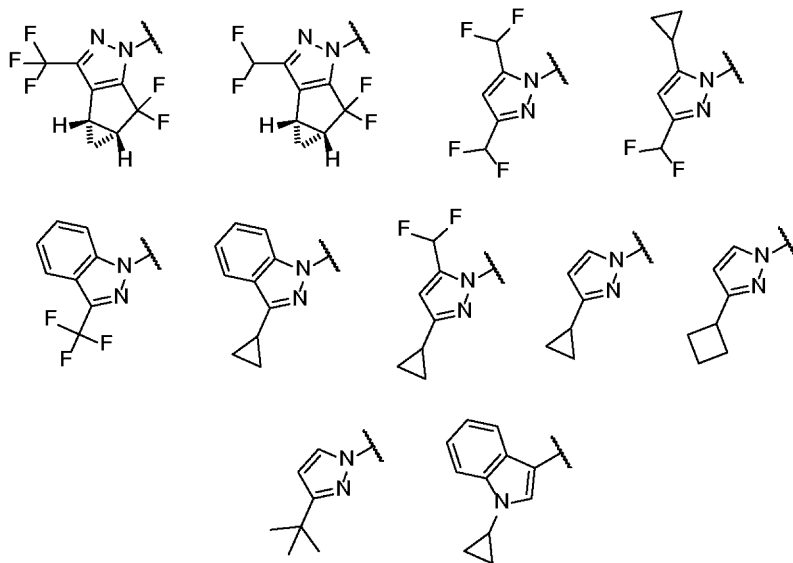
のうちの1つである、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0027】

別の実施形態において、本発明は、 A^2 がHであり、 A^1 が、以下:

【0028】

【化7】



10

20

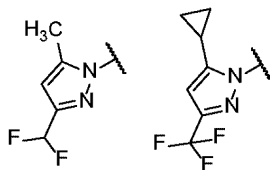
のうちの1つである、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0029】

別の実施形態において、本発明は、 A^2 が-CH₃であり、 A^1 が、以下:

【0030】

【化8】



30

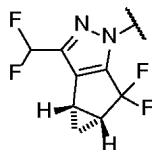
のうちの1つである、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0031】

別の実施形態において、本発明は、 A^2 がHであり、 A^1 が、

【0032】

【化9】



40

である、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

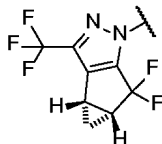
【0033】

別の実施形態において、本発明は、 A^2 がHであり、 A^1 が、

【0034】

50

【化 1 0】



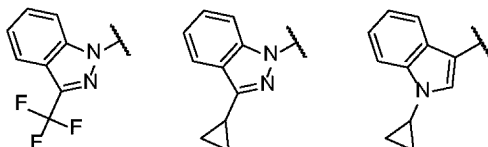
である、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【 0 0 3 5】

別の実施形態において、本発明は、 A^2 がHであり、 A^1 が、以下:

【 0 0 3 6】

【化 1 1】



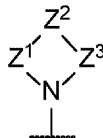
のうちの1つである、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【 0 0 3 7】

一実施形態において、本発明は、 G^1 が、

【 0 0 3 8】

【化 1 2】



である、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【 0 0 3 9】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が、以下:

【 0 0 4 0】

10

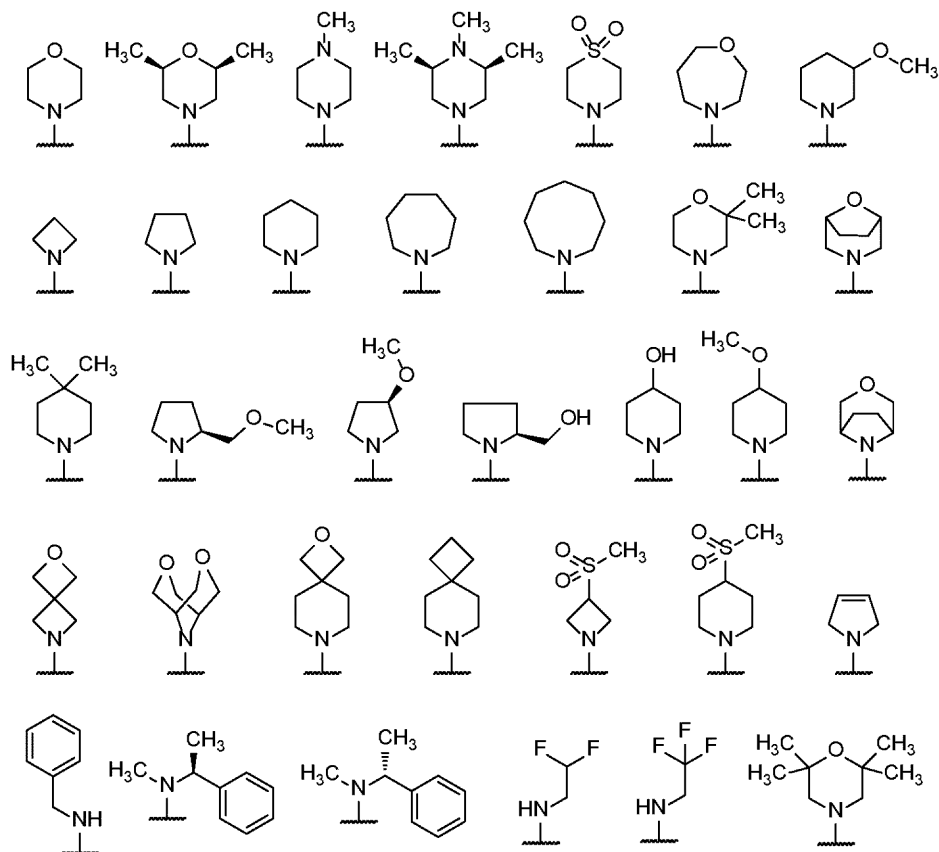
20

30

40

50

【化 1 3】



10

20

のうちの1つである、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0041】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 の化学式が、 $H(9\sim 16)C(4\sim 8)NO$ である、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

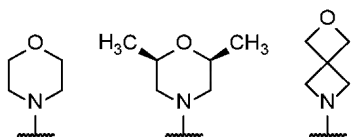
30

【0042】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が、以下：

【0043】

【化 1 4】



のうちの1つである、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

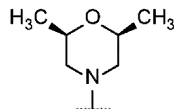
40

【0044】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が、

【0045】

【化 1 5】



である、式I若しくは式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

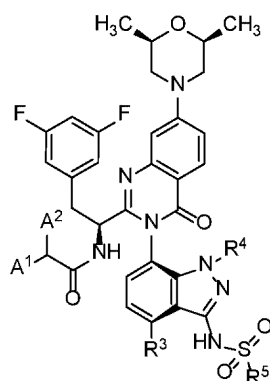
50

【 0 0 4 6 】

別の実施形態において、本発明は、

【 0 0 4 7 】

【 化 1 6 】



10

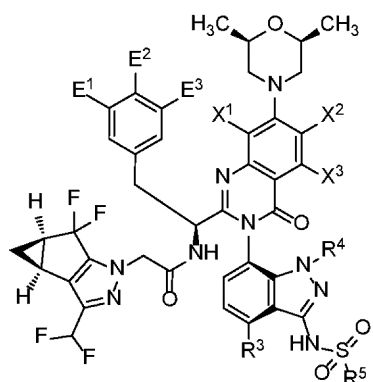
及びその薬学的に許容される塩から選択される、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【 0 0 4 8 】

別の実施形態において、本発明は、

【 0 0 4 9 】

【 化 1 7 】



30

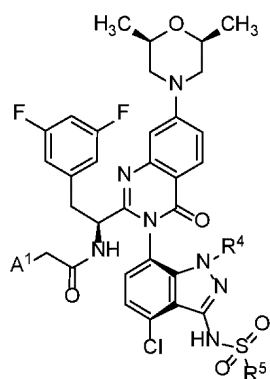
及びその薬学的に許容される塩から選択される、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【 0 0 5 0 】

別の実施形態において、本発明は、

【 0 0 5 1 】

【 化 1 8 】



40

50

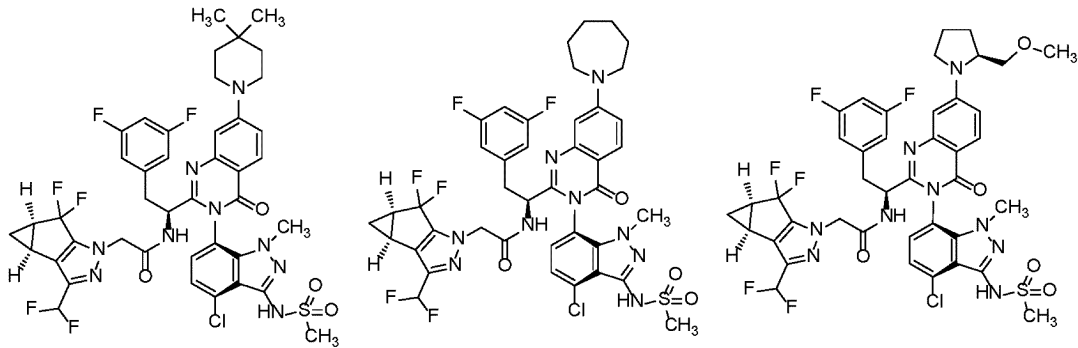
及びその薬学的に許容される塩から選択され、ここで、 R^4 が、 $-\text{CH}_3$ 、 CH_2CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ であり、 R^5 が、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又は $c\text{Pr}$ である、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0052】

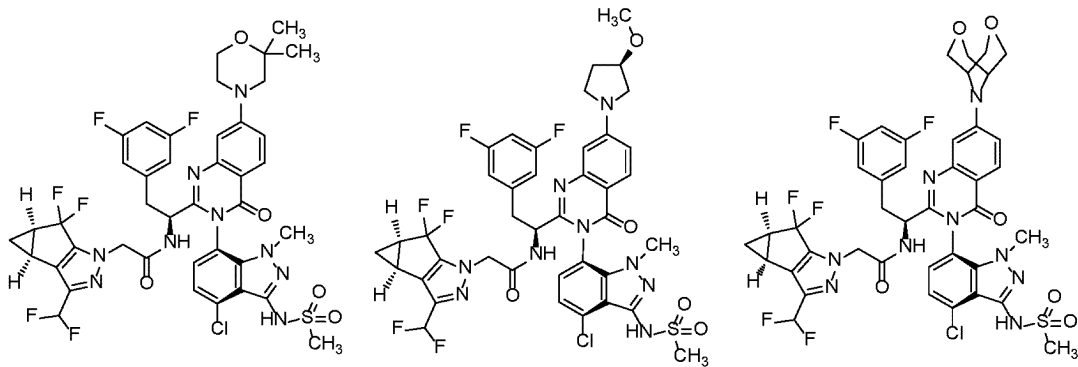
別の実施形態において、本発明は、

【0053】

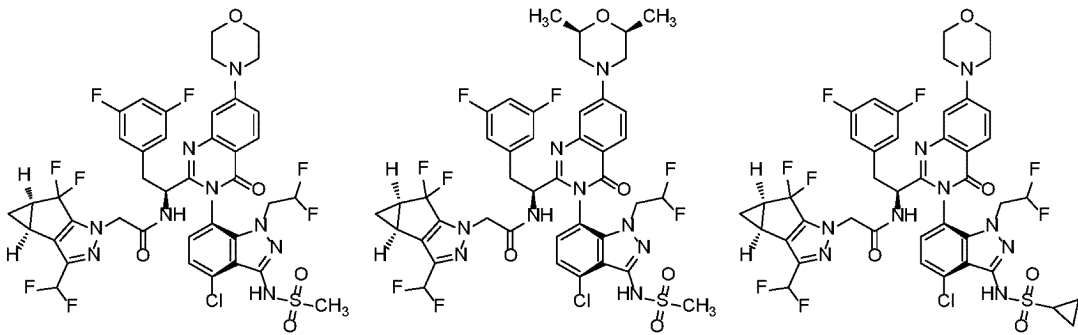
【化19】



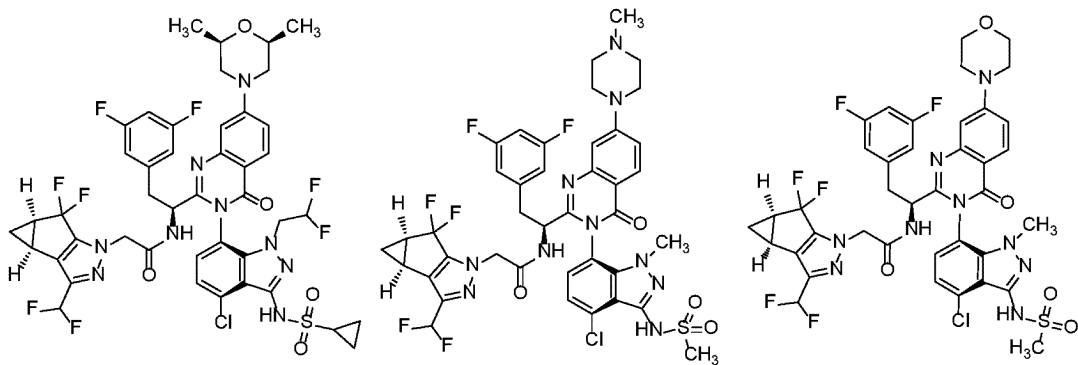
10



20

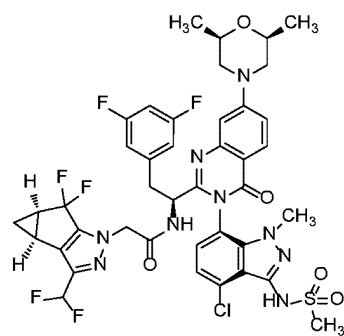
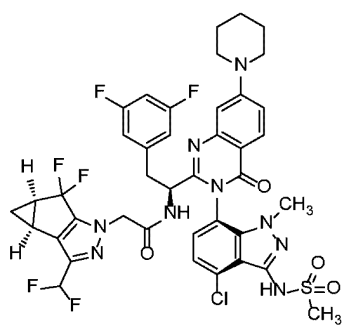
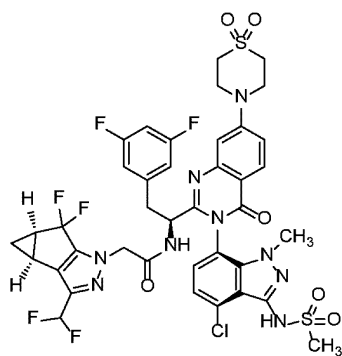


30

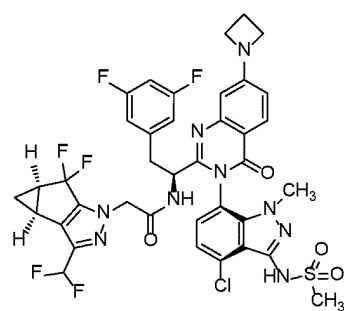
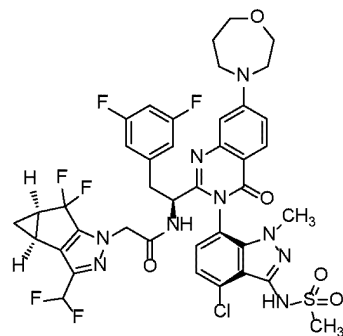
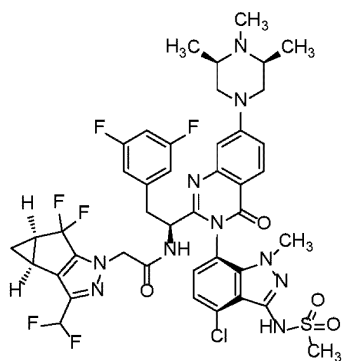


40

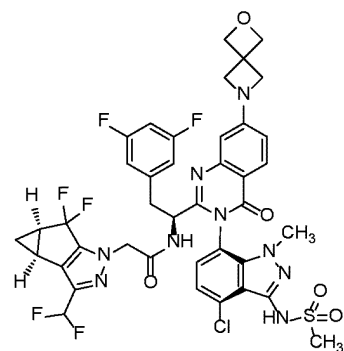
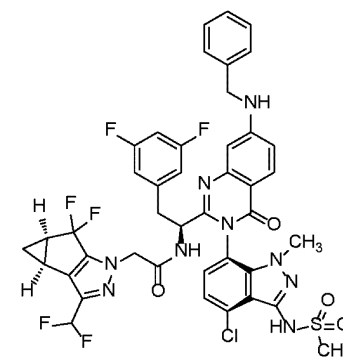
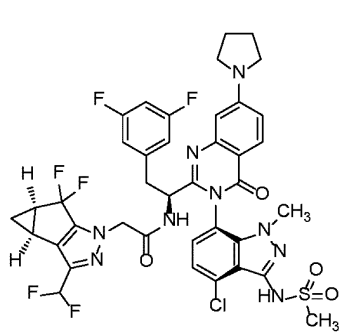
50



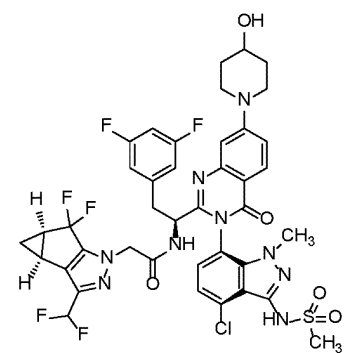
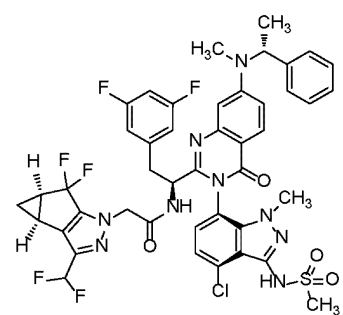
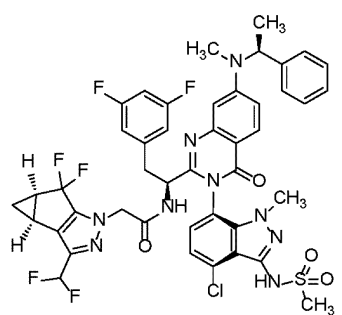
10



20

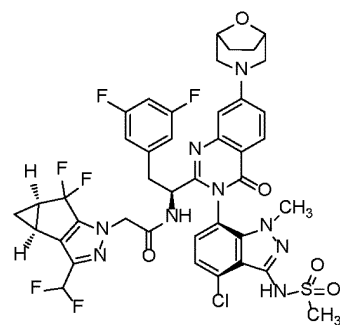
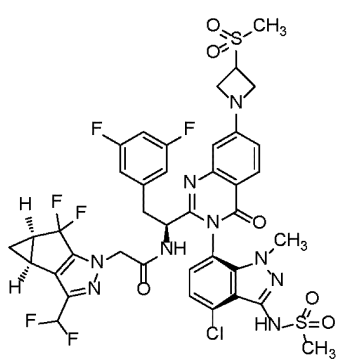
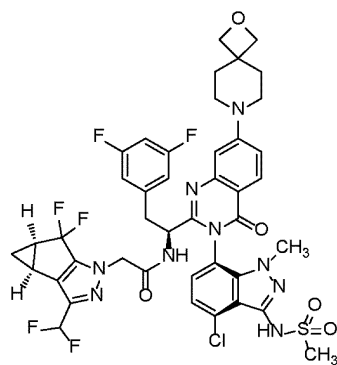


30

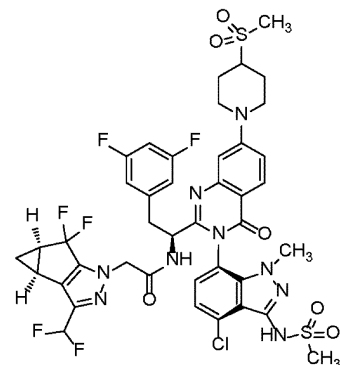
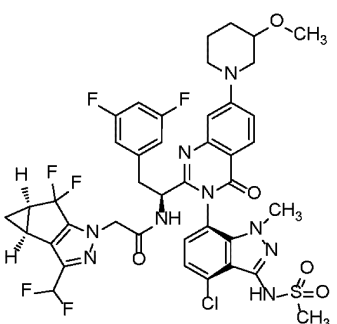
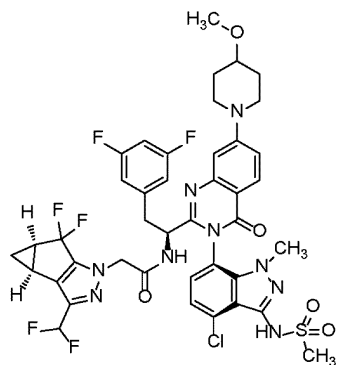


40

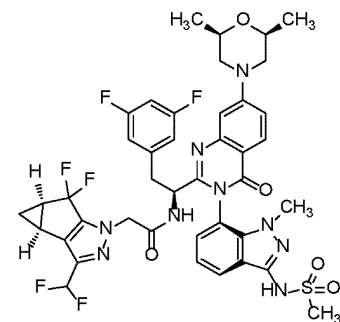
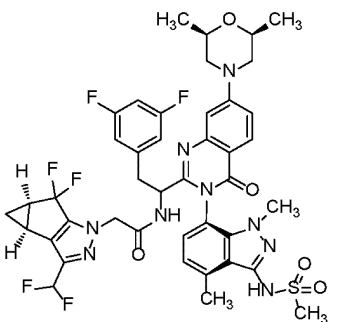
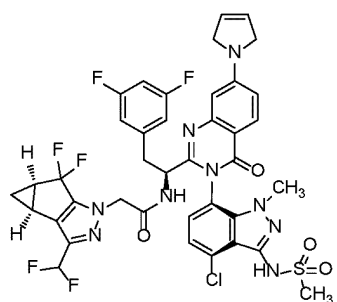
50



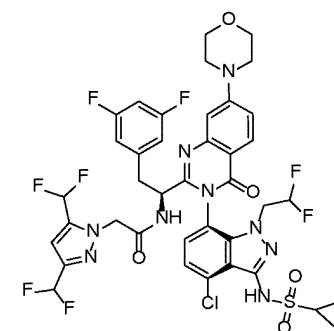
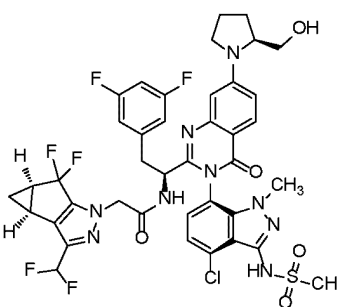
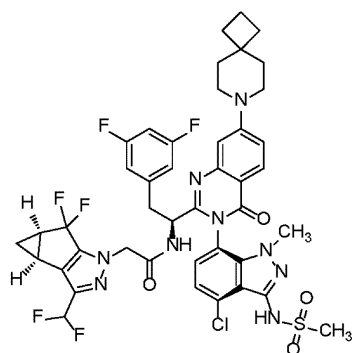
10



20

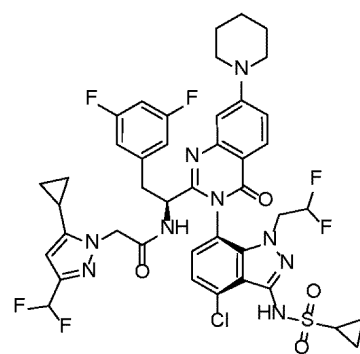
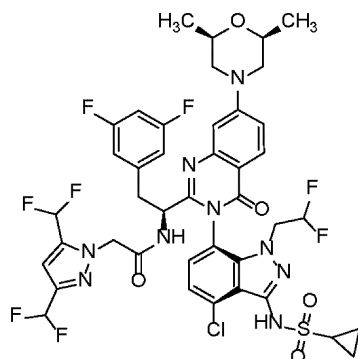
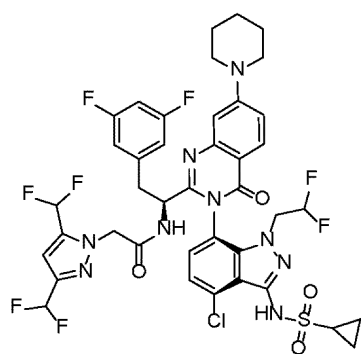


30

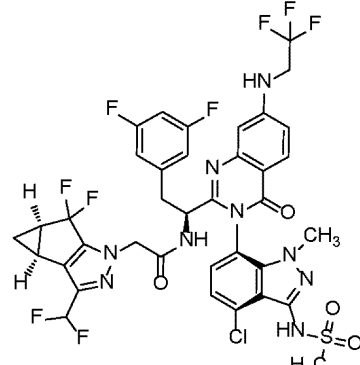
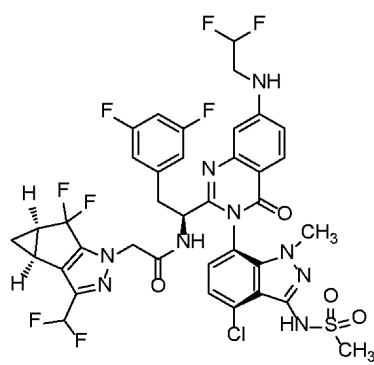
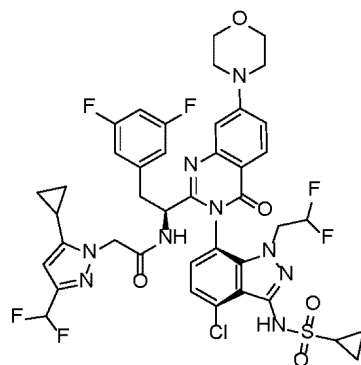


40

50



10



20

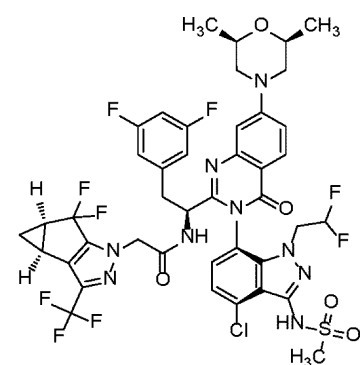
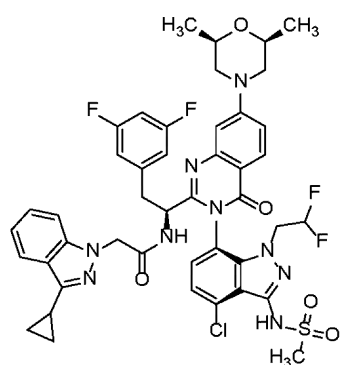
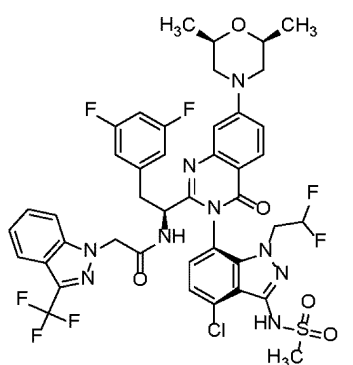
及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、化合物又は塩を開示する。

【0054】

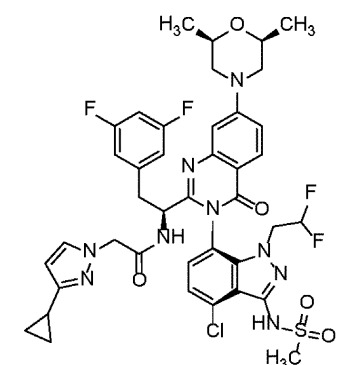
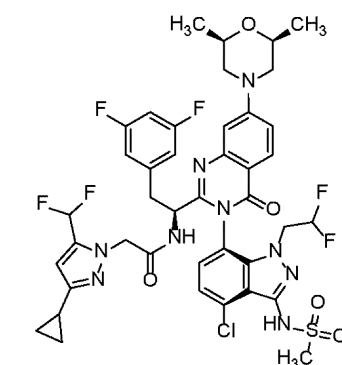
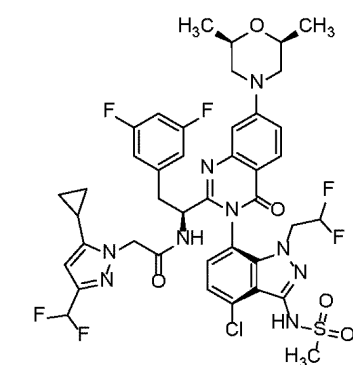
別の実施形態において、本発明は、

【0055】

【化20】

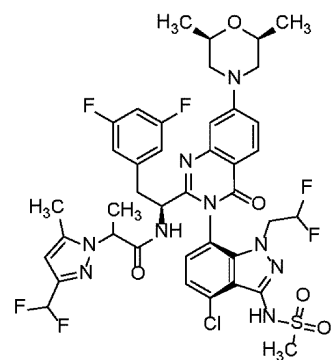
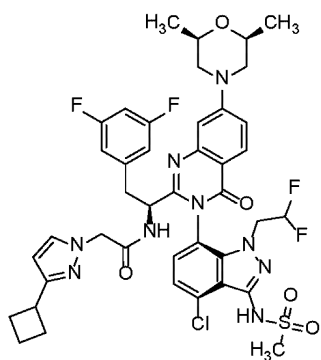
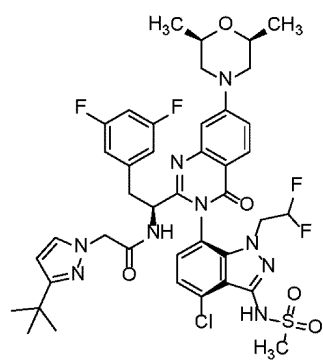


30

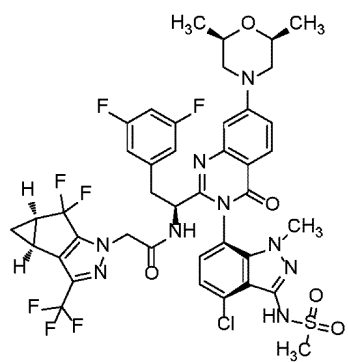
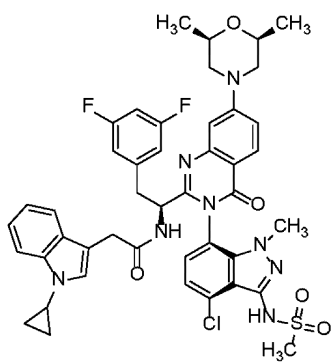
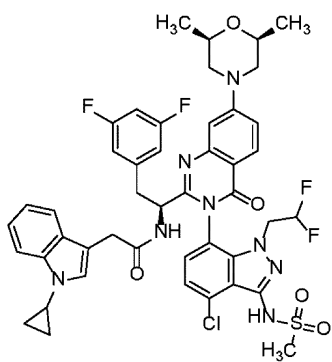


40

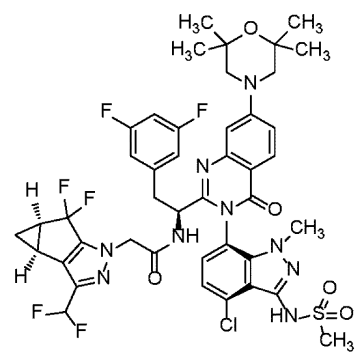
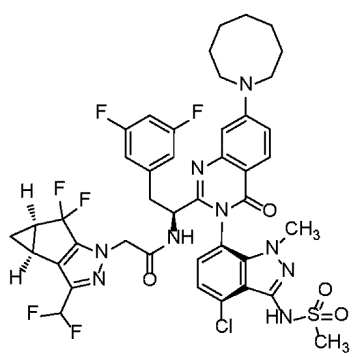
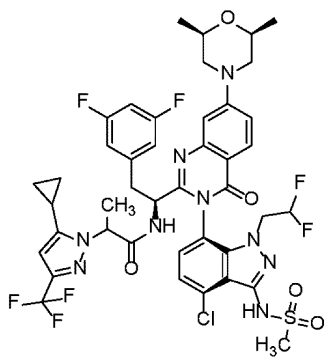
50



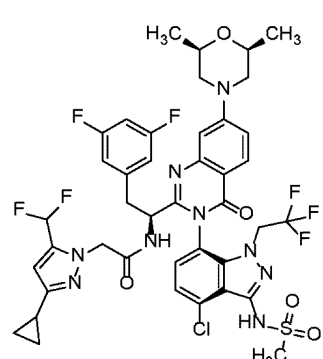
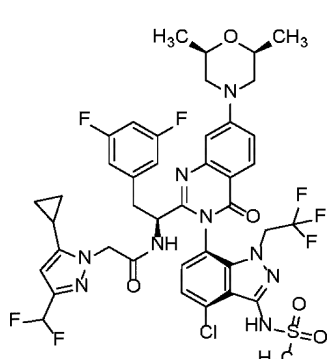
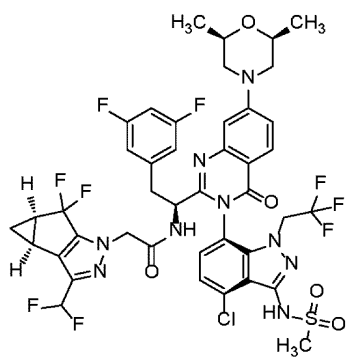
10



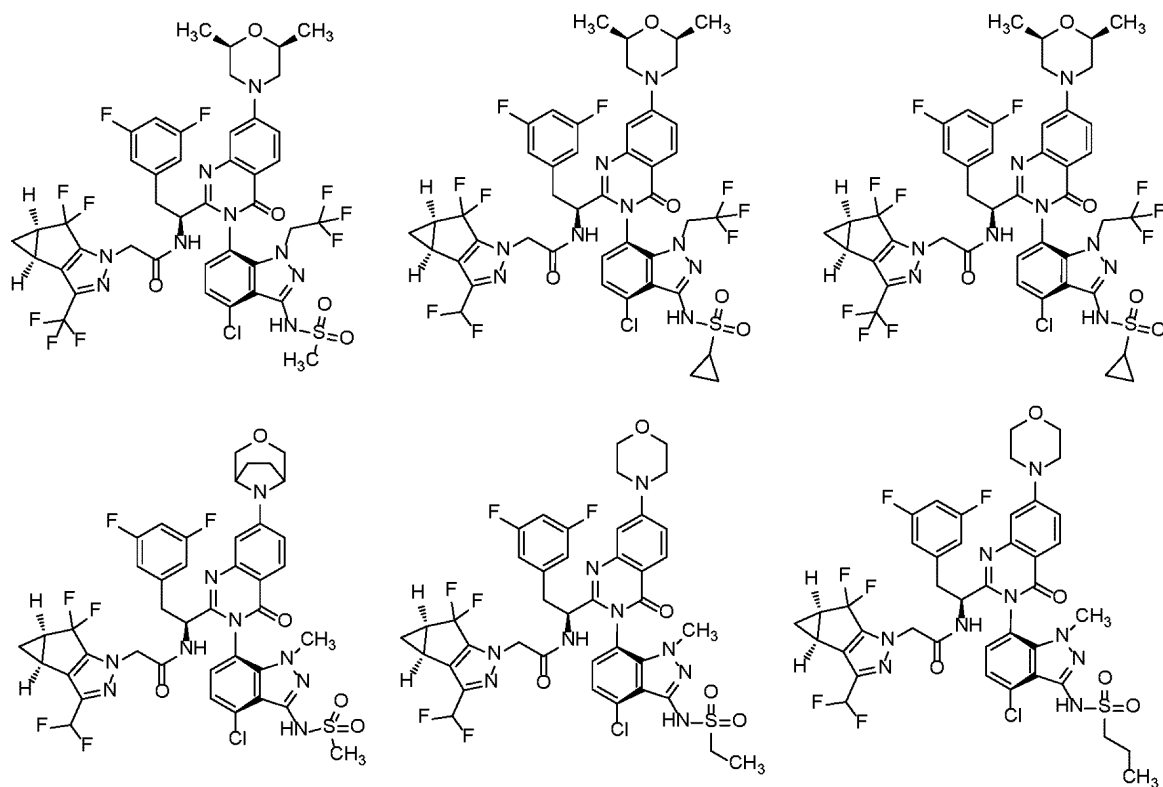
20



30



40



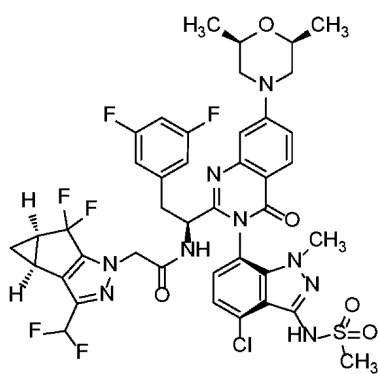
及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、化合物又は塩を開示する。

【0056】

別の実施形態において、本発明は、

【0057】

【化21】



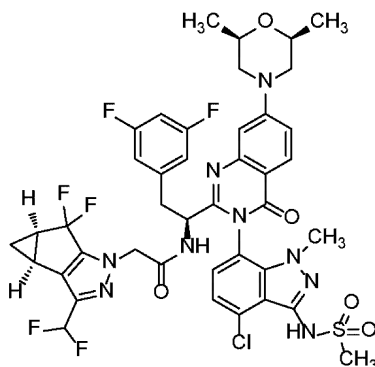
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物又は塩を開示する。

【0058】

別の実施形態において、本発明は、

【0059】

【化 2 2】



10

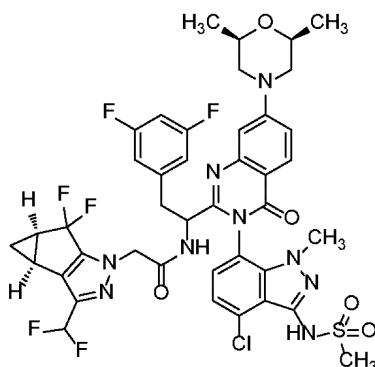
及びその薬学的に許容される塩から選択される、化合物又は塩を開示する。

【 0 0 6 0】

別の実施形態において、本発明は、

【 0 0 6 1】

【化 2 3】



20

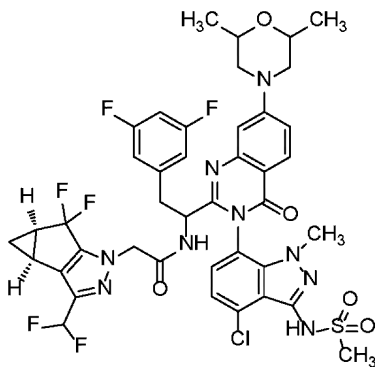
及びその薬学的に許容される塩から選択される、化合物又は塩を開示する。

【 0 0 6 2】

別の実施形態において、本発明は、

【 0 0 6 3】

【化 2 4】



40

及びその薬学的に許容される塩から選択される、化合物又は塩を開示する。

【 0 0 6 4】

式I又は式IIの化合物の塩は薬学的に許容される。そのような塩は酸付加塩であっても塩基付加塩であってもよい。好適な薬学的に許容される塩の概説については、Berge et al, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977を参照されたい。一実施形態において、酸付加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸水

50

素塩、酢酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、糖酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、カンシル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びパモ酸塩から選択される。一実施形態において、塩基付加塩には、金属塩(例えばナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム及び亜鉛)及びアンモニウム塩(例えばイソプロピルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミンの塩)が含まれる。その他の塩(例えばトリフルオロ酢酸塩及びシュウ酸塩)は、式I又は式IIの化合物並びにそれらの薬学的に許容される塩の製造に使用してもよく、本発明の範囲内に含まれる。式I又は式IIの化合物の塩の全ての可能な化学量論的及び非化学量論的形態が本発明の範囲内に含まれる。酸及び塩基付加塩は、式I又は式IIの化合物を好適な溶媒中にて適切な酸又は塩基で処理し、続いて結晶化及び濾過を行うことによって、熟練した化学者により調製され得る。

10

【0065】

本発明の化合物のいくつかは立体異性体形態で存在する。本発明は、アトロブ異性体を含むエナンチオマー及びジアステレオマーを含めて化合物の全ての立体異性体形態を含む。用語ホモキラルは、単一の立体異性体である構造を記載するために、認められている慣例による記述語として使用される。絶対立体化学は全ての場合に割り当てられたわけではない。したがって、化合物は、不特定としてキラル中心にて描かれるが、ホモキラルとして標識されており、手順において、これは、その特性、例えば、化学者の慣習による通常又はキラルカラムからの最初の溶出により特定される。提供される実験手順は、絶対配置で描かれていない場合であっても正確な化合物を製造する方法を教示していることに留意すべきである。立体異性体を製造及び分離する方法は当技術分野において公知である。本発明は化合物の全ての互変異性形態を含む。本発明はアトロブ異性体及び回転異性体を含む。

20

【0066】

式I又は式IIの化合物については、可変置換基の任意の例の範囲を、可変置換基の任意の他の例の範囲とともに独立に使用することができる。したがって、本発明は異なる態様の組合せを含む。いくつかの例においては、全ての中心の立体化学が明瞭に割り当てられず、そのためそれらはジアステレオマー1及びジアステレオマー2又はエナンチオマー1若しくはエナンチオマー2などと呼ばれる可能性があり、これらのことは当技術分野で熟練した化学者により理解されている。他の場合には、アトロブ異性体が観察されることがあり、これらは、化合物を取り扱う条件に応じて、遅い若しくは速い速度で変換するか、又は全く変換しないと理解される。これらは、周囲温度で相互変換する場合にはアトロブ異性体の混合物と呼ばれ、又は単離されている場合にはアトロブ異性体1及びアトロブ異性体2と呼ばれる。化合物は結晶構造からの正確な構造割り当てではなくそれらの特性により特定されるので、指定されない場合、アトロブ異性体は化学構造により網羅され、網羅されると推論されると当技術分野で理解されている。

30

【0067】

本発明の方法において、好ましい投与経路は、経口及び皮下に送達する注射によるものである。したがって、好ましい医薬組成物には、経口投与に適した組成物(例えば錠剤)及び注射に適した製剤が含まれる。

40

【0068】

本発明の化合物は、それらの生物学的標的としてHIVカプシドを有すると考えられており、したがって、それらの作用機序は、HIVカプシドの機能を1つ以上の方法で修正することである。

【0069】

本発明の化合物及びそれらの塩、溶媒和物、又はそれらの他の薬学的に許容される誘導体は、単独で、又は他の治療剤と組み合わせて用いることができる。本発明の化合物及び任意の他の薬学的に活性な薬剤(複数可)は一緒に投与しても別々に投与してもよく、別々に投与する場合には、投与は同時に又は連続的に任意の順序で行うことができる。本発明の化合物及び他の薬学的に活性な薬剤(複数可)の量並びに投与の相対的なタイミングは、

50

所望の併用治療効果が達成されるように選択されることになる。本発明の化合物及びそれらの塩、溶媒和物又は他の薬学的に許容される誘導体と他の処置剤とを組み合わせた投与は、(1)複数の化合物を含む単一の医薬組成物又は(2)各々が化合物のうちの1つを含む別々の医薬組成物にて同時に投与することにより組み合わせたものであってもよい。代替的に、組合せは、一方の処置剤を最初に投与して他方を2番目に投与するか又はその逆の順序で投与する連続的方法で、別々に投与してもよく、適切な場合には、異なる薬剤を異なるスケジュールで投与することができる。そのような連続的投与は、時間的に近くても時間的に離れていてもよい。式I、II若しくはIIIの化合物又はそれらの塩及び他の薬学的に活性な薬剤(複数可)の量並びに投与の相対的なタイミングは、所望の併用治療効果が達成されるように選択されることになる。

10

【0070】

したがって、本発明の化合物及び塩は、HIVの予防又は処置において有用な1つ以上のさらなる薬剤と組み合わせ使用することができる。好適なさらなる薬剤としては、例えば、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤及びHIVインテグラーゼ阻害剤が挙げられる。好ましいさらなる薬剤としては、例えば、ドルテグラビル、ラミブジン、ホステムサビル、カボテグラビル、マラビロク、リルピピリン、Reyataz、テノホビル、アラフェナミド、EfDA、ドラビリン及びPrezistaが挙げられる。特に好ましいさらなる薬剤としては、例えば、ドルテグラビル、ラミブジン、ホステムサビル及びカボテグラビルが挙げられる。

20

【実施例】

【0071】

一般的手順A:

適切な大きさの反応容器において、適切な第二級アミン(5当量)、N-((S)-1-(7-ブロモ-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(1当量)、RuPhos Pd G3(0.1当量)を、アルゴン下で攪拌子を備えた乾燥バイアル中で合わせた。1,4ジオキサン(0.1M)、続いて1,4-ジオキサン(0.6M)中のカリウムtert-ブトキシド(2.2当量)及びフェノール(2.1当量)の予混したスラリーを添加した。アルゴンでのパージ後、反応物を100℃で2時間加熱した。周囲温度に冷却したら、反応混合物を濃縮し、残留物をDMF(2.0mL)に溶解し、次いで固体を除去することを必要とする場合は濾過した。濾液を分取HPLC精製に供して、示されている生成物を得た。

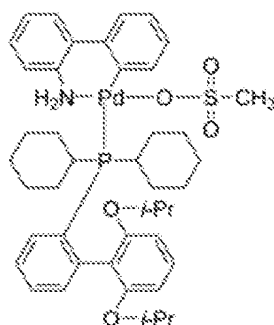
30

【0072】

「RuPhos Pd G3」(CAS:1445085-77-7)の構造は:

【0073】

【化25】



40

である。

【0074】

50

一般的手順B:

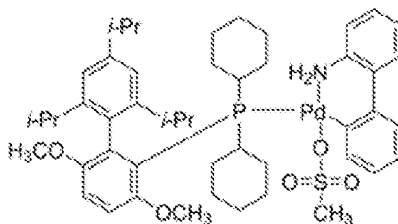
適切な大きさの反応容器において、適切な第二級アミン(5当量)、N-((S)-1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-((3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(1当量)、BrettPhos Pd G3(0.1当量)を、アルゴン下で撹拌子を備えた乾燥バイアル中で合わせた。1,4ジオキサン(0.1M)、続いて1,4-ジオキサン(0.6M)中のカリウムtert-ブトキシド(2.2当量)及びフェノール(2.1当量)の予混したスラリーを添加した。バイアルをアルゴンでパージし、100℃で2時間加熱した。周囲温度に冷却したら、反応混合物を濃縮し、残留物をDMF(2.0mL)に溶解し、次いで固体を除去することを必要とする場合は濾過した。濾液を分取HPLC精製に供して、示されている生成物を得た。

【0075】

「BrettPhos Pd G3」(CAS:1470372-59-8)の構造は:

【0076】

【化26】



である。

【0077】

一般的手順C:

1ドラムバイアルに、アミン塩酸塩(0.141~0.282mmol)、次いで無水ジオキサン(1.0mL)を添加した。バイアルに、カリウムtert-ブトキシド(1.0~1.2当量)を添加した。バイアルを封止し、次いで混合物を2~3分激しく混合した。溶液をEt₂O(1.0mL)で希釈し、次いで0.4ミクロンシリンジフィルターに通して濾過した。濾液を、溶液の体積が1.0mL未満に減少するまで窒素ガス流下で濃縮した。残留物をジオキサンで1.0mLの最終体積に希釈した。この溶液は、以下の手順で使用され、反応当量は、臭化物を限定するように調整される(1当量)。撹拌子を備えた5mLガラスバイアルに、臭化物(0.028~0.056mmol、1.0当量)、RuPhos Pd G3(0.1当量)、フェノール(2.5当量)及びカリウムtert-ブトキシド(2.1当量)をその順序で添加した。バイアルにセプタムシールで蓋をし、次いでAr雰囲気下に置いた(真空/充填×3)。バイアルに、上記生成されたアミン(5当量)の溶液を添加した。バイアルを再度Ar雰囲気下に置いた(真空/充填×3、真空ステップ中に穏当な発泡が観察された)。バイアルを0.5~2時間撹拌しながら100℃加熱浴/ブロックに入れた。周囲温度に冷却したら、反応混合物を濃縮し、残留物をDMF(2.0mL)に溶解し、次いで固体を除去することを必要とする場合は濾過した。濾液を分取HPLC精製に供して、示されている生成物を得た。

【0078】

HPLC精製:

HPLC精製は以下に示す条件のうちの1つを使用して行い、場合により続いて、以下に示す異なる条件を使用する第2のHPLC精製を行った。粗反応混合物で得られた分析HPLCデータに基づいて、最初の溶媒A:溶媒B比、勾配時間、最終の溶媒A:溶媒B比、及び最終の溶媒A:溶媒B濃度での保持時間を修正することにより、精製条件を各標的化合物に対して最適化した。

HPLC条件A:カラム:Zorbax Eclipse Plus C18、21.2×100mm、5 μm粒子;溶媒A=100%水中0.1%ギ酸。溶媒B=アセトニトリル。流速=40mL/分。波長=215及び254nm。ESI+範囲:150~1500ダルトン。

HPLC条件B:カラム:Sunfire prep C18 OBD、30×100mm、5 μm粒子;溶媒A:水:MeCN 95:5 0.1%TFA含有、溶媒B:MeCN:水 95:5 0.1%TFA含有。流速=42mL/分。波長=220及び254nm。

HPLC条件C:カラム:Waters Xterra C18、19×100mm、10 μm粒子;溶媒A=100%水中0.1%NH₄OH。溶媒B=アセトニトリル。流速=40mL/分。波長=215及び254nm。ESI+範囲:150~1500ダルトン。

【0079】

一般的LCMS分析方法:

LCMS方法A:

波長1:220nm、波長2:254nm、注入体積:5.00 μl、停止時間:4.00、勾配時間:3.0、開始%B:0、終了%B:100、全流量:0.80ml/分、溶媒A:95:5 水:MeCN 0.1%TFA、溶媒B:5:95 水:MeCN 0.1%TFA、カラム:Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7 μm粒子。

LCMS方法B:

波長1:220nm、波長2:254nm、注入体積:5.00 μl、停止時間:4.00、勾配時間:3.0、開始%B:20、終了%B:100、全流量:1.20ml/分、溶媒A:95:5 水:MeCN 0.1%TFA、溶媒B:5:95 水:MeCN 0.1%TFA、カラム:Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7 μm粒子。

LCMS方法C:

カラム:Acquity UPLC BEH C18、2.1×30mm、1.7 μm粒子;溶媒A=100%水中0.1%ギ酸。溶媒B=100%アセトニトリル中0.1%ギ酸。流量=0.8mL/分。開始%B=5。最終%B=95。勾配時間=1.6分、次いで95%Bで0.25分保持。波長=215nm。

LCMS方法D:

カラム:Waters XTerra C18、4.6×50mm、5 μm粒子;溶媒A=100%水中0.1%NH₄OH。溶媒B=アセトニトリル。流量=2.5mL/分。開始%B=5。最終%B=95。勾配時間=4分、次いで95%Bで1分保持。波長=215nm及び254nm。

LCMS方法E:

カラム:Zorbax Eclipse Plus C18、2.1×50mm、1.7 μm粒子;溶媒A=100%水中0.1%ギ酸。溶媒B=100%アセトニトリル中0.1%ギ酸。流量=1mL/分。開始%B=5。最終%B=95。勾配時間=2.1分、次いで95%Bで0.3分保持。波長=215及び254nm。

LCMS方法F:

カラム:Acquity BEH C18、2.1×100mm、1.7 μm粒子;溶媒A=水中0.05%TFA;溶媒B=MeCN。流量=0.45mL/分。カラム温度=35°C。波長=214nm。勾配(分/%B):0/3、0.4/3、7.5/98、9.5/98、9.6/3、10/3。

LCMS方法G:

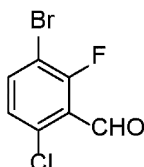
カラム:Acquity BEH C18、2.1×50mm、1.7 μm粒子;溶媒A=水中0.1%ギ酸;溶媒B=MeCN中0.1%ギ酸。流量=0.6mL/分。カラム温度=35°C。ダイオードアレイにより検出された。勾配(分/%B):0/3、0.4/3、3.2/98、3.8/98、4.2/3、4.5/3。

【0080】

3-ブromo-6-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドの調製

【0081】

【化27】



10

20

30

40

50

無水THF(2.0L)中の1-ブromo-4-クロロ-2-フルオロベンゼン(200g、0.955mol、1.0当量)の攪拌溶液に、THF(2.0M、620mL、1.24mol、1.3当量)中のLDAの溶液を-50℃で添加した。反応混合物を-20℃に加温し、1時間攪拌した。混合物を-50℃に冷却し、混合物にDMF(184.8mL、2.48mol、2.6当量)をゆっくりと添加し、-50℃の温度を維持した。混合物を0℃に加温し、同じ温度(0℃)で30~45分攪拌した。混合物を、氷冷水(2.0L)のゆっくりとした添加によりクエンチした。反応混合物を酢酸エチル(2.0L)で希釈し、室温で15分攪拌した。有機層を分離し、保存し、水層を酢酸エチル(2×1.0L)で抽出した。合わせた有機層を水(2×1.0L)、1.0N HCl(1.0L)、次いで15% NaCl溶液(2.0L)で洗浄した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた粗固体は、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。粗生成物の収率:210.0g(93%)。

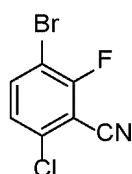
10

【0082】

3-ブromo-6-クロロ-2-フルオロベンゾニトリルの調製

【0083】

【化28】



20

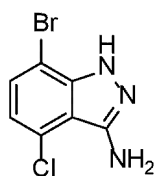
水(2.1L)中の3-ブromo-6-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド(210.0g、0.89mol、1.0当量)の攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸(175.15g、1.55mol、1.75当量)を室温で添加した。反応混合物を50℃に加熱し、18時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、1~1.5時間攪拌した。固体を濾過により単離し、次いで水で洗浄した。湿潤固体を真空下、50℃で12~15時間乾燥させて、3-ブromo-6-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド、190.0g(91%)を得た。

【0084】

7-ブromo-4-クロロ-1H-インダゾール-3-アミンの調製

【0085】

【化29】



30

水冷コンデンサー、温度計及び機械式攪拌機を取り付けた3L三口丸底フラスコに、3-ブromo-6-クロロ-2-フルオロベンゾニトリル(100g、427mmol)及びエタノール(500mL)を添加した。溶液にヒドラジン水和物(104ml、2133mmol)を室温で添加した。溶液を80℃に加熱し、その温度で1時間維持し、そこで混合物は均一な溶液になり、LCMS分析は、反応が完了したことを示した。溶液を45℃に冷却し、次いで水(1L)をゆっくりと添加して、白色沈殿物を濃厚なスラリーとして生成した。混合物の添加後、30分攪拌した。固体を濾過により単離した。固体を水(1L)で洗浄し、次いで真空下、45℃で乾燥させて、7-ブromo-4-クロロ-1H-インダゾール-3-アミンを淡橙色固体、103g(98%)として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.21 (bs, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.34 (bs, 2H) ppm.

40

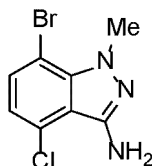
【0086】

7-ブromo-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-アミンの調製

【0087】

50

【化30】



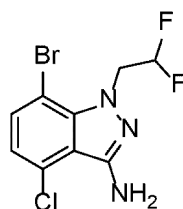
エタノール(1.08L)中の3-ブromo-6-クロロ-2-フルオロベンゾニトリル(360.0g、1.55 mol、1.0当量)の溶液に、メチルヒドラジン硫酸塩(1.11kg、7.73mol、5.0当量)を添加し、続いてトリエチルアミン(1.3L、9.3mol、6.0当量)を25～35℃で添加した。反応混合物を110℃に加熱し、その温度で15時間維持した。混合物を室温に冷却し、混合物に水(3.0L)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。固体を濾過により単離し、水で洗浄した。湿潤固体を真空下、50℃で12～15時間乾燥させた。物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 90:10→60:40)に供して、7-ブromo-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-アミンを淡黄色固体、185.0g(46%)として得た。

【0088】

7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-アミンの調製

【0089】

【化31】



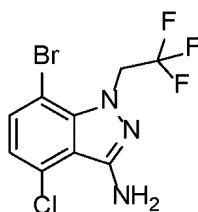
乾燥THF(1.92L)中の7-ブromo-4-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン(128.0g、0.52 mol、1.0当量)の攪拌溶液に、^tBuOK(76g、0.67mol、1.3当量)を0℃で少量ずつ添加した。反応混合物を0℃で10分攪拌し、次いで溶液に2,2-ジフルオロエチルトリフルオロ-メタンスルホネート(122.5g、0.57mol、1.1当量)を0℃でゆっくりと添加した。混合物を室温にゆっくりと加温し、次いで2時間攪拌した。混合物を氷冷水(3.0L)及びMTBE(2×1.5L)で希釈した。有機層を分離し、水(2×1.2L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 95:5→90:10)に供した。所望しない位置異性体で汚染された生成物含有画分を濃縮し、次いでDCM(5mL/g)で摩砕して、所望の純粋生成物を得、これを、次いで純粋物質の画分と合わせた。このプロセスにより、7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-アミンを薄黄色固体、110g(68%)として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7.55 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.96 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.1-6.5 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.94 (dt, 2H, J=3.8, 14.1 Hz).

【0090】

7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-アミンの調製

【0091】

【化32】



乾燥DMF(700mL)中の7-ブロモ-4-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン(70g、284mmol、1.0当量)の攪拌溶液に、 Cs_2CO_3 (184g、568mmol、2当量)を室温で少量ずつ添加した。反応混合物を室温で10分攪拌した。反応混合物に、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(72.5g、312mmol、1.10当量)を室温でゆっくりと添加した。反応の完了後(TLCによりモニターした)、混合物を氷冷水(700mL)で希釈し、そこで沈殿物が形成された。混合物を室温に加温し、次いで室温で30分攪拌した。固体を濾過により単離し、次いで水(500mL)で洗浄した。湿潤生成物をDMF(350mL)に溶解し、次いで室温で、水(350mL)で希釈した。塊を30分攪拌し、次いで固体を濾過により収集し、水(200mL)、続いてヘキサン(700mL)で洗浄した。湿潤固体を真空下、50~55°Cで18~20時間乾燥させて、7-ブロモ-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-アミン(4)を薄黄色固体、64.0g(69%)として得た。

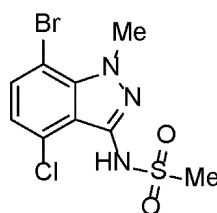
10

【0092】

N-(7-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【0093】

【化33】



20

CH_2Cl_2 (900mL)中の7-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-アミン(90g、0.34mol、1.0当量)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(「DIPEA」、180.4mL、1.04mol、3.0当量)及び4-ジメチルアミノピリジン(「DMAP」、2.07g、0.017mol、0.05当量)を添加した。混合物を5分攪拌し、次いで0°Cに冷却し、メタンスルホンクロリド(67.7mL、0.87mol、2.5当量)を添加し、発熱が認められた。反応混合物を室温に加温し、その温度で3時間攪拌し、そこで沈殿物が形成された。混合物をジクロロメタン(1.0L)で希釈し、次いで水(2.0L)、続いてHCl水溶液(1.0M、1.0L)、次いでブライン(1.5L)で洗浄した。有機溶液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮した。粗残留物をEtOH(1.8L)に溶解した。溶液にNaOH水溶液(20%、650mL)を室温で添加し、そこでわずかな発熱が認められた。得られた混合物を2時間攪拌し、そこで混合物は均一な溶液になった。溶液を水(2.0L)で希釈し、pHを、HCl水溶液(1.0M、およそ3.0L)を使用してpH2~3に調整した。形成された沈殿物を濾取した。固体を水で洗浄し、次いで真空中で乾燥させて、N-(7-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドをオフホワイトの固体、96g(82%)として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.95 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.42 (s, 3H). LC/MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 337.80.

30

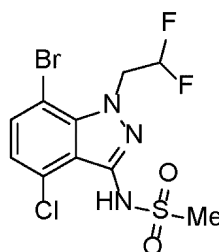
【0094】

N-(7-ブロモ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

40

【0095】

【化34】



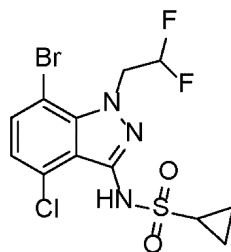
50

乾燥DCM(400mL)中の7-ブロモ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-アミン(40.0g、0.12mol、1.0当量)の攪拌溶液に、DIPEA(67mL、0.38mol、3.0当量)及びDMAP(0.78g、0.0064mol、0.05当量)を添加した。溶液を5分攪拌し、次いで反応混合物を0℃に冷却し、混合物にメタンスルホニルクロリド(31.0mL、0.38mol、3.0当量)をゆっくりと添加した。反応混合物を室温に加熱し、次いで2時間攪拌した。反応の完了後(TLCによりモニターした)、混合物をDCM(2×2.5L)及び水(2.0L)で希釈した。有機層を分離し、水(2×1.5L)、ブライン(1.5L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をエタノール(320mL)に溶解し、溶液にNaOH水溶液(20%w/w、320mL)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応の完了後(TLCによりモニターした)、混合物を水(1.0L)で希釈し、HCl水溶液(1.0M)を使用してpH2〜3に酸性化した。得られた固体を濾過により収集した。固体をヘキサン:EtOAc(95:5、10V)で摩砕し、再度濾過により単離した。湿潤固体を真空下、50℃で乾燥させて、N-(7-ブロモ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(5)を薄黄色固体、45.7g(91%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (bs, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.16 (tt, J₁ = 4.3 Hz, J₂ = 8.6 Hz, J₃ = 55.4 Hz, 1H), 5.15 (td, J₁ = 4.3 Hz, J₂ = 12.7 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H).
【0096】

N-(7-ブロモ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの調製

【0097】

【化35】



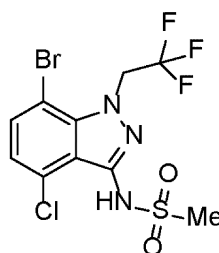
乾燥ピリジン(100mL)中の7-ブロモ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-アミン(10g、0.032mol、1.0当量)の攪拌溶液に、シクロプロピルスルホニルクロリド(18.1g、0.128mol、4.0当量)を添加した。反応混合物を室温で48時間攪拌した。混合物を水(400mL)で希釈し、MTBE(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3×300mL)、ブライン(300mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗物質をヘキサン(15V)で摩砕して、N-(7-ブロモ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドを薄赤色固体、11.1g(82%)として得た。

【0098】

N-(7-ブロモ-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【0099】

【化36】



10

20

30

40

50

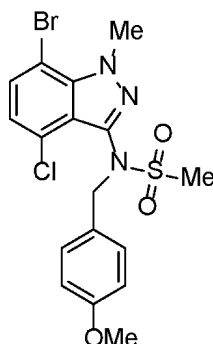
乾燥DCM(600mL、10V)中の7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-アミン(60g、182.64mmol、1.0当量)の攪拌溶液に、DIPEA(94.8ml、547.92mmol、3.0当量)及びDMAP(1.11g、9.13mmol、0.05当量)を添加した。15分攪拌した後、溶液を0℃に冷却した。溶液にメタンスルホンクロリド(52.3g、456.6mmol、3.0当量)をゆっくりと添加した。反応混合物を次いで室温に加温し、室温で2時間攪拌した。反応(ビスメシル化)の進行をTLCによりモニターした。反応が完了したと決定された後、混合物をDCM(200mL)及び水(200mL)で希釈した。有機層を単離し、水(500mL)、ブライン(300mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物をエタノール(600mL)に溶解し、溶液にNaOH水溶液(20%w/w、600mL)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応の完了後(モノ脱メシル化、TLCによりモニターした)、溶液を水(300mL)で希釈し、HCl水溶液(1.0M)を使用してpH2~3に酸性化した。得られた固体を濾過により単離し、次いで水で洗浄した。固体を真空中、50~55℃で乾燥させた。固体物質を、ヘキサン:EtOAc(95:5、15V)を使用する摩砕によりさらに精製して、N-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドを薄黄色固体、55.1g(75%)として得た。

【0100】

N-(7-ブromo-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの調製

【0101】

【化37】



DMF(980mL)中のN-(7-ブromo-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(49g、0.144mol、1.0当量)の混合物に、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(23.54mL、0.17mol、1.2当量)を添加した。混合物に炭酸セシウム(61.3g、0.18mol、1.3当量)を添加した。混合物を80℃に加熱し、その温度で2時間維持した。反応の完了後(TLCによりモニターした)、混合物を水(2.0L)に注ぎ入れた。混合物をEtOAc(2×1.5L)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1.0L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物をヘキサン:EtOAc(9:1、120mL)から結晶化して、所望の生成物N-(7-ブromo-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドを白色固体として得た。収率:62g(94%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.99 (br s, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.40 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.01 (s, 3H)。

【0102】

N-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの調製

【0103】

10

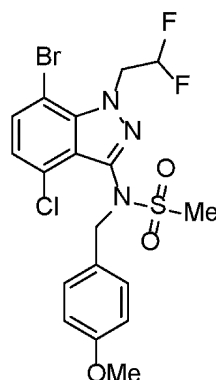
20

30

40

50

【化 3 8】



10

DMF(460mL、10V)中のN-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(45.7g、0.117mol、1.0当量)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(22.1g、0.141mol、1.2当量)の攪拌溶液に、炭酸セシウム(49.8g、0.152mol、1.3当量)を添加した。反応混合物を80℃に加熱し、同じ温度で2時間攪拌した。反応の完了後(TLCによりモニターした)、混合物を室温に冷却し、次いで水(2.0L)に注ぎ入れた。混合物をEtOAc(2×1.5L)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1.0L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗物質をシリカゲルカラム精製(ヘキサン:EtOAc 85:15→75:25で溶出する)に供して、N-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドを薄黄色固体、56g(93%)として得た。

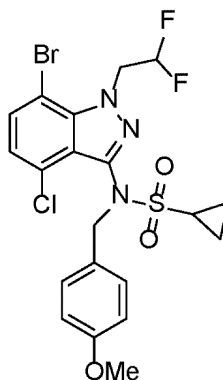
20

【0104】

N-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミドの調製

【0105】

【化 3 9】



30

40

DMF(150mL)中のN-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロ-プロパンスルホンアミド(15g、0.036mol、1.0当量)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(6.79g、0.043mol、1.2当量)の攪拌した混合物に、炭酸セシウム(15.32g、0.047mol、1.3当量)を添加した。反応混合物を80℃に加熱し、その温度で2時間攪拌した。反応の完了後(TLCによりモニターした)、混合物を水(300mL)に注ぎ入れ、生成物をMTBE(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(300mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗物質をシリカゲルカラム精製(ヘキサン:EtOAc 80:20→75:25)に供して、N-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドをゴム状液体、16.5g(86%)として得た。

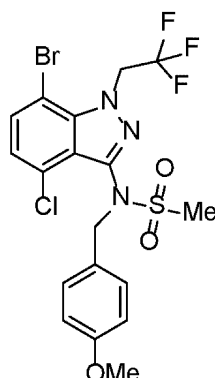
50

【0106】

N-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの調製

【0107】

【化40】



10

乾燥DMF(60mL、10V)中のN-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(6.0g、14.77mmol、1.0当量)の攪拌溶液に、Cs₂CO₃(6.25g、19.20mmol、1.3当量)を室温で少量ずつ添加した。混合物を室温で10分攪拌し、次いで混合物に1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(2.77g、17.724mmol、1.2当量)をゆっくりと添加した。反応混合物を80℃に加熱し、その温度で2時間維持した。反応の完了後(TLCによりモニターした)、混合物を室温に冷却し、次いで氷冷水(60mL)及び酢酸エチル(60mL)で希釈した。有機層を単離し、水(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗物質を、ヘキサン:EtOAc(97:3、15V)を使用して摩砕して、N-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドを薄黄色固体、7.0g(90%)として得た。

20

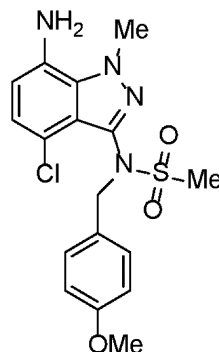
【0108】

N-(7-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの調製

30

【0109】

【化41】



40

NMP(900mL)中のN-(7-ブromo-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(55g、0.12mol、1.0当量)の攪拌溶液に、ヨウ化銅(I)(4.57g、0.024mol、0.2当量)を室温で添加し、アスコルビン酸ナトリウム(47.4g、0.24mol、2当量)及び(1R, 2R)-N₁,N₂-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(8.52g、0.06mol、0.5当量)を室温で添加した。次いで水(182mL)中のアジ化ナトリウムの溶液(23.3g、0.36mol、3.0当量)。混合物を100℃に加熱し、その温度で12時間維持した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(1.5L)で希釈し、次いでセライトパッドに通し

50

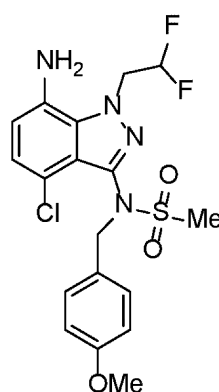
て濾過した。フィルターパッドをEtOAc(500mL)で抽出した。合わせた濾液を水(2.0L)で希釈し、有機層を単離し、保存した。水性相をEtOAc(2×1.0L)で抽出した。合わせた有機層を水(1.0L);ブライン(1.0L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質を、シリカカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 100:0→80:20)により精製して、表題化合物、N-(7-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドをオフホワイトの固体、27.0g(57%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.29 (m, 2H), 6.89 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 6.48 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.11 (br.s, 1H), 4.81 (br.s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.80 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.99 (s, 3H). LC/MS (M+H)⁺ = 395.00. 【0110】

10

N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの調製

【0111】

【化42】



20

NMP(745mL)中のN-(7-ブロモ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(62g、0.12mol、1.0当量)の攪拌溶液に、ヨウ化銅(I)(4.64g、0.024mol、0.2当量)、アスコルビン酸ナトリウム(48.3g、0.24mol、2当量)及び(1R, 2R)-N₁,N₂-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(8.7g、0.06mol、0.5当量)を室温で添加した。混合物に水(204mL)中のアジ化ナトリウム(23.8g、0.36mol、3.0当量)の溶液を添加した。混合物を100℃に加熱し、その温度で15時間維持した。混合物を室温に冷却し、次いで酢酸エチル(1.5L)で希釈した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、フィルターパッドをEtOAc(500mL)で抽出した。合わせた濾液を水(2.0L)で希釈し、有機層を分離し、水層をEtOAc(2×1.0L)で抽出した。合わせた有機層を水(1.2L)、ブライン(1.0L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 100:0→75:25)に供して、表題化合物、N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドをオフホワイトの固体、23.0g(44%)として得た。

30

【0112】

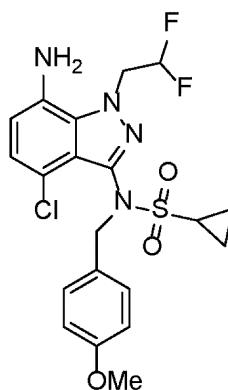
N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミドの調製

【0113】

40

50

【化 4 3】



10

NMP(512mL)中のN-(7-ブロモ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド(32g、0.059mol、1.0当量)の攪拌溶液に、ヨウ化銅(I)(2.27g、0.012mol、0.2当量)、アスコルビン酸ナトリウム(23.7g、0.12mol、2当量)及び(1R、2R)-N₁,N₂-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(4.25g、0.03mol、0.5当量)を室温で添加した。混合物に水(112mL)中のアジ化ナトリウム(11.6g、0.18mol、3.0当量)の溶液を添加した。反応物を100℃に加熱し、同じ温度で18時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(1.2L)で希釈した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、EtOAc(300mL)で抽出した。合わせた濾液を水(1.5L)に注ぎ入れ、有機層を単離し、保存した。水層をEtOAc(2×0.8L)で抽出した。合わせた有機層を水(0.8L)、ブライン(0.8L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 100:0→80:20)に供して、表題化合物、N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミドをオフホワイトの固体、14.2g(50%)として得た。

20

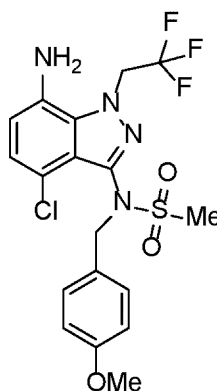
【0114】

N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの調製

30

【0115】

【化 4 4】



40

NMP(45mL)中のN-(7-ブロモ-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(3g、5.69mmol、1.0当量)の攪拌溶液に、ヨウ化銅(I)(0.22g、1.13mmol、0.2当量)、アスコルビン酸ナトリウム(2.25g、11.38mmol、2当量)及び(1R、2R)-N₁,N₂-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.4g、2.84mmol、0.5当量)を室温で添加した。混合物に水(15mL)中のアジ化ナトリウム(1.1g、17.07mmol)の溶液を添加した。混合物を100℃に加熱し、その温度で13時間維持した。反応混合物を室温に冷却し、次いで酢酸エチル(50mL)で希釈した。混合

50

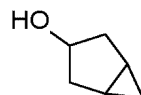
物をセライトパッドベッドに通して濾過し、EtOAc(30mL)で抽出した。合わせた濾液を水(50mL)に注ぎ入れ、有機層を単離し、保存した。水性相をEtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機物を水(50mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 100:0→75:25)に供して、表題化合物、N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドをオフホワイトの固体、1.6g(61%)として得た。

【0116】

ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オールの調製

【0117】

【化45】



【0118】

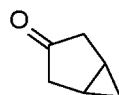
DCM(1200mL)中のシクロペンタ-3-エノール(130g、1545mmol)の攪拌溶液に、N₂雰囲気下で、ヘキサン中のジエチル亜鉛の溶液(1.0M、3091mL、3091mmol)を0~5℃で3時間かけて滴下添加した。溶液に、DCM(300mL)中のジヨードメタン(249mL、3091mmol)の溶液を、0℃で1時間かけて滴下添加した。反応混合物を27℃に加温し、そこで白色沈殿物の形成が観察された。混合物を16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、20%EtOAc/pet、R_f=0.3、UV不活性、PMA活性)によりモニターした。反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液(1.5L)の慎重な添加によりクエンチした。混合物をセライトパッドに通して濾過した。水層をDCM(2×1L)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮して、粗製のビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オールを赤色液体、180gとして得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.41 - 4.35 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.73 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 0.57 - 0.43 (m, 2H). GCMS: m/z = 98.1).

【0119】

ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンの調製

【0120】

【化46】



DCM(5000mL)中のビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オール(210g、2054mmol)の攪拌溶液に、N₂雰囲気下で、デス-マーチンペルヨージナン(954g、225mmol)を0℃で少量ずつ添加した。混合物を27℃に加温し、次いで16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、20%アセトン/Hex、R_f=0.3、UV不活性、PMA活性)によりモニターした。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液をNaOH水溶液(1N、8×1L)で洗浄した。合わせた水性相をDCM(5×1L)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下(浴温度:20℃)で濃縮して、粗製のビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンを褐色液体として得た。液体を70℃での下方蒸留によりさらに精製して、ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンを淡黄色粘性液体、125g(62%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 0.92 - 0.86 (m, 1H), -0.01 - -0.08 (m, 1H); GCMS: M/Z = 96.1.

【0121】

2-(2,2-ジフルオロアセチル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンの調製

【0122】

10

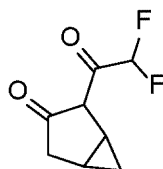
20

30

40

50

【化 4 7】



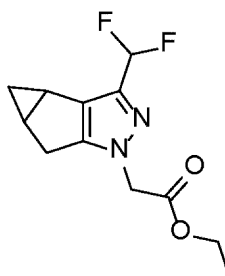
THF(1500mL)中のビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン(125g、1274mmol)の攪拌溶液に、LDA(THF中2.0M、0.701L、1402mmol)をN₂雰囲気下、-78℃で添加した。溶液を-78℃で1時間攪拌した。溶液に、THF(300mL)中のジフルオロ酢酸エチル(174g、1402mmol)の溶液を30分かけてゆっくりと添加し、-78℃の温度を維持した。反応混合物を27℃に加温し、次いで1時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、20%アセトン/ヘキサン、R_f=0.3、UV活性)によりモニターした。反応混合物をHCl水溶液(1N、2000mL)の添加によりクエンチした。混合物を30分攪拌し、次いでEtOAc(3×1000mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1000mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、2-(2,2-ジフルオロアセチル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンを淡黄色粘性液体、180g(71%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.18 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.35 (d, J = 19.4 Hz, 1H), 2.14 (br s, 1H), 1.26 - 1.21 (m, 1H), 1.04-1.03 (m, 1H), 0.22-0.21 (m, 1H), LCMS: M/Z = 173.17).

【0 1 2 3】

エチル2-(3-(ジフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセテートの調製

【0 1 2 4】

【化 4 8】



【0 1 2 5】

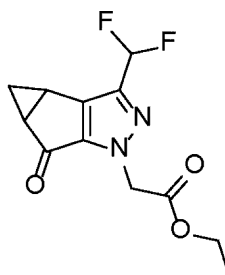
エタノール(2L)中の2-(2,2-ジフルオロアセチル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン(180g、910mmol)の攪拌溶液に、エチル2-ヒドラジニアセテート塩酸塩(422g、2729mmol)、続いて硫酸(20mL、375mmol)をN₂雰囲気下、27℃で添加した。混合物を30分攪拌し、次いで100℃に加熱し、16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、20%アセトン/ヘキサン、R_f=0.3、UV活性)によりモニターした。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をEtOAc(2000mL)に溶解し、水(2×1L)、ブライン(1.0L)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(pet.:アセトン 100:0→98:2)に供して、エチル2-(3-(ジフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセテートをオフホワイトの固体、110g(46%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6.86 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 - 1.03 (m, 1H), 0.14 (q, J = 4.3 Hz, 1H).

【0 1 2 6】

エチル2-(3-(ジフルオロメチル)-5-オキソ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセテートの調製

【0127】

【化49】



10

シクロヘキサン(3.5L)中のエチル2-(3-(ジフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセテート(110g、422mmol)及びセライト(395g)の攪拌溶液に、ニクロム酸ピリジニウム(794g、2110mmol)を0℃で少量ずつ添加した。混合物に、窒素雰囲気下でtert-ブチルヒドロペルオキシド(355mL、2130mmol)を10分かけて滴下添加した。反応混合物を27℃に加温し、次いでその温度で48時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、30%アセトン/pet、R_f=0.4、UV活性)によりモニターした。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc(1000mL)で抽出した。濾液を飽和Na₂S₂O₃水溶液(2×500mL)、飽和FeSO₄水溶液(300mL)、次いでブライン(500mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗表題化合物(150g)を得た。

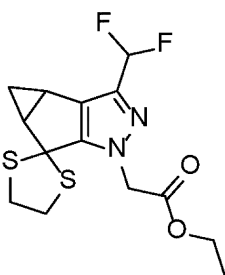
20

【0128】

エチル2-(3-(ジフルオロメチル)-4,4a-ジヒドロスピロ[シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-5,2'-[1,3]ジチオラン]-1(3bH)-イル)アセテートの調製

【0129】

【化50】



30

DCM(1500mL)中のエチル2-(3-(ジフルオロメチル)-5-オキソ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセテート(75g、269mmol)の攪拌溶液に、エタン-1,2-ジチオール(43.0mL、511mmol)を窒素雰囲気下、27℃で添加し、続いて三フッ化ホウ素酢酸(72.6mL、511mmol)を添加した。溶液を16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、20%アセトン/Pet、R_f=0.35、UV活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を0℃に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液(500mL)の添加によりクエンチした。混合物をDCM(2×1000mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(1000mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色液体を得た。この物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Pet.:EtOAc 95:5→90:10)に供して、エチル2-(3-(ジフルオロメチル)-4,4a-ジヒドロスピロ[シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-5,2'-[1,3]ジチオラン]-1(3bH)-イル)アセテートをオフホワイトの固体、80g(74%)として得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 6.61 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.85 (m, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 4H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 1.30 - 1.24 (m, 4H), 0.65 - 0.60 (m, 1H). LCMS M+H = 346.9.

40

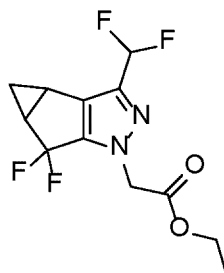
50

【0130】

エチル2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセテートの調製

【0131】

【化51】



10

DCM(20mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(26.3g、92 mmol)の攪拌溶液に、HF-ピリジン(2.460g、24.83mmol)をN₂雰囲気下、-70℃で添加した。溶液は30分であった。溶液に、DCM(20mL)中のエチル2-(3-(ジフルオロメチル)-4,4a-ジヒドロスピロ[シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-5,2'-1,3]ジチオラン]-1(3bH)-イル)アセテート(10g、25mmol)の溶液を添加した。反応混合物を-40℃に加熱し、次いでその温度で1時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、30%EtOAc/Pet、R_f=0.3、UV不活性)によりモニターした。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(200mL)の添加によりクエンチした。混合物を室温に加熱し、次いでEtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色固体を得た。この物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Pet.:EtOAc 100:0→75:25)に供して、エチル2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセテートを淡黄色固体、8.5g(91%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.62 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 2.51 - 2.37 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.31 - 1.23 (m, 3H), 1.14 - 1.08 (m, 1H). LCMS M+H = 293.07.

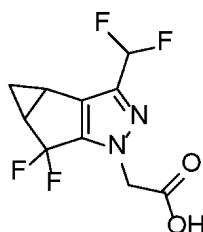
20

【0132】

2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸の調製

【0133】

【化52】



40

THF(17mL)及びMeOH(66mL)中のエチル2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセテート(15g、50mmol)の攪拌溶液に、水(66mL)中のLiOH(1.788g、74.7mmol)の溶液をN₂雰囲気下、0℃で添加した。反応混合物を27℃に加熱し、次いでその温度で3時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、5%MeOH/DCM、R_f=0.2、UV活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水(50mL)で希釈し、EtOAc(2×250mL)で洗浄して、不純物を除去した。水層を、HCl水溶液(1M)を使用してpH2~3に調整し、次いでEtOAc(3×1000mL)で抽出した。合わせた有機物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラ

50

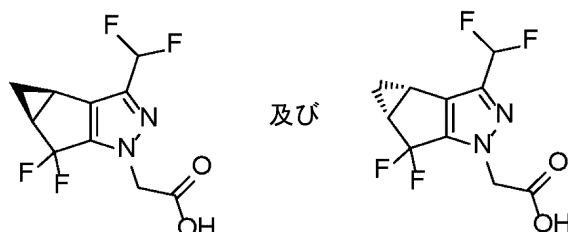
ヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸をオフホワイトの固体、14g(98%)として得た。LCMSM+H=265.15。

【0134】

分離により、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸及び2-((3bR,4aS)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸を得ること

【0135】

【化53】



10

2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(5.5g)をイソプロパノール(20mL)に溶解した。溶液にSFCキラル分離を以下の通りに少量ずつ供した:機器=Thar 80;カラム=Chiralpak IC 30×250mm、5ミクロン;溶媒A=超臨界CO₂;溶媒B=0.5%イソプロピルアミン含有イソプロパノール(v/v);溶離液組成=70%A:30%B;流速=65g/分;背圧=100bar;温度=30°C;注入体積=2.5mL;検出=220nm。2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸を7.5分~14分で溶出するピークとして収集し、2-((3bR,4aS)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸を2.7分~5.8分で溶出するピークとして収集した。各エナンチオマーでは、得られた溶液を減圧下で濃縮し、得られた固体をEtOAcに溶解し、次いでクエン酸水溶液(1M)、続いて水、続いてブラインで2回洗浄した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮して、分離したエナンチオマーを80~90%回収率で得た。

20

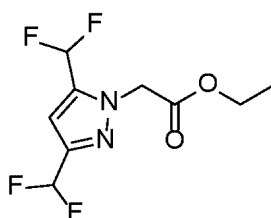
30

【0136】

エチル2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテートの調製

【0137】

【化54】



40

エタノール(150mL)中の1,1,5,5-テトラフルオロペンタン-2,4-ジオン(15g、87mmol)の攪拌溶液に、硫酸(1.394mL、26.2mmol)、続いてエチルアミノグリシネート塩酸塩(16.17g、105mmol)をN₂雰囲気下、26°Cで添加した。反応混合物を100°Cに加熱し、次いでその温度で3時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、30%EtOAc/pet、R_f=0.4、UV活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を室温に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物を水(100mL)に溶解し、次いでEtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮して、エチル2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテートを淡黄色固体、22.0g(86%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.91 - 6.5

50

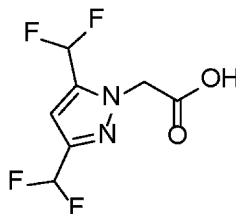
2 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 3H). LCMS: (M+H) = 255.21, LCMS純度 = 86.6%.

【0138】

2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸の調製

【0139】

【化55】



10

THF(50mL)及びメタノール(25mL)中のエチル2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(22g、75mmol)の攪拌溶液に、水(25mL)中の水酸化リチウム(5.41g、226mmol)の溶液をN₂雰囲気下、0℃で滴下添加した。反応混合物を27℃に加温し、次いでその温度で16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、50%EtOAc/pet、R_f=0.2、UV活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を水(100mL)に溶解し、溶液を、HCl水溶液(2N)を使用してpH3に調整した。溶液をEtOAc(4×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮して、2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテートを淡黄色固体酸、15g(87%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.53 - 13.24 (m, 1H), 7.46 - 7.07 (m, 3H), 5.14 (s, 2H). LCMS: (M-H) = 225.15; LCMS純度 = 98.7%.

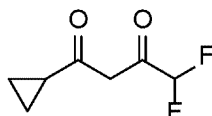
20

【0140】

1-シクロプロピル-4,4-ジフルオロブタン-1,3-ジオンの調製

【0141】

【化56】



30

ジエチルエーテル(2000mL)中の1-シクロプロピルエタン-1-オン(20g、238mmol)の攪拌溶液に、NaHMDS(119mL、238mmol)をN₂雰囲気下、-78℃で20分かけてゆっくりと添加した。溶液を次いで-78℃で45分攪拌した。溶液にエチル2,2-ジフルオロアセテート(75mL、713mmol)を添加した。反応混合物をゆっくりと27℃に加温し、次いで16時間攪拌した。完了後、反応混合物を水(80mL)でクエンチし、ジエチルエーテル(100mL)で洗浄した。水層をHCl水溶液(1N、20mL)で酸性化し、ジエチルエーテル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、1-シクロプロピル-4,4-ジフルオロブタン-1,3-ジオンを淡黄色油状物、25g(65%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.07 - 5.87 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 1.10 - 1.05 (m, 2H).

40

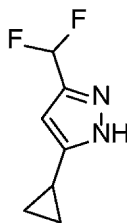
【0142】

5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾールの調製

【0143】

50

【化57】



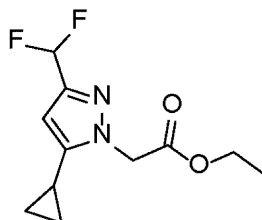
エタノール(250mL)中の1-シクロプロピル-4,4-ジフルオロブタン-1,3-ジオン(25g、154mmol)の攪拌溶液に、ヒドラジン・H₂O(16.13mL、385mmol)を27℃で添加し、続いて塩酸(0.18mL、5.92mmol)を滴下添加した。反応混合物を80℃に加熱し、その温度で6時間攪拌した。反応を、TLC(petエーテル中50%EtOAc;RF:0.2;検出:KMnO₄活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を水(250mL)に溶解し、酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾールを黄色液体、20g(79%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.79 - 6.49 (m, 1H), 6.24 - 6.08 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.09 - 0.91 (m, 2H), 0.79 - 0.56 (m, 2H) LCMS: M+H = 159.11, 純度 = 96.91%.

【0144】

エチル2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテートの調製

【0145】

【化58】



アセトニトリル(200mL)中の5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール(20g、123mmol)の攪拌溶液に、DIPEA(53.5mL、306mmol)、続いてブromo酢酸エチル(27.3mL、245mmol)をN₂雰囲気下、27℃で添加した。反応混合物を65℃で48時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、移動相:petエーテル中30%酢酸エチル;RF:0.5及びKMnO₄活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×500mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液(500mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗化合物を褐色油状物(30g)として得た。この物質をシリカゲルクロマトグラフィー(pet.:EtOAc 80:20→70:30)に供して、エチル2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテートを位置異性体の混合物、25gとして得た。物質を、以下の条件を使用するHPLCによりさらに精製した:カラム=KROMOSIL PHENYL、25×150mm、10μm;移動相A:水中10mM炭酸水素アンモニウム;移動相B:アセトニトリル;流速=25mL/分;温度=周囲温度;勾配(分/%B)=0/10、2/10、10/30、15/30、15.2/100、18/100、18.2/10。所望の生成物を含む画分をプールし、次いで減圧下で濃縮して、水性混合物を得た。この混合物を酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテートを淡黄色油状物、2.1g(24%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.05 - 6.69 (m, 1H), 6.24 - 6.14 (m, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 2H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 1H), 1.27 - 1.13 (m, 3H), 0.98 - 0.86 (m, 2H), 0.7

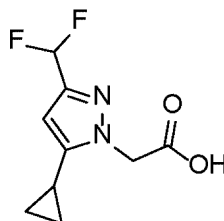
0 - 0.56 (m, 2H). LCMS: M+H = 245.31, 純度 = 98.89%.

【0146】

2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸の調製

【0147】

【化59】



10

THF:メタノール(5mL:2mL)中のエチル2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(2.1g、8.60mmol)の攪拌溶液に、水(2mL)中のLiOH(1.647g、68.8mmol)の溶液を27℃で添加した。反応混合物を27℃で16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、酢酸エチル;Rf:0.1、UV不活性及びKMnO₄活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた水性混合物を水(50mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(3×50mL)で洗浄した。水層を0℃に冷却し、次いでHCl水溶液(2N)の添加によりpH2に調整した。沈殿した固体を濾過により収集し、次いで真空中で乾燥させて、2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸をオフホワイトの固体、1.3g(70%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.27 - 13.10 (m, 1H), 7.02 - 6.72 (m, 1H), 6.21 - 6.10 (m, 1H), 5.08 - 4.93 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 0.97 - 0.87 (m, 2H), 0.71 - 0.58 (m, 2H). LCMS: M+H = 217.20, 純度 = 99.52%.

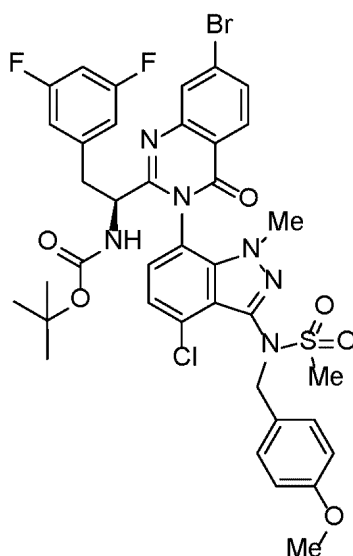
20

【0148】

tert-ブチル(S)-(1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメートの調製

【0149】

【化60】



40

ピリジン(50mL)中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(3.82g、12.66mmol)、2-アミノ-4-ブromo安息香酸(3.01g、13.93mmol)及びN-(7-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベン

50

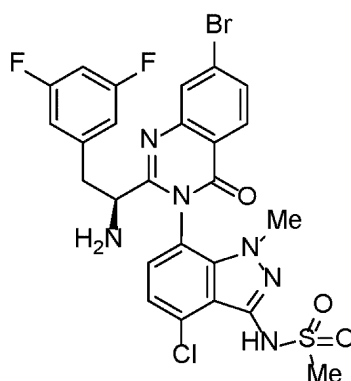
ジル)メタンスルホンアミド(5g、12.66mmol)の溶液に、垂リン酸ジフェニル(9.80mL、50.6mmol)を添加した。得られた混合物を予熱した油浴(70℃)に入れ、70℃で16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。混合物を次いでEtOAc(およそ500mL)で希釈し、クエン酸水溶液(0.5M、2×50mL)、次いでNaOH水溶液(1M、3×50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を次いでシリカゲルクロマトグラフィー(330gシリカゲルカラム、ヘキサン:EtOAc 0:100→50:50の勾配)により精製して、tert-ブチル(S)-(1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(6.2g、7.22mmol、57.1%収率)を淡黄色固体泡状物(アトロブ異性体の分離不能な混合物)として得た。LC/MS: m/z=801.10 [M-tBu]。

【0150】

(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【0151】

【化61】



ジクロロメタン(DCM)(50mL)中のtert-ブチル(S)-(1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(6.2g、7.22mmol)の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸(20mL、260mmol)、続いてトリフルオロメタンスルホン酸(0.770mL、8.67mmol)を添加した。得られた暗赤色溶液を室温で1時間攪拌した。LCMSは、この時、2つのジアステレオ異性アトロブ異性体(およそ30:70の比)の存在と一致する所望の生成物塊を含有する2つのピークを示す。混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物をEtOAc(300mL)とNaOH水溶液(1M、30mL)との間で分配した。水性相をテストし、pH>8.0と決定した。有機相を単離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物をC18クロマトグラフィー(275g RediSep Goldカラム、移動相A:5:95 アセトニトリル:0.1%TFAを含有する水;移動相B:95:5 アセトニトリル:0.1%TFAを含有する水;10~60%Bの勾配、30分かけて)によりおよそ3等分に精製した。主アトロブ異性体を含有する画分(第2の溶出)を合わせ、1M NaOH水溶液の添加によりpH8に調整し、酢酸エチルで抽出し、ブライン(飽和水溶液NaCl)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮して、所望の主アトロブ異性体(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(2.4g、3.76mmol、52%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.11 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H), 7.33 (s, 2 H), 6.96 - 7.05 (m, 1 H), 6.75 (br d, J=7.02 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.56 (dd, J=7.63, 5.19 Hz, 1 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.81 (dd, J=13.43, 8.24 Hz, 1 H). LC

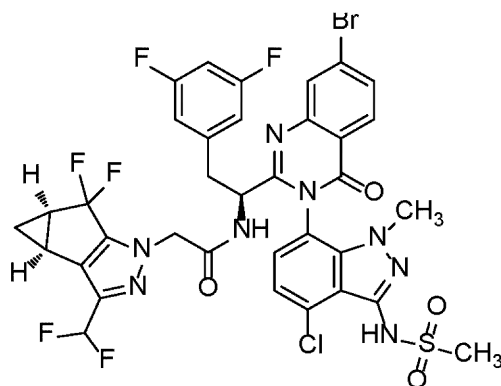
MS: $m/z = 637.05 [M+H]^+$.

【0152】

N-((S)-1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0153】

【化62】



テトラヒドロフラン(THF)(30mL)中の(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(2.08g、3.26mmol)、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.861g、3.26mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(「DIPEA」)(1.709mL、9.78mmol)の溶液に、HATU(1.364g、3.59mmol)を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。混合物にメタノール中のアンモニア(2M、3mL)を添加した。混合物を室温で30分攪拌した。水を次いで添加し、混合物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 100:0→30:70)に供して、N-((S)-1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(2.5g、2.83mmol、87%収率)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.18 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 7.72 (dd, $J=8.55$, 1.83 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.16 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H), 6.57 - 6.83 (m, 4 H), 6.38 (br d, $J=5.80$ Hz, 2 H), 4.71 - 4.80 (m, 1 H), 4.63 (d, $J=6.71$ Hz, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 3.18 (dd, $J=13.73$, 6.10 Hz, 1 H), 2.86 (dd, $J=13.58$, 7.48 Hz, 1 H), 2.52 - 2.61 (m, 1 H), 2.41 - 2.50 (m, 1 H), 1.42 - 1.50 (m, 1 H), 1.09 - 1.16 (m, 1 H). LCMS: $m/z = 883.05 [M+H]^+$.

【0154】

tert-ブチル(S)-((1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメートの調製

【0155】

10

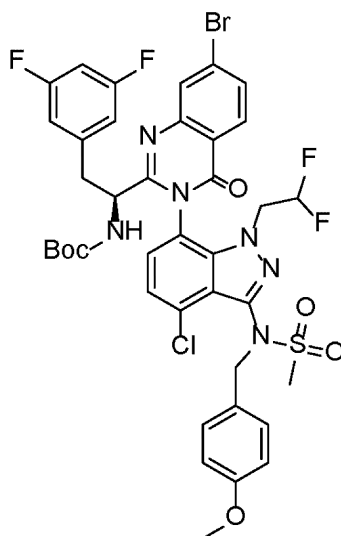
20

30

40

50

【化 6 3】



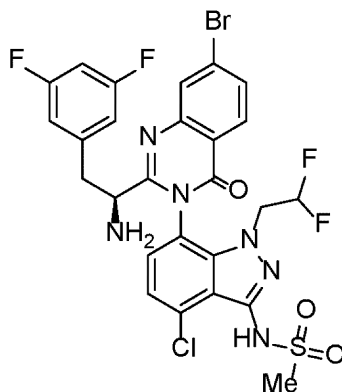
ピリジン(150mL)中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(15g、49.8mmol)及び2-アミノ-4-ブロモ安息香酸(10.76g、49.8mmol)の攪拌溶液に、亜リン酸ジフェニル(9.64mL、49.8mmol)を27℃で添加した。混合物をアルゴンでフラッシュし、フラスコを次いで封止した。反応混合物を80℃に加熱し、その温度で2時間攪拌した。反応混合物を27℃に冷却し、混合物にN-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドを添加した。フラスコを封止し、混合物を80℃で16時間加熱した。反応の進行を、TLC(SiO₂、30%EtOAc/Pet.、R_f=0.4、UV活性)によりモニターした。反応混合物を27℃に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Pet.:EtOAc 80:20→70:30)に供して、tert-ブチル(S)-1-(7-ブロモ-(3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメートをオフホワイトの固体、18g(35%)として得た。単離された物質は、立体異性体の混合物である。LCMS:M+H=907.18及び909.12;純度=89%。

【 0 1 5 6 】

(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【 0 1 5 7 】

【化 6 4】



DCM(150mL)中のtert-ブチル(S)-1-(7-ブロモ-(3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-

オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(N68085-33-A2、15g、14.70mmol)の攪拌溶液に、TFA(150mL、1947mmol)をN₂雰囲気下、27℃で添加した。溶液を10分攪拌した。反応混合物に、トリフル酸(15mL、169mmol)を添加した。溶液を27℃で1時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、5% MeOH/DCM、R_f=0.4、UV活性)によりモニターした。完了したら、溶媒を穏やかな窒素流下で除去した。残留物をEtOAc(500mL)に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液(2×250mL)、ブライン(150mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体を得た。固体のLCMS分析により、75.42%:21.47%比のジアステレオマーを見出した。粗固体をC18逆相カラムクロマトグラフィー(移動相:A:水中0.1%TFA及びB:MeCN中0.1%TFA)に供した。主ジアステレオマー(アトロブ異性体)を含有する純粋画分を合わせ、減圧下で濃縮した。得られた水溶液を、飽和NaHCO₃水溶液の添加により塩基性にし、次いでEtOAc(2×500mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドをオフホワイトの固体、8.0g(76%)として得た。LCMS:M+H=687.34、純度=96%。この物質をさらに精製して、主エナンチオマーを以下の通りに単離した:(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(4.5g、6.28mmol)をMeOH:MeCN(1:1、170mL)に溶解した。溶液に、以下の通りにSFCキラル分離を少量ずつ供した:

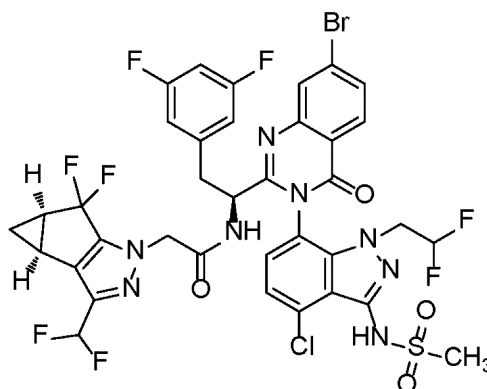
カラム=(R,R)WHELK-01、30×250mm、5ミクロン;溶媒A=超臨界CO₂;溶媒B=メタノール;溶離液組成=50%A:50%B;流速=100g/分;背圧=90bar;注入体積=1.1mL;検出=214nm;スタック時間=6.8分。それぞれの単離されたエナンチオマーでは、得られた溶液を減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体を得た。(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドを6分~8分のピーク溶出として単離し、2.1g(48%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.11-8.05 (m, 2H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.41-6.14 (m, 1H), 4.47-4.22 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 4H), 2.83-2.76 (m, 1H). LCMS: M+H = 687.04, 純度 = 99%, キラルHPLC純度 = 96%.

【0158】

N-((S)-1-(7-ブロモ-(3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0159】

【化65】



10

20

30

40

50

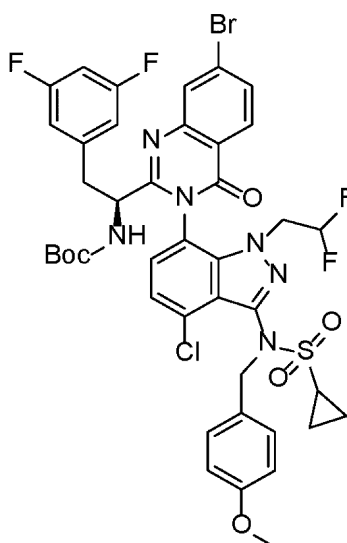
DMF(15mL)中の(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(1.75g、2.52mmol)、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.739g、2.77mmol)、HOBt(0.424g、2.77mmol)及びEDC.HCl(0.579g、3.02mmol)の溶液に、N-メチルモルホリン(2.215mL、20.15mmol)を窒素雰囲気下、27℃で添加した。溶液を27℃で36時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet. Rf=0.5、UV活性)によりモニターした。反応混合物を氷冷水(50mL)で希釈し、15分攪拌した。沈殿した固体を濾過により単離し、水(50mL)で洗浄し、真空下で乾燥させて粗生成物を得た。この物質をEtOAc(20mL)で処理し、15分攪拌し、次いで固体を濾過により単離し、真空下で乾燥させて、N-((S)-1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドをオフホワイトの固体、1.6g(64%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.00 (brs, 1H), 9.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.0, 2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.92 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 6.61(d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.11 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 4.72-4.57 (m, 2H), 4.38 (tt, J = 107, 2.9 Hz, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 1H), 0.87-0.82 (m, 1H). LCMS: M+H = 933.13, LCM S純度 = 95%, HPLC純度 = 96%, キラルHPLC純度 = 97%.

【0160】

tert-ブチル(S)-1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメートの調製

【0161】

【化66】



封管におけるピリジン(150mL)中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(15g、49.8mmol)及び2-アミノ-4-ブromo安息香酸(12.91g、59.7mmol)の攪拌溶液に、亜リン酸ジフェニル(35.7mL、184mmol)を26℃で添加した。反応混合物を、試薬のそれぞれの添加のためにN₂バブリングで脱気した。反応混合物を80℃に加熱し、2時間攪拌した。反応混合物を26℃に冷却し、次いでN-(7-アミノ-4-

クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド(N66734-90-A2、20.49g、34.9mmol)を添加した。混合物を80℃で16時間加熱した。反応の進行を、TLC(SiO₂、30%EtOAc/Pet. Rf=0.3)によりモニターした。反応混合物を26℃に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を水(150mL)で希釈し、酢酸エチル(2×500mL)で抽出した。合わせた有機層をクエン酸水溶液(5%w/v、2×150mL)、次いでブライン(250mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色ガム状液体(40g)を得た。上記手順を繰り返し、両方の反復の粗生成物を合わせた。この物質を次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(pet.:EtOAc、60:40→55:45)に供して、tert-ブチル(S)-(1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(ジアステレオマーの混合物)を黄色固体(42g、98%)として得た。LCMS:M+H=933.88&935.88;純度=76.91%。

10

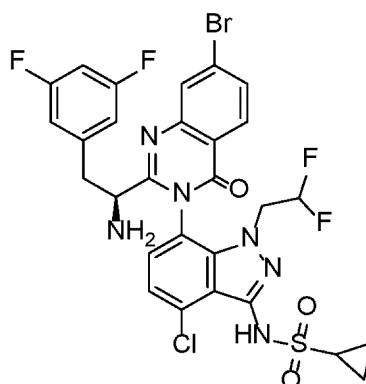
【0162】

(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの調製

【0163】

【化67】

20



30

DCM(140mL)中のtert-ブチル(S)-(1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(14g、11.53mmol)の攪拌溶液に、TFA(140mL)をN₂雰囲気下、27℃で添加した。溶液を10分攪拌した。溶液にトリフルオロメタンスルホン酸(7.16mL、81mmol)を添加した。反応混合物を27℃で1時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、50%EtOAc/pet、Rf=0.2)によりモニターした。溶媒を穏やかな窒素流下で除去した。残留物をEtOAc(500mL)に溶解し、有機層を飽和NaHCO₃水溶液(2×150mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、オフホワイトの固体(12g)として粗化合物に濃縮乾固した。上記手順を2回以上繰り返し、追加の粗固体(2×14g)を上記と合わせた。合わせた物質をジクロロメタン(500mL)に溶解し、濃縮して、均一な粗固体を得た。この物質をpet.エーテル:EtOAc(80:20)で洗浄し、次いで真空下で乾燥させて、褐色固体(30g)を得た。この物質を、次いで以下の条件下でC18逆相クロマトグラフィーに供した:カラム=RediSep Gold HP C18 275g;移動相A=水:MeCN:TFA(950:50:1);移動相B=水:MeCN:TFA(50:950:1);流速=80mL/分;勾配プロフィール(時間/%B)=5/5、5/10、5/15、10/20、15/30、20/40、15/45、10/50;温度=周囲温度。主ピークの画分をプールし、減圧下で濃縮して、非水性溶媒を除去した。得られた水溶液を、飽和NaHCO₃水溶液(1000mL)の添加により中和し、次いでEtOAc(4×500mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(500mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(S)-N-(7-(2-(1-ア

40

50

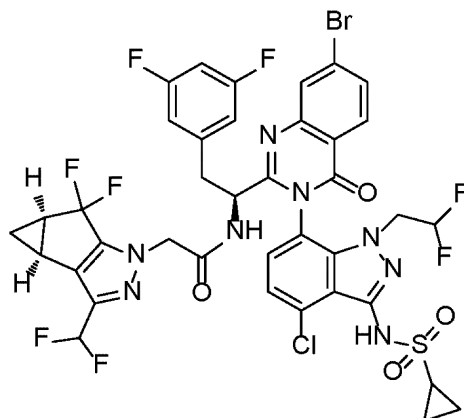
ミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(単一のジアステレオマー)をオフホワイトの固体として得た。物質を次いで以下の条件下でSFC精製に供した:カラム/寸法=Chiralpak OX-H(30×250mm)、5 μ ;溶媒A=液体CO₂;溶媒B=0.5%ジエチルアミンを含有するメタノール;溶離液=A:B(70:30);流速=100.0g/分;背圧=100.0bar;検出=UV(214nm);注入体積=1.3mL(93mg/注入);160回注入。2ピークを別々に収集し、主ピークを減圧下で濃縮して、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(単一の立体異性体)を淡黄色固体、7.5g(20%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.11 - 8.04 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.38 - 6.19 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.3 - 3.20 (m, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 1.05 - 0.99 (m, 4H). LCMS: M+H = 712.94及び714.94;純度 = 98.37%, キラルHPLC純度 = 96 %.

【0164】

N-((S)-1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0165】

【化68】



DMF(5mL)中の(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(500mg、0.700mmol)、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(N68084-15-A1、185mg、0.700mmol)及びHOBt(42.9mg、0.280mmol)の攪拌溶液に、N-メチルモルホリン(0.308mL、2.80mmol)及びN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(242mg、1.261mmol)を27℃で添加した。反応混合物を27℃で16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet.、R_f=0.3、UV活性)によりモニターした。完了したら、反応混合物を氷冷水(70mL)で希釈し、次いで27℃で15分攪拌した。沈殿した固体を濾取し、次いで真空下で乾燥させて、粗化合物をオフホワイトの固体として得た。粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィー(pet.:EtOAc(98:2→50:50))に供して、N-((S)-1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロ

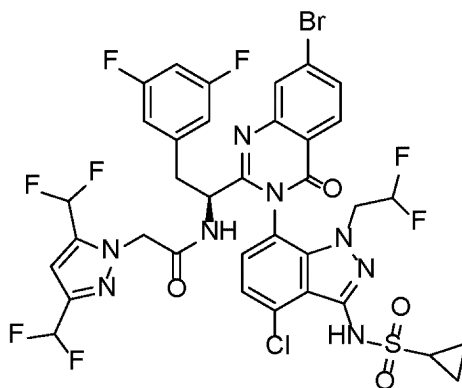
プロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドをオフホワイトの固体、550mg(80%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.99 (s, 1H), 9.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06-6.79 (m, 2H), 6.64-6.58 (m, 2H), 6.23-5.98 (m, 1H), 4.74-4.57 (m, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 4H), 0.87-0.82 (m, 1H). LCMS分析法F: RT = 6.74分, (M+H) = 959.0及び961.0; LCMS純度 = 98%; キラルHPLC純度 = 98%.

【0166】

(S)-2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミドの調製

【0167】

【化69】



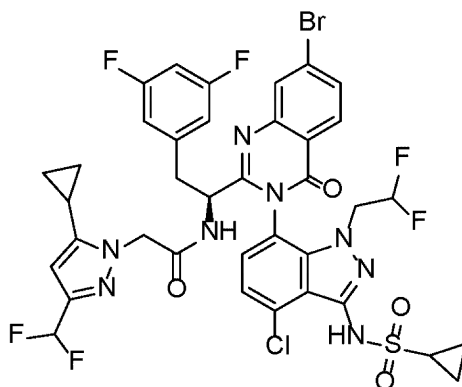
DMF(10mL)中の(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(500mg、0.690mmol)、2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(236mg、1.035mmol)及びHOBt(190mg、1.242mmol)の溶液に、N-メチルモルホリン(0.152mL、1.380mmol)及びN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(238mg、1.242mmol)を27℃で添加した。次いで反応混合物を窒素ガスで10分脱気した。反応混合物を27℃で16時間攪拌し、反応の進行を、TLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet. Rf=0.2)によりモニターした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、氷冷水(2×30mL)、次いでブライン(20mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、粗化合物をオフホワイトの固体(700mg)として得た。この物質を、シリカゲル(pet:EtOAc、100:0→50:50)を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して、(S)-2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミドをオフホワイトの固体、500mg(76%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.99 - 9.94 (m, 1H), 9.31 - 9.25 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 - 6.82 (m, 4H), 6.65 - 6.57 (m, 2H), 6.19 - 5.99 (m, 1H), 4.94 - 4.81 (m, 2H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 4H). LCMS: M+H = 921.24及び923.12;純度 = 98.3%, キラルHPLC純度 = 99.46%.

【0168】

(S)-N-(1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0169】

【化70】



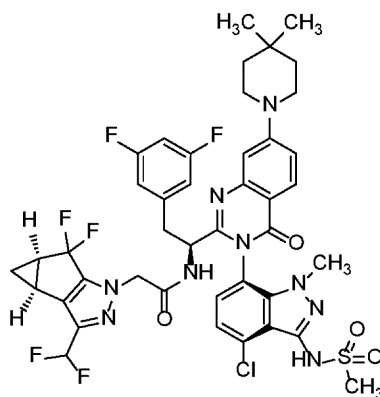
DMF(5mL)中の(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(600mg、0.826mmol)、2-(3-シクロプロピル-5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(179mg、0.826mmol)及びHOBt(50.6mg、0.330mmol)の溶液に、N-メチルモルホリン(0.363mL、3.30mmol)及びN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(285mg、1.487mmol)を27℃で添加した。次いで反応混合物を窒素ガスで10分脱気し、次いで27℃で16時間撹拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet. Rf=0.3)によりモニターした。反応混合物を氷冷水(70mL)で希釈し、次いで27℃で30分撹拌した。沈殿した固体を濾過により単離し、次いで真空下で乾燥させて、(S)-N-(1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを淡黄色固体、550mg(68%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.02 - 9.85 (m, 1H), 9.17 - 9.10 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.86 - 6.59 (m, 3H), 6.20 - 5.98 (m, 2H), 4.77 - 4.67 (m, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 1.00 - 0.91 (m, 4H), 0.75 - 0.64 (m, 2H), 0.57 - 0.46 (m, 2H). LCMS: M+H = 910.89及び912.91;純度 = 93.59%.

【0170】

[実施例1]

【0171】

【化 7 1】



10

の調製

表題化合物は、4,4-ジメチルピペリジン塩酸塩をカップリングパートナーとして使用し、以下の通りに修正した一般的手順Cに従って調製した:遊離塩基ステップは、DME(1.0 mL)を溶媒としてのみ使用し、アミン、DME及びtBuOKを合わせた後で、混合物を2分激しく混合しながら加熱還流し、次いで混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を体積0.1 mLに濃縮した後で、これをジオキサン(0.5 mL)で希釈して、カップリング反応に導入可能になった最終アミン溶液を得た。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.56分;観察されたイオン=916.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄) δ: 8.05 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.25 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.74-6.82 (m, 1H), 6.70 (br t, J=54.8 Hz, 1H), 6.61 (br dd, J=8.2, 2.2 Hz, 2H), 4.80 (dd, J=8.6, 5.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J=2.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.56-3.59 (m, 4H), 3.44 (br dd, J=14.0, 5.7 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.05 (dd, J=13.7, 8.9 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J=11.3, 7.7, 4.0 Hz, 2H), 1.57-1.61 (m, 4H), 1.38 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 1.08-1.09 (m, 6H), 1.04 (dd, J=6.4, 4.0 Hz, 1H)

20

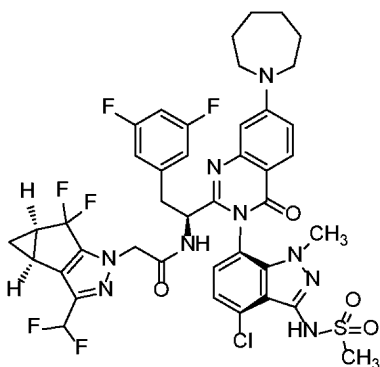
30

【0172】

[実施例2]

【0173】

【化 7 2】



40

の調製

表題化合物は、アゼパンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-(7-(アゼパン-1-イル)-(3P)-3-(4-ク

50

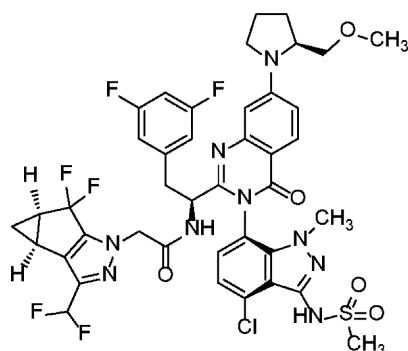
ロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.49分;観察されたイオン=902.1(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄) δ: 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.79 (tt, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 2H), 6.70 (t, J=54.8 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=8.8, 5.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J=3.0 Hz, 2H), 3.72 (t, J=6.1 Hz, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.44 (dd, J=13.9, 5.2 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.05 (dd, J=13.9, 8.8 Hz, 1H), 2.44 (ddd, J=11.3, 7.7, 4.0 Hz, 2H), 1.89-1.96 (m, 4H), 1.63-1.67 (m, 4H), 1.35-1.41 (m, 1H), 1.00-1.05 (m, 1H)

【0174】

[実施例3]

【0175】

【化73】



の調製

表題化合物は、(S)-2-(メトキシメチル)ピロリジンカップリングパートナーとして使用して、一般の手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.43分;観察されたイオン=918.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄) δ: 8.05 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.58-6.81 (m, 4H), 4.81 (br dd, J=8.9, 5.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.13-4.20 (m, 1H), 3.56-3.66 (m, 7H), 3.44 (br dd, J=9.4, 1.9 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.05 (dd, J=13.9, 8.8 Hz, 1H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 4H), 1.34-1.41 (m, 1H), 1.00-1.05 (m, 1H)

【0176】

[実施例4]

【0177】

10

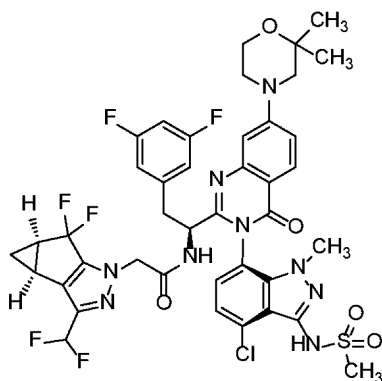
20

30

40

50

【化 7 4】



10

の調製

表題化合物は、2,2-ジメチルモルホリンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,2-ジメチルモルホリン)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.37分;観察されたイオン=918.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄) δ: 8.09 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.25 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.58-6.82 (m, 4H), 4.81 (dd, J=8.9, 5.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.92-3.96 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (dd, J=6.3, 4.2 Hz, 2H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.06 (dd, J=13.6, 8.8 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J=11.3, 7.7, 4.0 Hz, 2H), 1.37-1.41 (m, 1H), 1.36 (s, 6H), 1.00-1.05 (m, 1H)

20

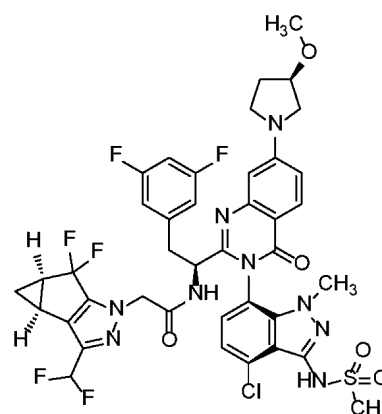
【0178】

[実施例5]

【0179】

【化 7 5】

30



40

の調製

表題化合物は、(R)-3-メトキシピロリジン塩酸塩をカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Cに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.35分;観察されたイオン=903.

50

8(M+H)。¹H NMR (メタノール-*d*₄) δ: 8.06 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.25 (br d, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J*=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.59-6.82 (m, 4H), 4.81 (dd, *J*=8.9, 5.7 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.25 (td, *J*=4.4, 2.5 Hz, 1H), 3.54-3.67 (m, 8H), 3.44 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.05 (dd, *J*=14.0, 8.9 Hz, 1H), 2.45 (ddd, *J*=11.3, 7.6, 4.0 Hz, 2H), 2.27-2.34 (m, 1H), 2.19-2.27 (m, 1H), 1.35-1.41 (m, 1H), 1.00-1.06 (m, 1H)

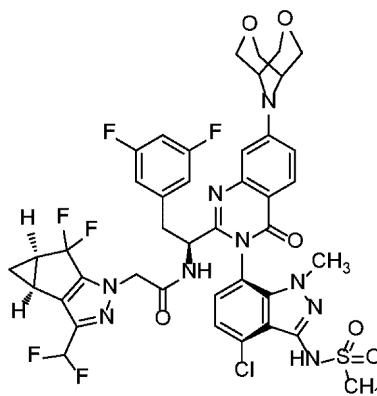
【0180】

[実施例6]

【0181】

【化76】

10



20

の調製

表題化合物は、(1*s*,5*s*)-3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン酢酸塩をカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Cに従って調製した。実験により、表題化合物、*N*-((*S*)-1-(7-(3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)-(3*P*)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1*H*-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3*bS*,4*aR*)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3*b*,4,4*a*,5-テトラヒドロ-1*H*-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-*c*]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した：保持時間=1.23分；観察されたイオン=933.6(M+H)。¹H NMR (メタノール-*d*₄) δ: 8.12 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.16 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.58-6.82 (m, 4H), 4.79-4.83 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.14-4.18 (m, 4H), 4.03-4.13 (m, 8H), 3.61 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.06 (dd, *J*=13.6, 8.8 Hz, 1H), 2.41-2.48 (m, 3H), 1.36-1.40 (m, 1H), 1.00-1.05 (m, 1H)

30

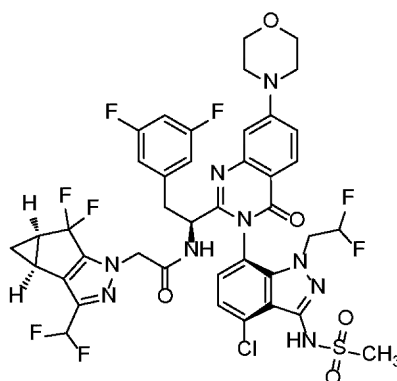
【0182】

[実施例7]

【0183】

【化77】

40



50

の調製

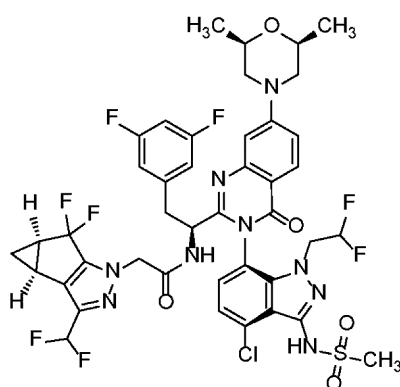
表題化合物は、モルホリンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Aを使用して分析した:保持時間=3.03分;観察されたイオン=940.2(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.06 - 8.14 (m, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 2 H) 7.18 - 7.23 (m, 1 H) 7.11 - 7.15 (m, 1 H) 6.54 - 6.85 (m, 4 H) 5.89 - 6.15 (m, 1 H) 4.68 - 4.74 (m, 1 H) 4.54 - 4.65 (m, 2 H) 4.29 - 4.42 (m, 1 H) 3.88 - 4.01 (m, 5 H) 3.48 - 3.54 (m, 4 H) 3.37 - 3.43 (m, 1 H) 3.24 - 3.27 (m, 3 H) 3.00 - 3.09 (m, 1 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 1.34 - 1.42 (m, 1 H) 0.99 - 1.05 (m, 1 H).

【0184】

[実施例8]

【0185】

【化78】



の調製

表題化合物は、(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Aを使用して分析した:保持時間=3.243分;観察されたイオン=968.2(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.05 - 8.12 (m, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 2 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H) 6.52 - 6.83 (m, 4 H) 5.89 - 6.17 (m, 1 H) 4.54 - 4.74 (m, 4 H) 3.79 - 4.00 (m, 5 H) 3.38 - 3.43 (m, 1 H) 3.24 - 3.28 (m, 3 H) 2.98 - 3.07 (m, 1 H) 2.60 - 2.69 (m, 2 H) 2.41 - 2.49 (m, 2 H) 1.35 - 1.42 (m, 1 H) 1.30 - 1.34 (m, 6 H) 1.00 - 1.06 (m, 1 H).

【0186】

[実施例9]

【0187】

10

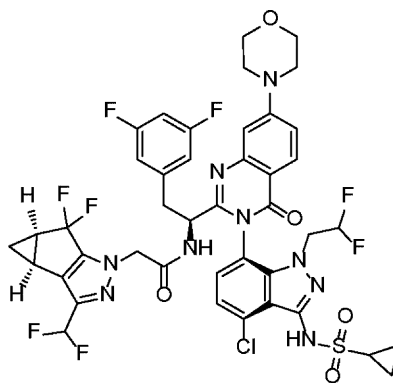
20

30

40

50

【化 7 9】



10

の調製

表題化合物は、モルホリンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Aを使用して分析した:保持時間=3.107分;観察されたイオン=966.2(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.05 - 8.19 (m, 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 2 H) 7.08 - 7.22 (m, 2 H) 6.51 - 6.85 (m, 4 H) 5.89 - 6.16 (m, 1 H) 4.53 - 4.75 (m, 3 H) 4.29 - 4.41 (m, 1 H) 3.89 - 4.00 (m, 5 H) 3.46 - 3.53 (m, 4 H) 3.37 - 3.42 (m, 1 H) 2.98 - 3.08 (m, 1 H) 2.84 - 2.93 (m, 1 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 1.35 - 1.43 (m, 1 H) 1.07 - 1.13 (m, 2 H) 0.96 - 1.05 (m, 3 H)。

20

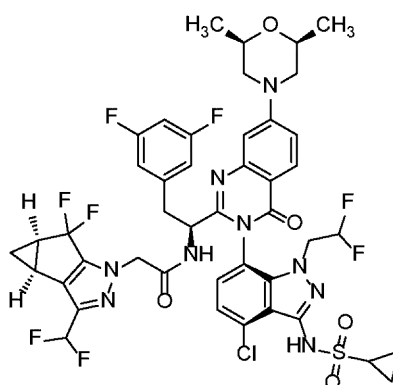
【 0 1 8 8】

[実施例10]

【 0 1 8 9】

【化 8 0】

30



40

の調製

表題化合物は、(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Aを使用して分析した:保持時間=3.314分;

50

観察されたイオン=994.2(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.05 - 8.18 (m, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 2 H) 7.11 - 7.21 (m, 2 H) 6.52 - 6.85 (m, 4 H) 5.88 - 6.15 (m, 1 H) 4.53 - 4.74 (m, 4 H) 3.80 - 4.02 (m, 5 H) 3.36 - 3.41 (m, 1 H) 2.99 - 3.08 (m, 1 H) 2.87 - 2.95 (m, 1 H) 2.61 - 2.71 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 1.35 - 1.43 (m, 1 H) 1.31 - 1.34 (m, 6 H) 1.08 - 1.13 (m, 2 H) 0.96 - 1.05 (m, 3 H)。

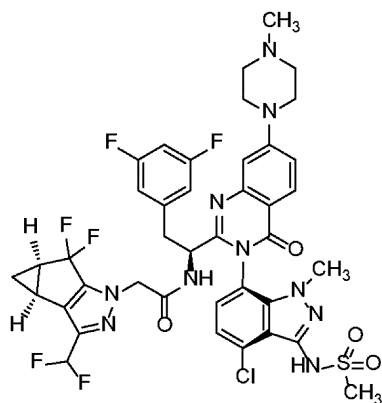
【0190】

[実施例11]

【0191】

【化81】

10



20

の調製

表題化合物は、1-メチルピペラジンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド、トリフルオロ酢酸塩を得た。試料は、LCMS方法Aを使用して分析した:保持時間=1.948分;観察されたイオン=903.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.5-8.5 (m, 1H), 8.05 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.27 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.1-7.2 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.6-6.7 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.5-6.5 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.0-4.3 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.5-3.5 (m, 3H), 3.3-3.4 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 5H), 2.9-3.0 (m, 4H), 2.3-2.4 (m, 2H), 1.2-1.3 (m, 1H), 0.9-0.9 (m, 1H)

30

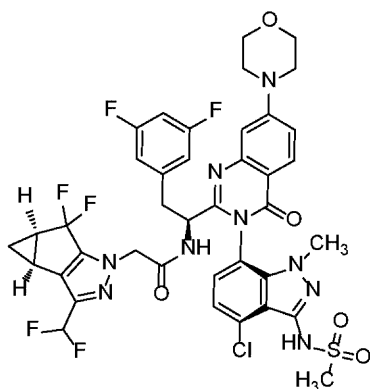
【0192】

[実施例12]

【0193】

【化82】

40



50

の調製

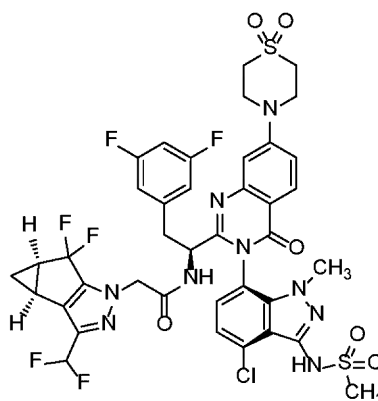
表題化合物は、モルホリンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Aを使用して分析した:保持時間=2.38分;観察されたイオン=890.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.11 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.27 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.6-6.6 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.9-3.9 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 5H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.19 (br s, 1H), 3.06 (br dd, 1H, J=8.5, 13.7 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.1 (m, 1H)

【0194】

[実施例13]

【0195】

【化83】



の調製

表題化合物は、チオモルホリン1,1-ジオキシドをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.22分;観察されたイオン=938.6(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.16 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.39 (dd, 1H, J=2.7, 9.2 Hz), 7.3-7.3 (m, 2H), 7.07 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.6-6.6 (m, 2H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.2-4.2 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 7H), 3.07 (dd, 1H, J=8.7, 13.9 Hz), 2.45 (ddd, 2H, J=4.1, 7.9, 11.5 Hz), 1.38 (q, 1H, J=6.9 Hz), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0196】

[実施例14]

【0197】

10

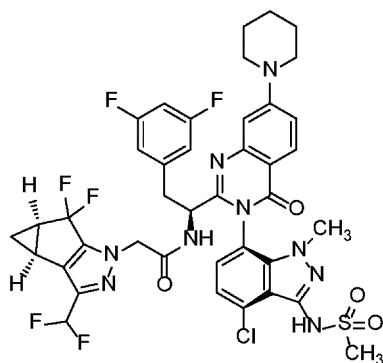
20

30

40

50

【化 8 4】



10

の調製

表題化合物は、ピペリジンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(ピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.47分;観察されたイオン=888.5(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.05 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.06 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.6 Hz), 6.61 (br d, 2H, J=5.8 Hz), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.6-3.6 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H, J=8.7, 13.9 Hz), 2.44 (ddd, 2H, J=4.0, 7.6, 11.4 Hz), 1.77 (br s, 6H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.31 (s, 1H), 1.0-1.1 (m, 1H)

20

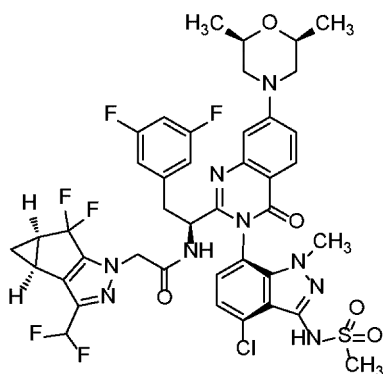
【0198】

[実施例15]

【0199】

【化 8 5】

30



40

の調製

表題化合物は、(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.4分;観察されたイオン=918.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.09 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.32 (dd, 1

50

H, J=2.6, 9.0 Hz), 7.27 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.18 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.07 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.6-6.6 (m, 2H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.93 (br d, 2H, J=12.2 Hz), 3.84 (ddd, 2H, J=2.3, 6.3, 10.4 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.05 (dd, 1H, J=9.0, 13.9 Hz), 2.63 (t, 2H, J=11.6 Hz), 2.45 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11.2 Hz), 1.3-1.5 (m, 1H), 1.31 (d, 6H, J=6.1 Hz), 1.0-1.1 (m, 1H)

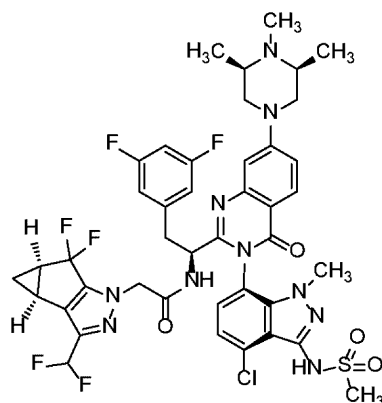
【0200】

[実施例16]

【0201】

【化86】

10



20

の調製

表題化合物は、(2R,6S)-1,2,6-トリメチルピペラジンをカップリングパートナーとして使用して、一般の手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=0.95分;観察されたイオン=931.6(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.13 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.37 (dd, 1H, J=2.4, 9.2 Hz), 7.28 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.25 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.07 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.71 (br t, 2H, J=54.6 Hz), 6.62 (br d, 1H, J=6.1 Hz), 4.51 (s, 2H), 4.15 (br d, 2H, J=12.8 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.2-3.2 (m, 1H), 3.0-3.1 (m, 4H), 2.7-2.8 (m, 3H), 2.45 (ddd, 2H, J=4.0, 7.6, 11.1 Hz), 1.4-1.5 (m, 7H), 1.0-1.1 (m, 1H)

30

【0202】

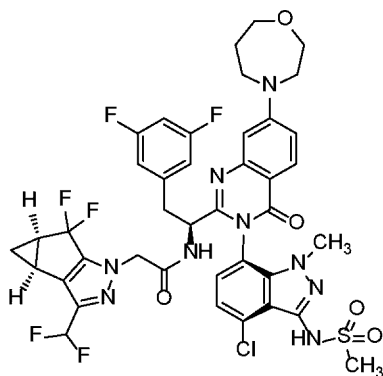
[実施例17]

【0203】

40

50

【化 8 7】



10

の調製

表題化合物は、1,4-オキサゼパンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(1,4-オキサゼパン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.31分;観察されたイオン=904.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.07 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.27 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.17 (dd, 1H, J=2.6, 9.0 Hz), 7.06 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.04 (d, 1H, J=2.7 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.61 (br d, 2H, J=6.4 Hz), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 4H), 3.77 (t, 2H, J=5.5 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.06 (dd, 1H, J=8.5, 13.7 Hz), 2.45 (ddd, 2H, J=4.0, 7.6, 11.1 Hz), 2.1-2.1 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.31 (s, 1H), 1.0-1.1 (m, 1H)

20

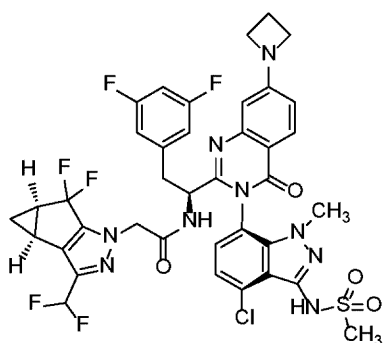
【 0 2 0 4】

[実施例18]

【 0 2 0 5】

【化 8 8】

30



40

の調製

表題化合物は、アゼチジンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-(7-(アゼチジン-1-イル)-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.38分;観察されたイオン=860.5(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.04 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.26 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.04 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.6-6.8 (m, 6H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.1-4.2 (m, 4H), 3.61 (s, 3H),

50

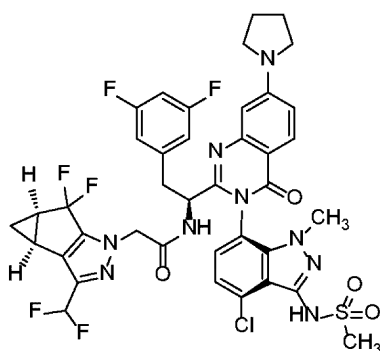
3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.04 (dd, 1H, J=8.9, 14.0 Hz), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.45 (ddd, 2H, J=4.0, 7.6, 11.1 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.03 (br dd, 1H, J=1.5, 2.7 Hz)

【0206】

[実施例19]

【0207】

【化89】



10

の調製

表題化合物は、ピロリジンカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(ピロリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.42分;観察されたイオン=874.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.05 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.26 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.03 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.95 (dd, 1H, J=2.4, 8.9 Hz), 6.8-6.8 (m, 2H), 6.70 (br t, 2H, J=54.8 Hz), 6.61 (br d, 1H, J=6.1 Hz), 4.55 (s, 2H), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 5H), 3.37 (s, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.05 (dd, 1H, J=8.7, 13.9 Hz), 2.45 (ddd, 2H, J=4.1, 7.6, 11.2 Hz), 2.1-2.2 (m, 4H), 1.4-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

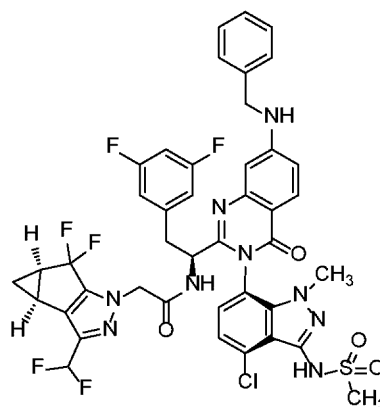
30

【0208】

[実施例20]

【0209】

【化90】



40

の調製

表題化合物は、フェニルメタンアミンカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Bに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-(7-(ベンジルアミノ)-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ

50

-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.41分;観察されたイオン=910.6(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 7.96 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.4-7.4 (m, 4H), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.0-7.0 (m, 2H), 6.7-6.8 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.5-6.6 (m, 2H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.53 (d, 4H, J=17.1 Hz), 3.60 (s, 3H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.00 (dd, 1H, J=8.9, 14.0 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.36 (br dd, 1H, J=0.9, 6.1 Hz), 1.0-1.0 (m, 1H)

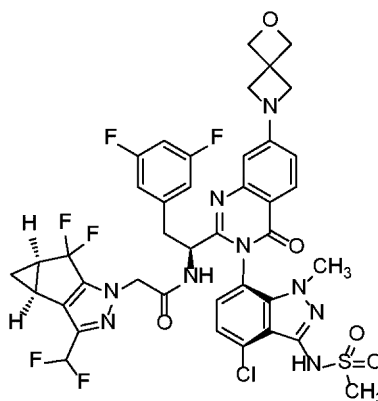
【0210】

10

[実施例21]

【0211】

【化91】



20

の調製

表題化合物は、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンをカップリングパートナーとして使用して、一般の手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.27分;観察されたイオン=902.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.06 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.25 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.04 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.7-6.8 (m, 2H), 6.7-6.7 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.9 Hz), 6.6-6.6 (m, 2H), 4.9-4.9 (m, 4H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.3-4.3 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.19 (五重線, 1H, J=1.7 Hz), 3.05 (dd, 1H, J=8.8, 13.9 Hz), 2.45 (ddd, 2H, J=3.9, 7.6, 11.2 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.02 (tdd, 1H, J=1.9, 3.9, 5.6 Hz)

30

【0212】

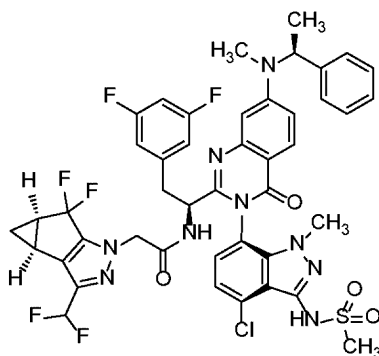
40

[実施例22]

【0213】

50

【化 9 2】



10

の調製

表題化合物は、(S)-N-メチル-1-フェニルエタン-1-アミンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(メチル((S)-1-フェニルエチル)アミノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.51分;観察されたイオン=938.5(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.08 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.3-7.4 (m, 6H), 7.08 (dd, 2H, J=2.5, 5.0 Hz), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 4H), 3.4-3.5 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.19 (td, 1H, J=1.7, 3.2 Hz), 3.0-3.1 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 3H), 1.73 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.37 (br d, 2H, J=6.9 Hz), 1.0-1.1 (m, 1H)

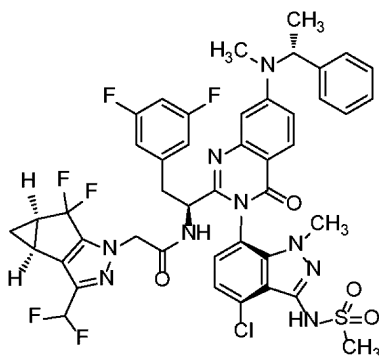
20

【 0 2 1 4】

【実施例23】

【 0 2 1 5】

【化 9 3】



30

の調製

表題化合物は、(R)-N-メチル-1-フェニルエタン-1-アミンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(メチル((R)-1-フェニルエチル)アミノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.52分;観察されたイオン=938.5(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.08 (d, 1H, J=9.1 Hz), 7.3-7.4 (m, 6H), 6.6-6.8 (m, 5H), 5.49 (d, 1H, J=6.9 Hz), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J=2.2 Hz), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.04 (dd,

40

50

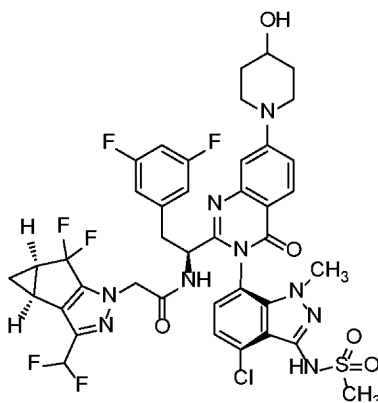
1H, J=8.8, 13.9 Hz), 2.96 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 3H), 1.73 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.36 (br d, 2H, J=7.6 Hz), 1.01 (dt, 2H, J=1.9, 3.6 Hz)

【0216】

[実施例24]

【0217】

【化94】



10

の調製

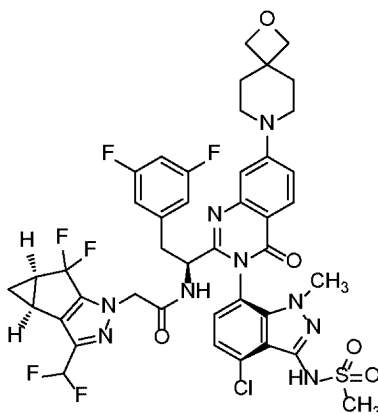
表題化合物は、ピペリジン-4-オールをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.22分;観察されたイオン=904.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.07 (d, 1H, J=9.1 Hz), 7.3-7.3 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.07 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.61 (br dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 5H), 3.06 (dd, 1H, J=8.8, 13.9 Hz), 2.45 (ddd, 2H, J=4.1, 7.6, 11.3 Hz), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.02 (dtd, 1H, J=2.2, 3.8, 5.7 Hz)

【0218】

[実施例25]

【0219】

【化95】



40

の調製

表題化合物は、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナンをカップリングパートナーとして使

50

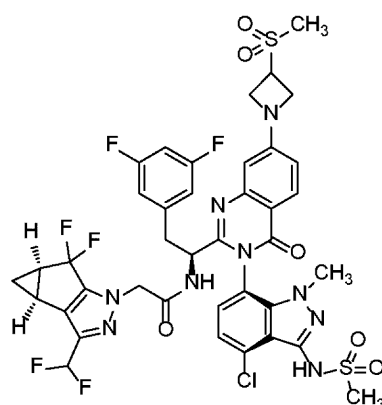
用して、一般の手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.3分;観察されたイオン=930.6(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.06 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.30 (dd, 1H, J=2.5, 9.1 Hz), 7.26 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.19 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.06 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.9 Hz), 6.61 (br dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 6H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (dd, 4H, J=4.6, 6.5 Hz), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.06 (dd, 1H, J=8.8, 13.9 Hz), 2.45 (ddd, 2H, J=4.1, 7.6, 11.3 Hz), 2.06 (dd, 4H, J=4.9, 6.5 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0220】

[実施例26]

【0221】

【化96】



の調製

表題化合物は、3-(メチルスルホニル)アゼチジンをカップリングパートナーとして使用して、一般の手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.22分;観察されたイオン=938.9(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.11 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.26 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.07 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.6-6.9 (m, 6H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.4-4.6 (m, 7H), 3.60 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 4H), 2.45 (ddd, 2H, J=3.9, 7.6, 11.1 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0222】

[実施例27]

【0223】

10

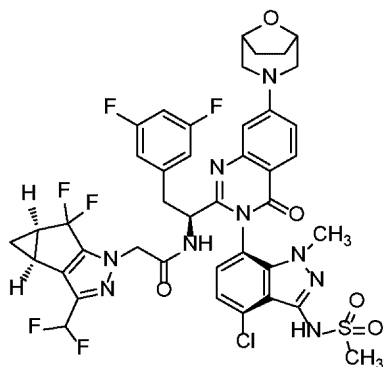
20

30

40

50

【化 9 7】



10

の調製

表題化合物は、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-(7-((1R,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.34分;観察されたイオン=916.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.09 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.25 (t, 2H, J=9.4 Hz), 7.12 (d, 1H, J=1.9 Hz), 7.06 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 2H, J=54.9 Hz), 6.6-6.6 (m, 2H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.58 (br s, 3H), 4.53 (s, 2H), 3.72 (br d, 2H, J=12.3 Hz), 3.60 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.06 (dd, 2H, J=9.0, 13.7 Hz), 2.4-2.5 (m, 3H), 1.9-2.1 (m, 5H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

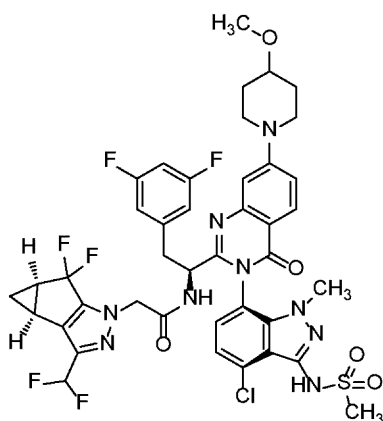
【 0 2 2 4】

[実施例28]

【 0 2 2 5】

【化 9 8】

30



40

の調製

表題化合物は、4-メトキシピペリジンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCM

50

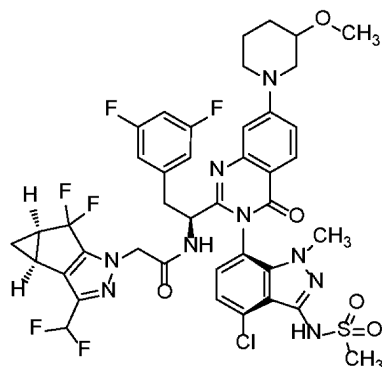
S方法Cを使用して分析した:保持時間=1.37分;観察されたイオン=918.5(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.07 (d, 1H, J=9.1 Hz), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.07 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.9 Hz), 6.61 (br dd, 2H, J=2.0, 8.0 Hz), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.9-3.9 (m, 2H), 3.6-3.6 (m, 4H), 3.4-3.5 (m, 4H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (dd, 1H, J=8.7, 14.0 Hz), 2.45 (ddd, 2H, J=4.1, 7.6, 11.3 Hz), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.7-1.7 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.02 (tdd, 1H, J=2.0, 3.9, 5.6 Hz)

【0226】

[実施例29]

【0227】

【化99】



の調製

表題化合物は、3-メトキシピペリジンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((1S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メトキシピペリジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LC MS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.39分;観察されたイオン=918.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.06 (dd, 1H, J=0.8, 9.0 Hz), 7.3-7.3 (m, 2H), 7.15 (br s, 1H), 7.16 (t, 1H, J=49.2 Hz), 7.07 (d, 1H, J=4.1 Hz), 7.17 (br t, 2H, J=55.5 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.6-6.6 (m, 2H), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.8-4.8 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 3H), 3.90 (td, 1H, J=3.6, 13.0 Hz), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.6-3.6 (m, 4H), 3.5-3.5 (m, 3H), 3.06 (dd, 1H, J=8.7, 14.0 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.1-2.1 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.1 (m, 1H)

【0228】

[実施例30]

【0229】

10

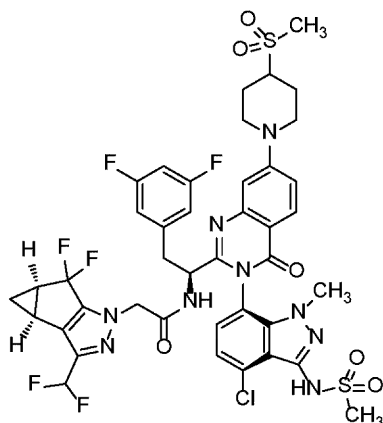
20

30

40

50

【化100】



10

の調製

表題化合物は、4-(メチルスルホニル)ピペリジンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.23分;観察されたイオン=966.9(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.10 (d, 1H, J=9.1 Hz), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.27 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.22 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.08 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.61 (br dd, 1H, J=2.0, 8.0 Hz), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.3-4.3 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.2-3.2 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H, J=8.8, 13.9 Hz), 2.99 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.3-2.3 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

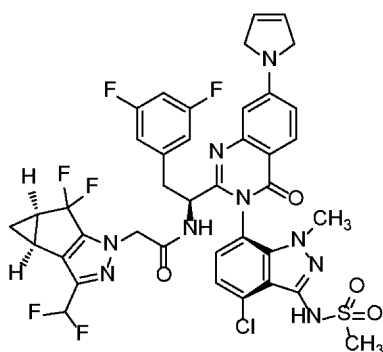
【0230】

【実施例31】

30

【0231】

【化101】



40

の調製

表題化合物は、2,5-ジヒドロ-1H-ピロールをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試

50

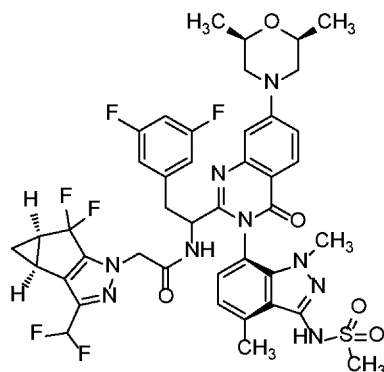
料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.39分;観察されたイオン=872.5(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.10 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.2-7.3 (m, 1H, J=7.9 Hz), 7.0-7.1 (m, 1H, J=7.9 Hz), 6.95 (dd, 1H, J=2.4, 9.0 Hz), 6.8-6.8 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.6-6.6 (m, 2H), 6.11 (s, 2H), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.32 (s, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.19 (td, 1H, J=1.7, 3.2 Hz), 3.06 (dd, 1H, J=8.8, 13.9 Hz), 2.45 (ddd, 2H, J=4.3, 7.6, 11.4 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.1 (m, 1H)

【0232】

[実施例32]

【0233】

【化102】



の調製

攪拌子を備えた5mLバイアルに、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(25mg、0.027mmol)、RuPhos Pd G 3(2.28mg、2.72 μmol)、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナン(34.2mg、0.272mmol)及びリン酸三カリウム(17.3mg、0.082mmol)を添加した。バイアルをセプタムキャップで封止し、次いでAr雰囲気下に置いた(真空/充填)。バイアルにジオキサン(454 μl)及び水(91 μl)を添加した。混合物を脱気した(短時間の高真空、次いでAr再充填を行った)。混合物を100℃で3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで真空中で濃縮した。残留物をDMFに溶解し、次いでシリンジフィルターに通して濾過した。濾液を以下の通りにHPLC精製に供した:カラム:Zorbax Eclipse Plus C18、21.2×100mm、5 μm粒子;溶媒A=100%水中0.1%ギ酸。溶媒B=アセトニトリル。流量=40mL/分。開始%B=56.5 最終%B=76.5。勾配時間=7分、次いで98%Bで2分保持。波長=215及び254 nm。ESI+範囲:150~1500ダルトン。試料を35%Bで装填した。この精製により、生成物、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)-N-((S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(1,4-ジメチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アセトアミド、8.6mg(33%)を得た。¹⁹F-NMRにより、生成物は、反応中のアミン中心のエピマー化のため、2:1比の立体異性体であることが示された。試料は、LCMS方法Eを使用して分析した:保持時間=1.82分;観察されたイオン=928.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.09 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H), 6.5-6.8 (m, 4H), 4.77 (dd, 1H, J=5.1, 8.9 Hz), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.2-3.2 (m, 3H), 2.99 (dd, 1H, J=9.1, 13.9 Hz), 2.8-2.9 (m, 2H), 2.63 (dd, 2H, J=10.4, 12.5 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.39 (br dd, 1H, J=1.9, 7.3 Hz), 1.32 (d, 6H, J=6

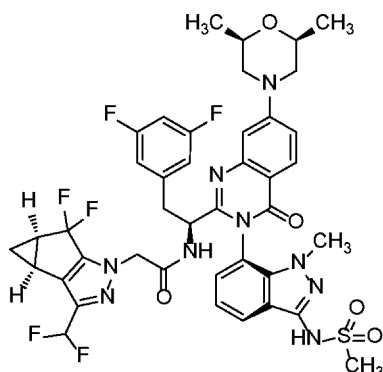
.3 Hz), 1.03 (td, 1H, J=2.1, 3.6 Hz)

【0234】

[実施例33]

【0235】

【化103】



10

の調製

パラジウム炭素(10% Deguss、29.0mg、0.027mmol)を、メタノール(544 μ l)及び酢酸(544 μ l)中のN-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(50mg、0.054mmol)の脱気した(Ar)溶液に添加した。反応容器を排気し、次いでバルーンによりH₂(g)を入れた。反応混合物を、H₂(g)のバルーン下で24時間攪拌した。雰囲気をAr(g)で置き換え、セライトを反応混合物に添加した。得られたスラリーを、セライトパッドを通して濾過し、DCMで洗浄した。濾液を濃縮した。得られた残留物を以下の条件下でHPLC精製に供した:カラム:Zorbax Eclipse Plus C18、21.2 $\times$ 100mm、5 μ m粒子;溶媒A=100%水中0.1%ギ酸。溶媒B=アセトニトリル。流量=40mL/分。開始%B=54.4 最終%B=74.4。勾配時間=7分、次いで98%Bで2分保持。波長=215及び254nm。ESI+範囲:150~1500ダルトン。試料を35%Bで装填した。この精製により、生成物、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)-N-((S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-3-(1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アセトアミド、1.5mg(3%)を得た。試料は、LCMS方法Eを使用して分析した:保持時間=1.39分;観察されたイオン=884.5(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.10 (d, 1H, J=8.9 Hz), 8.01 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.32 (dd, 1H, J=2.5, 9.1 Hz), 7.24 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.17 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.09 (d, 1H, J=7.1 Hz), 6.77 (br t, 1H, J=2.2 Hz), 6.71 (t, 1H, J=54.7 Hz), 6.5-6.6 (m, 2H), 4.79 (dd, 1H, J=5.4, 8.6 Hz), 4.59 (d, 2H, J=1.5 Hz), 3.93 (br d, 2H, J=12.8 Hz), 3.85 (ddd, 2H, J=2.4, 6.3, 10.4 Hz), 3.56 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.99 (dd, 1H, J=8.8, 13.9 Hz), 2.63 (dd, 2H, J=10.4, 12.5 Hz), 2.45 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11.3 Hz), 1.4-1.4 (m, 1H), 1.3-1.3 (m, 6H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0236】

[実施例34]

【0237】

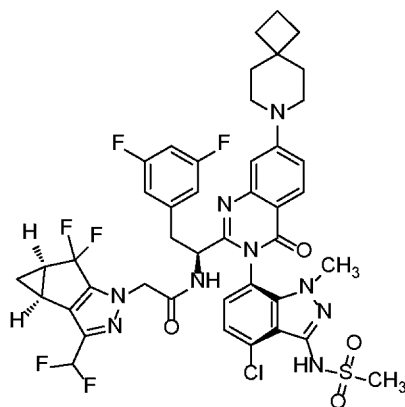
20

30

40

50

【化104】



の調製

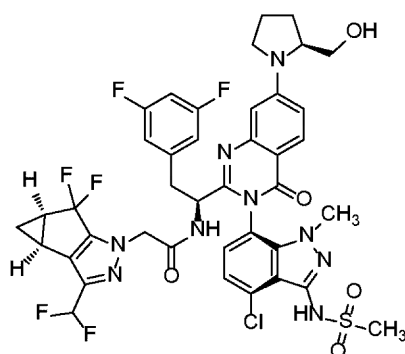
表題化合物は、7-アザスピロ[3.5]ノナンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド、トリフルオロ酢酸塩を得た。試料は、LCMS方法Aを使用して分析した:保持時間=2.91分;観察されたイオン=928.2(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.51 (br d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 7.04 (d, J=2.14 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 6.63 - 6.70 (m, 1 H), 6.43 - 6.59 (m, 3 H), 4.65 - 4.69 (m, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 3.37 - 3.43 (m, 4 H), 3.28 - 3.36 (m, 1 H), 3.12 - 3.16 (m, 3 H), 2.93 (dd, J=14.34, 8.85 Hz, 1 H), 2.27 - 2.39 (m, 2 H), 1.86 - 1.92 (m, 2 H), 1.76 - 1.84 (m, 4 H), 1.64 - 1.70 (m, 4 H), 1.23 - 1.29 (m, 1 H), 0.85 - 0.93 (m, 1 H)。

【0238】

[実施例35]

【0239】

【化105】



の調製

表題化合物は、(S)-ピロリジン-2-イルメタノールをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセト

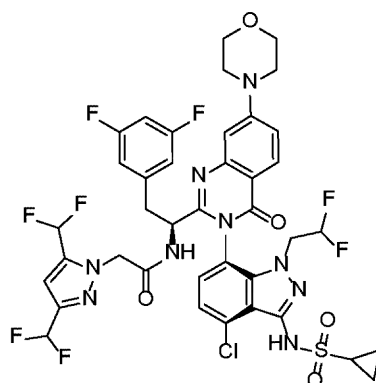
アミド、トリフルオロ酢酸塩を得た。試料は、LCMS方法Aを使用して分析した:保持時間=2.34分;観察されたイオン=904.2(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.93 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=7.93 Hz, 1 H), 6.89 - 6.97 (m, 2 H), 6.81 (d, J=2.44 Hz, 1 H), 6.45 - 6.70 (m, 4 H), 4.65 - 4.70 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.89 - 4.03 (m, 1 H), 3.63 (dd, J=11.14, 3.51 Hz, 1 H), 3.43 - 3.56 (m, 4 H), 3.26 - 3.36 (m, 2 H), 3.13 (s, 3 H), 2.94 (dd, J=14.04, 8.55 Hz, 1 H), 2.33 (dd, J=11.22, 7.55, 4.12 Hz, 2 H), 2.07 - 2.16 (m, 2 H), 1.95 - 2.06 (m, 2 H), 1.26 (q, J=6.82 Hz, 1 H), 0.85 - 0.96 (m, 1 H)。

【0240】

[実施例36]

【0241】

【化106】



の調製

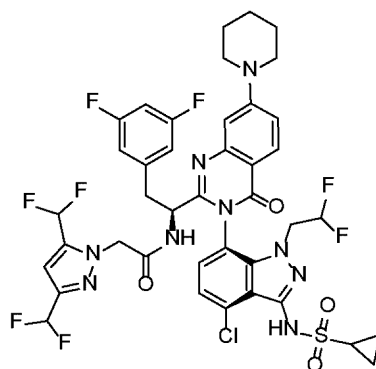
マイクロ波バイアルに、1,4-ジオキサン(0.5mL)中の(S)-2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミド(100mg、0.105mmol)の溶液を26℃で入れ、カリウムtert-ブトキシド(23.61mg、0.210mmol)、RuPhos Pd G3(17.60mg、0.021mmol)及びフェノール(19.80mg、0.210mmol)を添加した。反応混合物をアルゴンのバブリングで15分脱気した。バイアルに、1,4-ジオキサン(5.00mL)中のモルホリン(92mg、1.052mmol)の溶液を添加した。反応混合物をマイクロ波条件下、100℃で1時間加熱した。反応の進行をTLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet. Rf=0.1)によりモニターした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈し、水(10mL)、次いでブライン(10mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(pet.:EtOAc 100:0→50:50)に供した。得られた生成物(LMCSで86%純粋)を、HPLCによりさらに精製した:移動相A:10mM炭酸水素アンモニウム(水溶液);移動相B:アセトニトリル;カラム:xselectフェニルヘキシル(150×19)mm、5μ;流量:16ml/分;方法:(T/%B):0/60、2/60、10/70;温度:周囲温度。純粋生成物を含有する分画を凍結乾燥させて、(S)-2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミドを白色固体、12mg(12%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.11 - 8.07 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.53 (m, 6H), 6.10 - 5.92 (m, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 2H), 4.75 - 4.70 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 5H), 3.51 - 3.45 (m, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 1.11 - 1.06 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H)。LCMS分析法F: 保持時間 = 6.05分, (M+H) = 928.01; LCMS純度 = 97.30%; キラルHPLC純度 = 98.89%。

【 0 2 4 2 】

[実施例37]

【 0 2 4 3 】

【化 1 0 7 】



10

の調製

マイクロ波バイアルに、1,4-ジオキサン(5.0mL)中の(S)-2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミド(100mg、0.105mmol)の溶液を26℃で入れ、カリウムtert-ブトキシド(23.61mg、0.210mmol)、RuPhos Pd G3(17.60mg、0.021mmol)及びフェノール(19.80mg、0.210mmol)を添加した。反応混合物をアルゴンのバブリングで15分脱気した。バイアルに、1,4-ジオキサン(5.00mL)に溶解したピペリジン(90mg、1.052mmol)の溶液を添加した。反応混合物をマイクロ波条件下、100℃で1時間加熱した。反応の進行をTLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet. R_f=0.1)によりモニターした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈し、水(10mL)、次いでブライン(10mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(pet.:EtOAc 100:0→50:50)により精製した。得られた生成物(70mg、LMCSで81%純粋)を以下の条件下でHPLCによりさらに精製した:移動相A:10mM炭酸水素アンモニウム(水溶液);移動相B:アセトニトリル;カラム:YMC TRIART C8(150×25)mm、10μ;流量:25ml/分;方法:(T/%B):0/60、2/60、10/70;温度:周囲温度。収集した純粋分画を凍結乾燥させて、(S)-2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(ピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミドを白色固体、27mg(28%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.97 - 9.86 (m, 1H), 9.18 - 9.13 (m, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.10 - 6.80 (m, 5H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 6.18 - 5.98 (m, 1H), 4.90 - 4.78 (m, 2H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 4H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 6H), 1.01 - 0.89 (m, 4H). LCMS分析法F: 保持時間 = 6.66分, (M+H) = 926.0; LCMS純度 = 99.09%; キラルHPLC純度 = 98.86%.

20

30

40

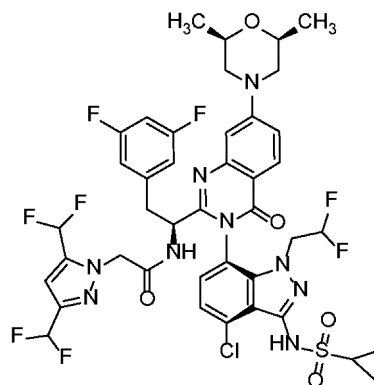
【 0 2 4 4 】

[実施例38]

【 0 2 4 5 】

50

【化108】



10

の調製

マイクロ波バイアルに、1,4-ジオキサン中の(S)-2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-(7-ブロモ-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミド(100mg、0.105mmol)の溶液を26℃で入れ、カリウムtert-ブトキシド(23.61mg、0.210mmol)、RuPhos Pd G3(17.60mg、0.021mmol)及びフェノール(19.80mg、0.210mmol)を添加した。反応混合物をアルゴンのバブリングで15分脱気した。バイアルに、1,4-ジオキサン(5.00mL)に溶解した(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリン(97mg、0.842mmol)の溶液を添加した。反応混合物をマイクロ波条件下、100℃で1時間加熱した。反応の進行をTLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet. R_f=0.2)によりモニターした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈し、水(10mL)、次いでブライン(10mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を以下の条件下でHPLC精製に供した：移動相A:10mM炭酸水素アンモニウム(水溶液);移動相B:アセトニトリル;カラム:xselectフェニルヘキシル(150×19)mm、5μ;流量:16ml/分;方法:(T/%B):0/60、2/60、10/70;温度:周囲温度。収集した純粋分画を凍結乾燥させて、2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリン)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミドを白色固体、16mg(16%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.17 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 7.09 (m, 1H), 6.89 - 6.55 (m, 6H), 6.08 - 5.87 (m, 1H), 4.80 - 4.78 (m, 2H), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 5H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 2H), 1.31 - 1.28 (m, 6H), 1.11 - 1.06 (m, 2H), 1.00 - 0.94 (m, 2H). LCMS分析法G: 保持時間 = 2.75分, (M+H) = 956.28; LCMS純度 = 97.36%; キラルHPLC純度 = 98.7%.

20

30

【0246】

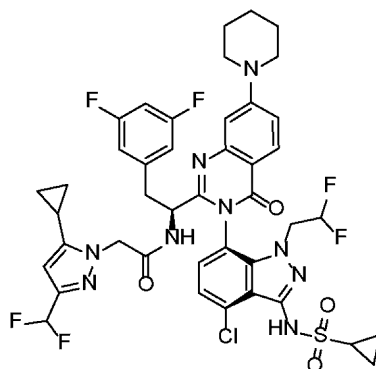
[実施例39]

【0247】

40

50

【化 1 0 9】



の調製

マイクロ波バイアルに、1,4-ジオキサン(5mL)中の(S)-N-(1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド(100mg、0.106mmol)の溶液を26℃で入れ、カリウムtert-ブトキシド(23.87mg、0.213mmol)、RuPhos Pd G3(17.79mg、0.021mmol)及びフェノール(20.02mg、0.213mmol)を添加した。反応混合物をアルゴンのバブリングで15分脱気した。バイアルに1,4-ジオキサン(5.00mL)中のピペリジン(45.3mg、0.532mmol)の溶液を添加した。反応混合物をマイクロ波条件下、100℃で1時間加熱した。反応の進行をTLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet. R_f=0.1)によりモニターした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈し、水(10mL)、次いでブライン(10mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を以下の条件下でHPLC精製に供した:移動相A:10 mM炭酸水素アンモニウム(水溶液);移動相B:アセトニトリル;カラム:X-BRIDGE C18(250×19)mm、5μ;流量:18ml/分;方法:(T/%B):0/60、2/60、10/70;温度:周囲温度。収集した純粋分画を凍結乾燥させて、(S)-N-(1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(ピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを白色固体、20mg(20%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.09 - 7.07 (m, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 1H), 6.60 - 6.45 (m, 3H), 6.13 - 5.93 (m, 2H), 4.73 - 4.68 (m, 3H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 4H), 3.37 (dd, J = 4.7, 14.1 Hz, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 6H), 1.50 - 1.46 (m, 1H), 1.11 - 1.07 (m, 2H), 1.00 - 0.95 (m, 2H), 0.87 - 0.79 (m, 2H), 0.59 - 0.52 (m, 2H). LCMS分析法G: 保持時間 = 2.90分, (M+H) = 916.36, LCMS純度 = 97.15%, キラルHPLC純度 = 99.44%.

【0 2 4 8】

[実施例40]

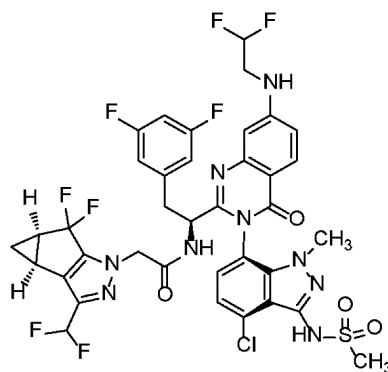
【0 2 4 9】

CC1(C)C(=O)NS1c2nc3c(ncn3C(F)C)C(Cl)=C2N(C(=O)NCC(F)F)c4ccc(N5CCOCC5)cc4C(F)F

マイクロ波バイアルに、1,4-ジオキサン(5.0mL)中の(S)-N-(1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド(100mg、0.106mmol)の溶液を26℃で入れ、カリウムtert-ブトキシド(23.87mg、0.213mmol)、RuPhos Pd G3(17.79mg、0.021mmol)及びフェノール(20.02mg、0.213mmol)を添加した。反応混合物をアルゴンのバブリングで15分脱気した。バイアルに、1,4-ジオキサン(5.00mL)中のモルホリン(46.3mg、0.532mmol)の溶液を添加した。反応物をマイクロ波条件下、100℃で1時間加熱した。反応の進行をTLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet. Rf=0.1)によりモニターした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈し、水(10mL)、次いでブライン(10mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を以下の条件下でHPLC精製に供した:移動相A:10mM炭酸水素アンモニウム(水溶液);移動相B:アセトニトリル;カラム:xselectフェニルヘキシル(150×19)mm、5μ;流量:16ml/分;方法:(T/%B):0/60、2/60、10/70;温度:周囲温度。収集した純粋分画を凍結乾燥させて、(S)-N-(1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを白色固体、8mg(8%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.11 - 8.07 (m, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 6.77 - 6.49 (m, 4H), 6.12 - 5.91 (m, 2H), 4.75 - 4.69 (m, 3H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 4H), 3.51 - 3.44 (m, 4H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.11 - 1.06 (m, 2H), 1.00 - 0.96 (m, 2H), 0.86 - 0.80 (m, 2H), 0.59 - 0.52 (m, 2H). LCMS分析法F: 保持時間 = 6.14分, (M+H) = 918.0; LCMS純度 = 96.70%; キラルHPLC純度 = 97.51%.

【 0 2 5 1 】

【化 1 1 1】



10

の調製

表題化合物は、2,2-ジフルオロエタン-1-アミンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Bに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.3分;観察されたイオン=884.4(M+H)。

¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.00 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.27 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.0-7.1 (m, 3H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.6-6.6 (m, 2H), 6.07 (tt, 1H, J=3.6, 56.0 Hz), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.2-3.2 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H, J=8.7, 13.9 Hz), 2.45 (ddd, 2H, J=3.8, 7.6, 11.2 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

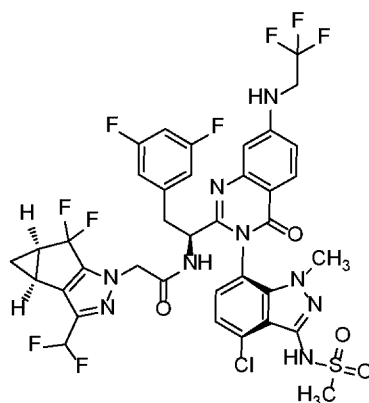
【 0 2 5 2】

[実施例42]

【 0 2 5 3】

【化 1 1 2】

30



40

の調製

表題化合物は、2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Bに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド、トリフルオロ酢酸塩を得た。試料は、LCMS方法Aを使用して分析した:保持時間=2.4分;観察

50

されたイオン=902.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-*d*4, 500 MHz) δ 8.5-8.6 (m, 1H), 7.9-7.9 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, *J*=7.9 Hz), 6.9-7.0 (m, 3H), 6.6-6.7 (m, 1H), 6.57 (br t, 1H, *J*=54.6 Hz), 6.5-6.5 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.9-3.0 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 2H), 1.2-1.3 (m, 1H), 1.19 (br s, 1H), 0.90 (br d, 1H, *J*=0.9 Hz)

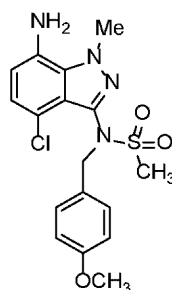
【0254】

N-(7-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1*H*-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの代替調製

【0255】

【化113】

10

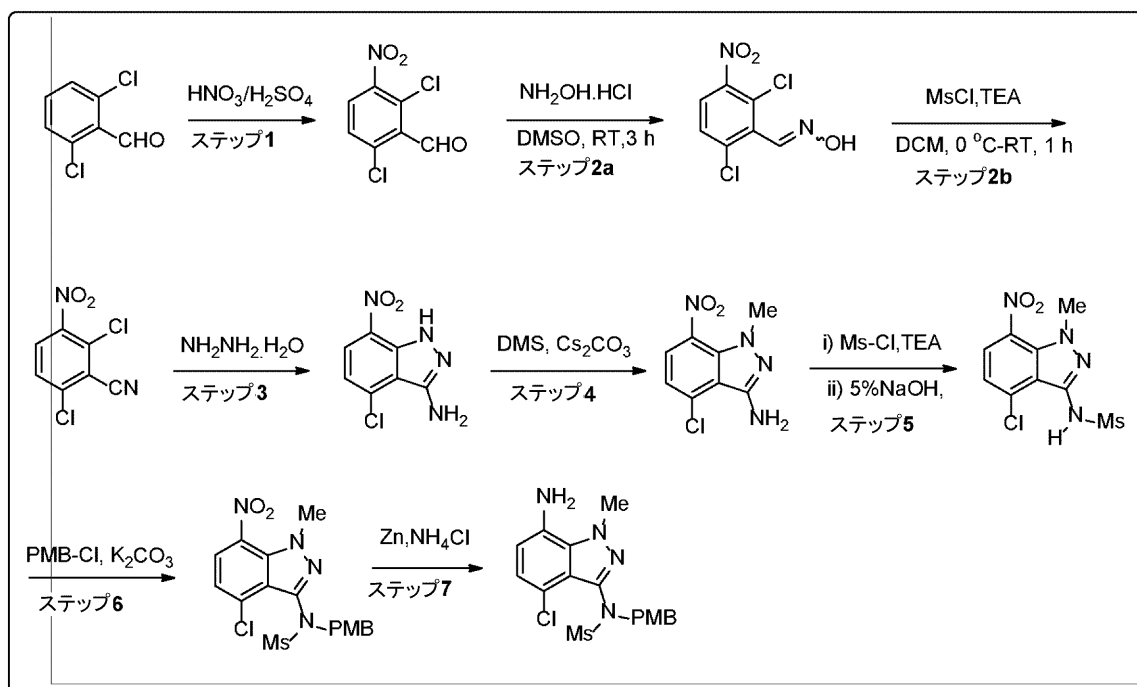


合成スキーム:

【0256】

【化114】

20



30

40

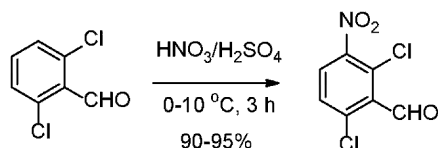
【0257】

ステップ1: 2,6-ジクロロ-3-ニトロベンズアルデヒドの調製

【0258】

50

【化 1 1 5】



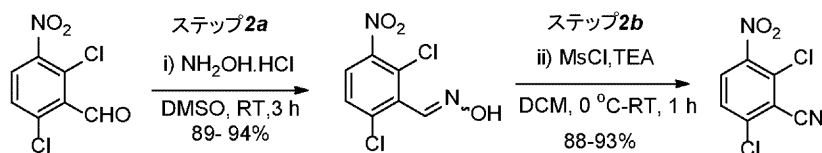
0～5℃の丸底フラスコ内の硫酸(H₂SO₄)の溶液(5.63L、4.5V)に、2,6-ジクロロベンズアルデヒド(1.25kg、7.10mol、1.0当量)を15℃未満で少量ずつ添加した。反応塊を0～5℃で30分間攪拌した。新たに調製したニトロ化混合物[濃H₂SO₄(0.425L、0.34V)及び70% HNO₃(0.85kg、13.49mol、1.30当量)から0℃で調製]の溶液を、上記反応混合物に10℃未満で添加した[注記:反応はわずかに発熱性(3～6℃)であるので、低温での添加が好ましい]。反応混合物を5～10℃で2～3時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、これを25℃未満にて氷冷水(18.75L、15V)でクエンチした。次いで、反応塊を室温に加温し、2時間攪拌した。固体を濾過により単離し、次いで水(2.5L、2.0V)で洗浄した。真空濾過を60～90分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。粗湿潤固体を最初に空気雰囲気下で乾燥させ、次いで熱風オーブン内にて50～55℃で10～12時間(水分含有率が5.0%以下になるまで)乾燥させて、乾燥表題生成物、2,6-ジクロロ-3-ニトロベンズアルデヒド(1.44kg、収率92%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.44 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

【0 2 5 9】

ステップ2:2,6-ジクロロ-3-ニトロベンゾニトリルの調製

【0 2 6 0】

【化 1 1 6】



(ステップ2a) 丸底フラスコ内のDMSOの溶液(5.9L、5.0V)に、2,6-ジクロロ-3-ニトロベンズアルデヒド(1.17kg、5.31mol、1.0当量)を室温で添加した。室温で30分間攪拌した後、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.63kg、9.04mol、1.70当量)を添加し、反応塊を室温で3時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応塊を、温度を30℃未満に維持するのに十分な速度で添加される氷冷水(18.0L、15.0V)の添加によりクエンチした(観察:水を添加すると固体が形成された)。反応塊を室温で60～90分間攪拌した。固体を濾過により単離し、水(2.5L、2.0V)で洗浄し、続いてアセトン及びヘキサンの混合物(6.0L、比1:1)で洗浄した。真空濾過を60～90分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤固体を最初に空気乾燥させ、次いで最後に熱風オーブン内にて50～55℃で10～12時間(水分含有率が1.0%以下になるまで)乾燥させて、乾燥標的生成物、2,6-ジクロロ-3-ニトロベンズアルデヒドオキシム(1.22kg、収率92%)をオフホワイトの固体として得た。粗生成物(10～20%の2,6-ジクロロ-3-ニトロベンゾニトリルを含む)をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

(ステップ2b) 0～5℃のDCM(9.04L、8.0V)中の粗オキシム(上記の調製物、1.13kg、4.80mol、1.0当量)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(「TEA」、1.02kg、10.09mol、2.1当量)を添加した。5分間攪拌した後、メタンスルホニルクロリド(0.60kg、5.29mol、1.1当量)を15℃でゆっくりと添加した(観察:添加中に発熱が認められる)。次いで、反応塊を室温で30～45分間攪拌した。反応(反応の進行をTLC;移動相:ヘキサン中20%酢酸エチルによりモニターした)の完了後、反応塊を水(6.78L、6.0V)で希釈し、有機層を分離し、水層をDCM(3.4L、3.0V)で抽出した。合わせた有機層をブライン(5.65L、5.0V)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗固体を室温にてヘキサン(4.50

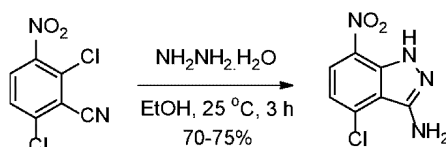
L、4.0V)で摩砕した。湿潤物質を熱風オーブン内にて50～55℃で5～6時間乾燥させて、乾燥生成物、2,6-ジクロロ-3-ニトロベンゾニトリル(0.95kg、収率91%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

【0261】

ステップ3:4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミンの調製

【0262】

【化117】



10

15～20℃のエタノール(7.5L、10.0V)中の2,6-ジクロロ-3-ニトロベンゾニトリル(750.0g、3.45mol、1.0当量)の攪拌溶液に、反応塊を25℃未満に維持しながらヒドラジン水和物(519.0g、10.36mol、3.0当量)をゆっくりと添加した(観察:添加はわずかに発熱性であり、添加すると固体形成が始まる)。反応混合物温度を室温にゆっくりと上昇させ、次いで混合物を3時間攪拌した(観察:この間に固体の量が増加する)。反応(TLCによりモニターした)の完了後、混合物を水(7.5L、10.0V)で希釈し、室温で1時間さらに攪拌した。固体を濾過により単離し、次いで水(2.25L、3.0V)で洗浄した。湿潤固体をアセトン(1.875L、2.5V)及びヘキサン(1.875L、2.5V)の比1:1の混合物で洗浄した。真空濾過を60～90分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。最後に湿潤固体を熱風オーブン内にて50℃で7～8時間(水分含有率が1.5%未満に達するまで)乾燥させて、乾燥生成物、4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン(549.0g、収率75%)を赤レンガ色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.36 (bs, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 4.73 (bs, 2H).

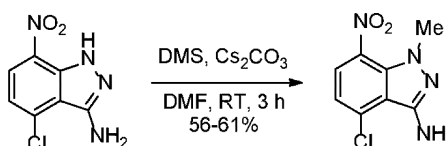
20

【0263】

ステップ4:4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミンの調製

【0264】

【化118】



30

5～10℃のDMF(5.0L、10.0V)中の4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン(500g、0.42mol、1.0当量)の攪拌溶液に、反応塊を10℃未満に維持しながら炭酸セシウム(Cs₂CO₃)(1.91kg、5.88mol、2.5当量)をゆっくりと添加した。5～10分間攪拌した後、反応塊を10℃未満に維持しながら硫酸ジメチル(326.3g、2.59mol、1.1当量)を添加した(注記:より良好な位置選択性を得るために、ゆっくりとした添加が好ましい)。次いで、反応温度を室温にゆっくりと上昇させ、攪拌を同じ温度でさらに2時間続けた。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応塊を氷冷水(15.0L、30.0V)の添加によりクエンチし、次いで、得られた混合物を室温で6～8時間攪拌した。固体を濾過により単離し、次いで水(1.5L、3.0V)で洗浄した。湿潤固体をIPA(1.5L、3.0V)、続いてヘキサン(1.0L、2.0V)で洗浄した。真空濾過を60～90分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤固体を熱風オーブン内にて50℃で7～8時間(水分含有率が1.0%未満になるまで)乾燥させた。単離された物質、4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン(319.0g、収率60%)をさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, J = 8.32 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 4.63 (bs, 2H), 3.96 (s, 3H).

40

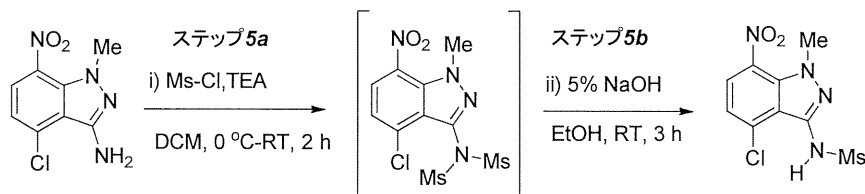
50

【0265】

ステップ5: N-(4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【0266】

【化119】



10

(ステップ5a) 0～5℃のDCM(6.25L、10.0V)中の4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン(625.0g、2.76mol、1.0当量)の溶液に、トリエチルアミン(TEA)(837.0g、8.27mol、3.0当量)を添加し、続いて4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(20.60g、0.165mol、0.06当量)を添加した。反応塊を5～10分間攪拌し、次いで、反応塊を10℃未満に維持しながらメタンスルホニルクロリド(MsCl)(790.0g、6.89mol、2.5当量)をゆっくりと添加した。反応混合物を室温に加温し、次いで1.5～2.0時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、混合物を水(6.25L、10.0V)で希釈し、次いで室温で15分間攪拌した。有機層を分離し、水層をDCM(6.25L、10.0V)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1.25L、2.0V)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗固体を得た。固体を室温にてヘキサン(1.25L、2.0V)で摩砕して、中間体、N-(4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミドを得、これを次のステップで直接使用した。

20

(ii) 室温のエタノール(10.5L、20.0V)中のN-(4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド(上記で調製)の攪拌溶液に、5%NaOH水溶液(4.38L、7.0V)をゆっくりと添加した[注記:滴下漏斗によるゆっくりとした添加が好ましい]。反応塊を同じ温度で3時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)[TLC分析のための試料調製:約1.0mlの試料を2.0N HCl水溶液で酸性化してpH:2～3に到達させ、これを酢酸エチルで抽出し、有機層をTLCにより分析した]の完了後、反応塊を0～5℃に冷却し、反応温度を10℃未満に維持しながらpHを2.0N HCl水溶液(3.13L、5.0V)の添加により2～3に調整した[注記:HClを添加すると沈殿が生じ、攪拌とともに増加した]。反応混合物を室温に加温し、次いで1.5～2.0時間攪拌した。得られた固体を濾過により単離し、次いで水(1.25L、2.0V)で洗浄し、続いてヘキサン(1.25L、2.0V)で洗浄した。真空濾過を60～90分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤物質を熱風オーブン内にて50℃で6～7時間(水分含有率が1.0%未満になるまで)乾燥させて、乾燥生成物、N-(4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(640.0g、76%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, J = 8.32 Hz, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.17 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)。

30

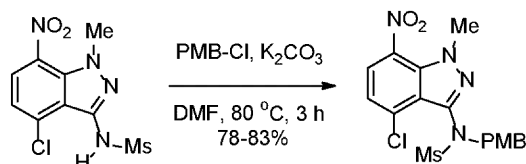
40

【0267】

ステップ6: N-(4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの調製

【0268】

【化120】



50

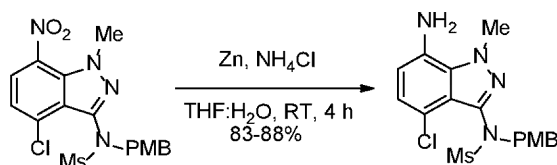
室温のDMF(6.35L、10.0V)中のN-(4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(635.0g、2.08mol、1.0当量)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(359.0g、2.30mol、1.1当量)の混合物に、炭酸カリウム(374.7g、2.70mol、1.3当量)を添加した。反応混合物を80~90℃に加熱し、その温度で3時間維持した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、混合物を氷冷水(19.05L、30.0V)に注ぎ入れた[注記:生成物が沈殿する際の凝集を回避するために、激しく攪拌しながらゆっくりとクエンチすることが好ましい]。得られた固体を濾過により単離し、水(1.90L、3.0V)で洗浄し、次いで固体をヘキサン(1.27L、2.0V)で洗浄した。真空濾過を60~90分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。単離された固体を酢酸エチル(12.7L、20.0V)に溶解し、木炭を添加した(63.5g)。混合物を60~70℃に加熱し、次いでその温度で30~45分間攪拌した。混合物をまだ熱い(40~50℃)うちにセライトのパッドに通して濾過し、次いでセライトパッドを酢酸エチル(3.17L、5.0V)で抽出した。合わせた濾液を減圧下、50℃未満で濃縮乾固した。酢酸エチル(0.635L、1.0V)を室温で固体に添加した。得られた固体懸濁液を30分間攪拌した。固体を濾過により単離し、次いでヘキサン(1.27L、2.0V)で洗浄した。真空濾過を45~60分間維持することにより、残留水を固体から除去して、生成物であるN-(4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(705.0g、収率80%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.68 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 4.95-4.76 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

【0269】

ステップ7:N-(7-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの調製

【0270】

【化121】



室温のTHF(3.50L、10.0V)及び水(7.0L、20.0V)の混合物中の亜鉛粉(540.0g、8.23mol、10.0当量)の攪拌懸濁液に、塩化アンモニウム(NH₄Cl)(449.0g、8.23mol、10.0当量)を添加した。混合物に、THF(7.0L、20.0V)中のN-(4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(350g、0.823mol、1.0当量)を添加した。反応混合物を室温で3~4時間攪拌した。反応(インプロセスTLC/HPLCによりモニターした)の完了後、混合物を酢酸エチル(3.5L、10.0V)及び水(1.12L、2.5V)で希釈した。混合物を15分間攪拌した。反応塊をセライトベッドのパッドに通して濾過し、酢酸エチル(1.75L、5.0V)で洗浄した。二相濾液を収集し、相を分離した。水層を酢酸エチル(3.50L、10.0V)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3.50L、10V)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮して、粗固体を得た。粗生成物にMTBE(3.25L、10V)を添加し、懸濁液を室温で30分間攪拌した。固体を濾過により単離した。真空濾過を30~45分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤生成物を熱風オーブン(50℃)内にて2時間乾燥させて、表題生成物、N-(7-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(276.0g、収率85%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29-7.26 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.42 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 4.99-4.70 (m, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.77 (s, 5H), 2.98 (s, 3H).

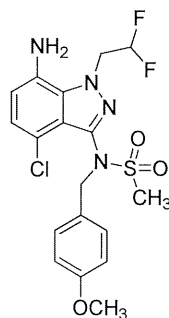
【0271】

N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メト

キシベンジル)メタンスルホンアミドの代替調製:

【0272】

【化122】

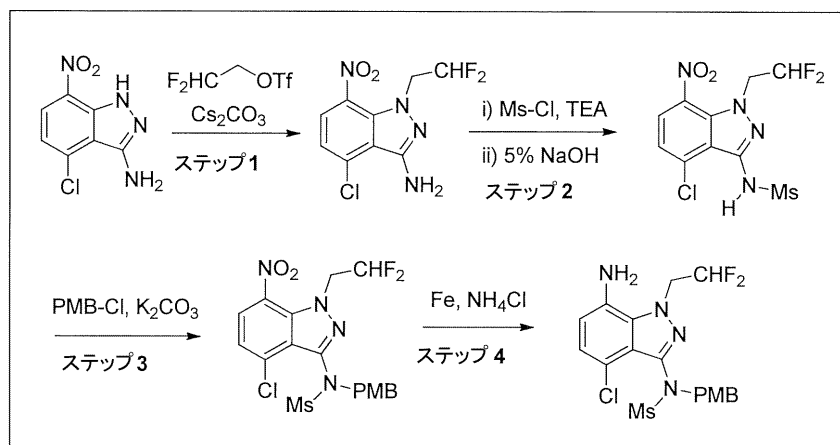


10

合成スキーム:

【0273】

【化123】



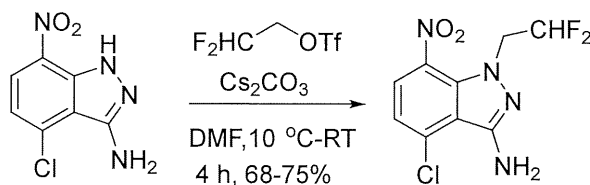
20

【0274】

ステップ1: 4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミンの調製

【0275】

【化124】



40

10～15℃のDMF(1.8L、10.0V)中の4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン(180g、0.85mol、1.0当量)の攪拌溶液に、反応塊を20℃未満に維持するのに必要な速度で炭酸セシウム(Cs₂CO₃)(551g、1.70mol、2.0当量)を添加した。混合物を5～10分間攪拌し、次いで10～15℃の攪拌混合物に、反応塊を20℃未満に維持するのに必要な速度で2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(133mL、0.93mol、1.1当量)を添加した(注記:より良好な位置選択性を得るために、ゆっくりとした添加が好ましい)。反応塊を室温にゆっくりと加温し、次いで同じ温度で3時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応塊を氷冷水(5.4L、30.0V)の添加によりクエンチし、得られた混合物を6～8時間攪拌しながら室温に加温した。固体を濾過により単離し、次いで水(540

50

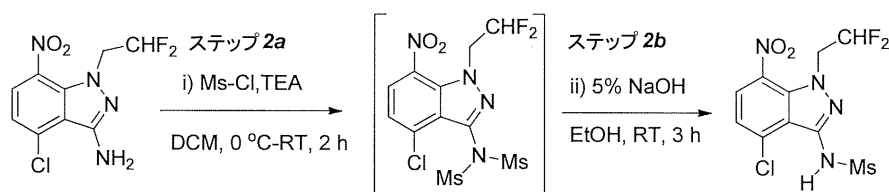
mL、3.0V)で洗浄した。湿潤固体をヘキサン(0.9L、5.0V)で洗浄した。真空濾過を60～90分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤固体を熱風オーブン内にて50℃で7～8時間(水分含有率が1.0%未満になるまで)乾燥させた。単離された物質、4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン(160g、収率71%)をさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.00 (tt, J₁ = 3.9 Hz, J₂ = 7.7 Hz, 1H), 4.76 - 4.84 (m, 4H).

【0276】

ステップ2:N-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【0277】

【化125】



ステップ2a: 0～5℃のDCM(1.7L、10.0V)中の4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン(170.0g、0.96mol、1.0当量)の溶液に、トリエチルアミン(264mL、2.88mol、3.0当量)、続いて4-ジメチルアミノピリジン(3.4g、0.048mol、0.05当量)を添加した。反応塊を5～10分間攪拌し、次いで、反応塊を10℃未満に維持しながらメタンスルホニルクロリド(120mL、2.4mol、2.5当量)をゆっくりと添加した。反応混合物を室温に加温し、次いで1.5～2.0時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、混合物を水(1.7L、10.0V)で希釈し、次いで室温で15分間攪拌した。有機層を分離し、水層をDCM(1.7L、10.0V)で抽出した。合わせた有機層を10%ブライン溶液(340mL、2.0V)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、生成物を粗固体として得た。固体を室温にてヘキサン(340mL、2.0V)で摩砕して、N-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミドを得、これを次のステップで直接使用した。

ステップ2b: 室温のエタノール(1.7L、10.0V)中のN-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド(上記で調製した物質の全体)の攪拌溶液に、5%NaOH水溶液(1.19L、7.0V)をゆっくりと添加した[注記:滴下漏斗によるゆっくりとした添加が好ましい]。反応塊を同じ温度で3時間攪拌した。反応[TLC分析のための試料調製:反応溶液のアリコート(約1mL)を2.0N HCl水溶液で酸性化してpH2～3に到達させ、次いで混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をTLCにより分析した]の完了後、反応塊を0～5℃に冷却し、pHを10℃未満で2.0N HCl水溶液(約850mL、5.0V)の添加により2～3に調整した[注記:HClを添加すると沈殿が生じ、攪拌とともに固体が徐々に増加した]。反応混合物を室温に加温し、次いで1.5～2.0時間攪拌した。得られた固体を濾過により単離し、次いで水(340mL、2.0V)で洗浄し、続いてヘキサン(340mL、2.0V)で洗浄した。真空濾過を60～90分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤物質を熱風オーブン内にて50℃で6～7時間(水分含有率が1.0%未満になるまで)乾燥させて、乾燥生成物、N-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(170.0g、75%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.04 (tt, J₁ = 3.7 Hz, J₂ = 7.9 Hz, 1H), 5.02 (td, J₁ = 3.9 Hz, J₂ = 14.3 Hz, 2H), 3.42 (s, 4H).

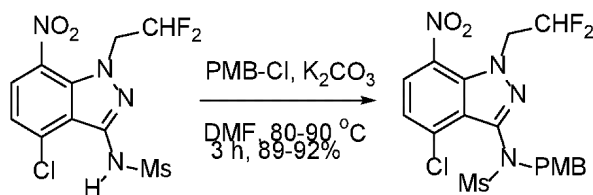
【0278】

ステップ3:N-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-

N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの調製

【0279】

【化126】



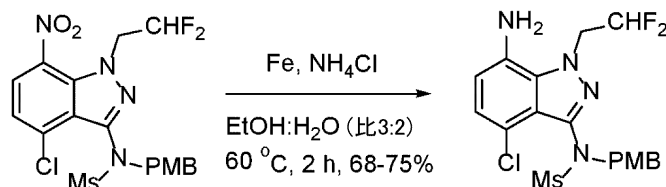
室温のDMF(1.6L、10.0V)中のN-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(160.0g、0.45mol、1.0当量)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(67.6mL、0.5mol、1.1当量)の混合物に、炭酸カリウム(93.8g、0.59mol、1.3当量)を添加した。反応混合物を80~90℃に加熱し、同じ温度で3時間維持した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、混合物を氷冷水(4.8L、60.0V)に注ぎ入れた[注記:生成物が沈殿する際の凝集を回避するために、激しく攪拌しながらゆっくりとクエンチすることが好ましい]。得られた固体を濾過により単離し、水(480mL、3.0V)で洗浄し、次いで固体をヘキサン(320mL、2.0V)で洗浄した。真空濾過を1~2時間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。単離された固体を酢酸エチル(1.6L、10.0V)に溶解し、木炭を添加した(16.0g)。混合物を60~70℃に加熱し、次いでその温度で30~45分間攪拌した。混合物を熱い(40~50℃)うちにセライトのパッドに通して濾過し、次いでセライトパッドを酢酸エチル(800mL、5.0V)で抽出した。合わせた濾液を減圧下、50℃未満で濃縮乾固した。室温の得られた固体に、酢酸エチル(160mL、1.0V)を添加した。懸濁液を30分間攪拌した。固体を濾過により単離し、次いでヘキサン(320mL、2.0V)で洗浄した。真空濾過を45~60分間維持することにより、残留水を固体から除去して、生成物であるN-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(180.0g、収率92%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 4H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.01 (tt, J₁ = 3.8 Hz, J₂ = 7.9 Hz, 1H), 5.12 - 4.78 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).

【0280】

ステップ4:N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの調製

【0281】

【化127】



室温のEtOH(650mL、5.0V)及び水(780mL、6.0V)の混合物中の鉄粉(76.5g、1.37 mol、5.0当量)の攪拌懸濁液に、塩化アンモニウム(118.0g、2.18mol、8.0当量)を添加した。混合物に、EtOH(520mL、4.0V)中のN-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(130g、0.27mol、1.0当量)を添加した。反応混合物を60℃に加熱し、次いで2時間攪拌した。反応(インプロセスTLC/HPLCによりモニターした)の完了後、混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(1.3L、10.0V)及び水(390mL、3.0V)で希釈した。混合物を15分間攪拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、次いでセライトパッドを酢酸エチル(650mL

、5.0V)で抽出した。二相濾液を分配し、有機相を保存した一方、水層を酢酸エチル(650 mL、5.0V)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1.3L、10V)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで真空中で濃縮して、粗固体を得た。粗生成物にMTBE(650mL、5.0V)を添加し、懸濁液を室温で30分間攪拌した。固体を濾過により単離した。真空濾過を30～45分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤生成物を熱風オーブン(50℃)内にて2時間乾燥させて、表題化合物であるN-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(100.0g、収率70%)をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.01 (tt, $J_1 = 3.8$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, 1H), 4.98-4.69 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).

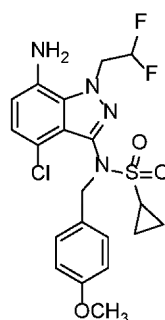
10

【0282】

N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミドの代替調製

【0283】

【化128】

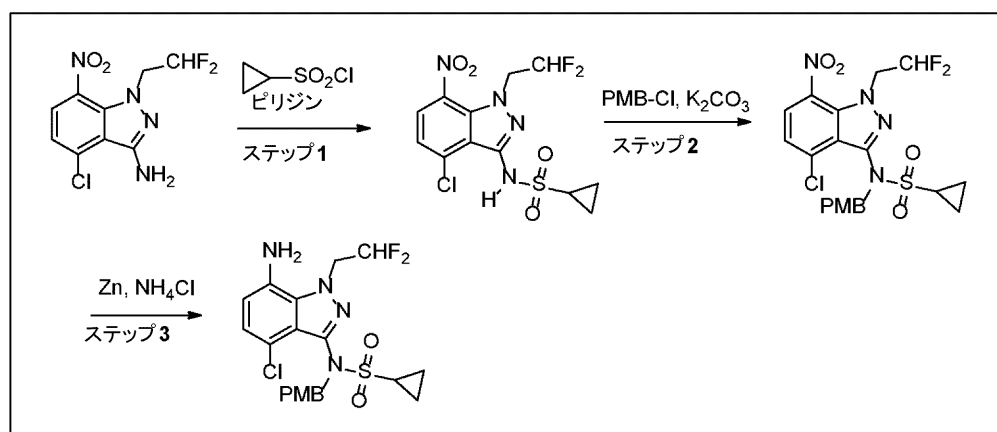


20

合成スキーム:

【0284】

【化129】



30

40

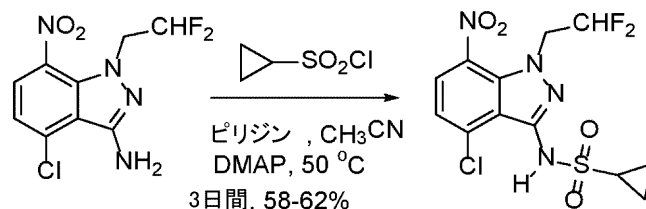
【0285】

ステップ1:N-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの調製

【0286】

50

【化130】



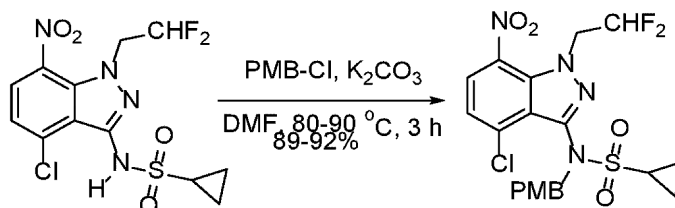
室温のアセトニトリル(600mL、4.0V)中の4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン(150.0g、0.54mol、1.0当量)の攪拌溶液に、ピリジン(600mL、4.0V)を添加し、続いて4-ジメチルアミノピリジン(30.0g、0.27mol、0.5当量)を添加した。反応塊を5～10分間攪拌し、次いでシクロプロピルスルホニルクロリド(114mL、1.08mol、2.0当量)を室温で添加した。反応混合物を50℃に加熱し、次いでその温度で3日間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、混合物を室温に冷却し、水(1.5L、10.0V)及び酢酸エチル(1.5L、10.0V)で希釈し、次いで室温で15分間攪拌した。有機層を分離し、水層をEtOAc(300mL、2.0V)で抽出した。合わせた有機層を1.0N HCl水溶液(600mL、4.0V)、続いて10%ブライン溶液(1.5L、10.0V)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮して、N-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(124.0g、61%)を粘性液体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.04 (tt, J₁ = 3.8 Hz, J₂ = 7.7 Hz, 1H), 5.05 (td, J₁ = 3.8 Hz, J₂ = 14.4 Hz, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 1.65 - 1.42 (m, 2H), 1.19 - 1.13 (m, 2H).

【0287】

ステップ2:N-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミドの調製

【0288】

【化131】



室温のDMF(1.0L、10.0V)中のN-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(100.0g、0.20mol、1.0当量)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(39.2mL、0.22mol、1.1当量)の混合物に、炭酸カリウム(128g、0.33mol、1.3当量)を添加した。反応混合物を80～90℃に加熱し、その温度で3時間維持した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、混合物を氷冷水(3.0L、30.0V)に注ぎ入れた[注記:生成物が沈殿する際の凝集を回避するために、激しく攪拌しながらゆっくりとクエンチすることが好ましい]。得られた固体を濾過により単離し、水(300mL、3.0V)で洗浄し、次いで固体をヘキサン(300mL、3.0V)で洗浄した。真空濾過を1～2時間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤固体を酢酸エチル(500mL、5.0V)に溶解し、木炭を添加した(10.0g)。混合物を60～70℃に加熱し、次いでその温度で30～45分間攪拌した。混合物を熱い(40～50℃)うちにセライトのパッドに通して濾過し、セライトパッドを酢酸エチル(500mL、5.0V)で抽出した。合わせた濾液を減圧下、50℃未満で濃縮乾固して、N-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシ-ベンジル)シクロプロパンスルホンアミド(122.0g、収率92%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, J = 8.

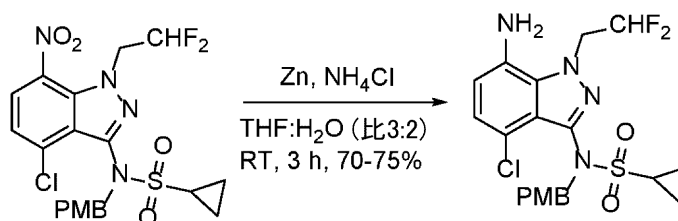
6 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.98 (tt, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 5.09-4.88 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 1.15-1.06 (m, 2H), 0.89 - 0.86 (m, 2H).

【0289】

ステップ3: N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミドの調製

【0290】

【化132】



10

室温のTHF(1.2L、10.0V)及び水(2.4L、20.0V)の混合物中の亜鉛粉(156.0g、2.4mol、10.0当量)の攪拌懸濁液に、塩化アンモニウム(129.0g、2.40mol、10.0当量)を添加した。混合物に、THF(2.4L、20.0V)中のN-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド(120g、0.2mol、1.0当量)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(インプロセスTLC/HPLCによりモニターした)の完了後、混合物を酢酸エチル(1.2L、10.0V)及び水(360mL、3.0V)で希釈した。混合物を15分間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、セライトパッドを酢酸エチル(600mL、5.0V)で抽出した。二相濾液を分配し、有機相を保存した一方、水層を酢酸エチル(600mL、5.0V)で抽出した。合わせた有機層を10%ブライン溶液(1.2L、10V)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮して、粗固体を得た。粗生成物にMTBE(600mL、5.0V)を添加し、懸濁液を室温で30~45分間攪拌した。固体を濾過により単離し、次いで真空濾過を30~45分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤生成物を熱風オーブン(50℃)内にて2時間乾燥させて、生成物、N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド(81.0g、収率73%)をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.03 (tt, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 4.80-4.95 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.67-2.61 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 0.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H).

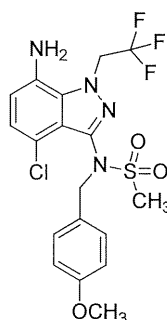
20

【0291】

N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの代替調製

【0292】

【化133】



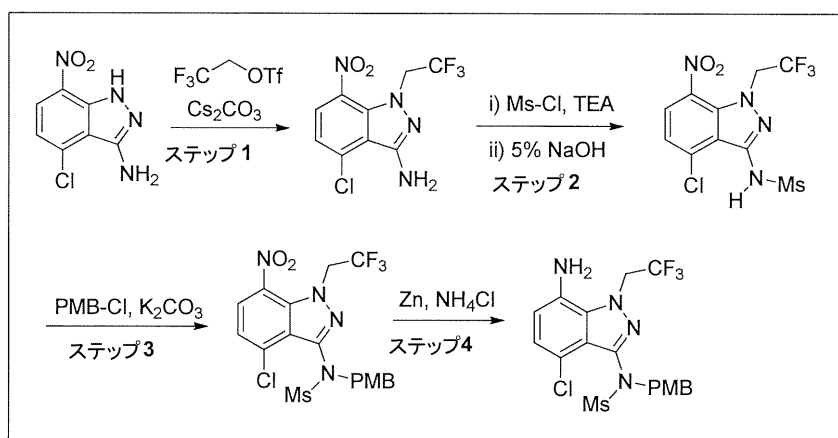
40

合成スキーム:

50

【 0 2 9 3 】

【 化 1 3 4 】



10

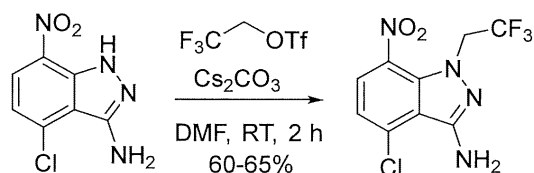
【 0 2 9 4 】

ステップ1:4-クロロ-7-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-アミンの調製

【 0 2 9 5 】

【 化 1 3 5 】

20



10～15℃のDMF(500mL、10.0V)中の4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン(50g、0.23mol、1.0当量)の攪拌溶液に、反応塊を20℃未満に維持するのに十分な速度で炭酸セシウム(Cs₂CO₃)(153.3g、0.47mol、2.0当量)を添加した。混合物を5～10分間攪拌し、次いで10～15℃の攪拌混合物に、反応塊を20℃未満に維持するのに十分な速度で2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(60.18g、0.26mol、1.1当量)を添加した(注記:より良好な位置選択性を得るために、ゆっくりとした添加が好ましい)。反応塊を室温にゆっくりと加温し、次いで同じ温度で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応塊を氷冷水(1.5L、30.0V)の添加によりクエンチし、得られた混合物を6～8時間攪拌しながら室温に加温した。固体を濾過により単離し、次いで水(150mL、3.0V)で洗浄した。湿潤固体をヘキサン(250mL、5.0V)で洗浄し、次いで真空濾過を60～90分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤固体を熱風オープン内にて50℃で7～8時間(水分含有率が1.0%未満になるまで)乾燥させた。単離された物質、4-クロロ-7-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-アミン(45.0g、収率60%)をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 5.14 (q, J = 8.52 Hz, 2H), 4.77 (bs, H).

30

【 0 2 9 6 】

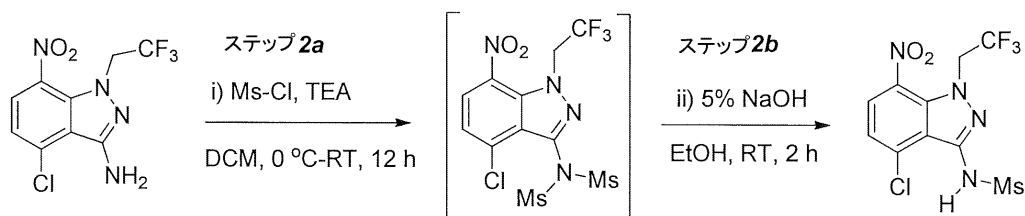
ステップ2:N-(4-クロロ-7-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【 0 2 9 7 】

40

50

【化136】



(ステップ2a): 0～5℃のDCM(200mL、10.0V)中の4-クロロ-7-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-アミン(20.0g、0.068mol、1.0当量)の溶液に、トリエチルアミン(29.0mL、0.204mol、3.0当量)を添加し、続いて4-ジメチルアミノピリジン(415mg、0.03mol、0.05当量)を添加した。反応塊を5～10分間攪拌し、次いで混合物に、反応塊を10℃未満に維持するのに十分な速度でメタンスルホニルクロリド(13.25mL、0.17mol、2.5当量)を添加した。反応混合物を12時間攪拌しながら室温に加温した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、混合物を水(200mL、10.0V)で希釈し、次いで室温で15分間攪拌した。有機層を分離し、水層をDCM(200mL、10.0V)で抽出した。合わせた有機層を10%ブライン溶液(60mL、3.0V)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗固体を得た。固体を室温にてヘキサン(60mL、3.0V)で摩砕して、中間体、N-(4-クロロ-7-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミドを得、これを次のステップで直接使用した。

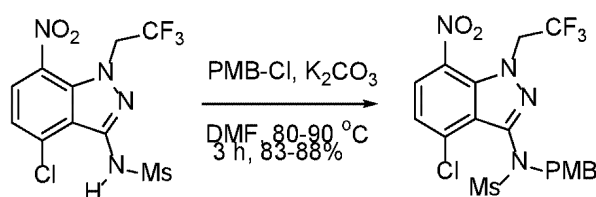
(ステップ2b): 室温のエタノール(200mL、10.0V)中のN-(4-クロロ-7-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド(上記で調製した物質の全体)の攪拌溶液に、5%NaOH水溶液(140mL、7.0V)をゆっくりと添加した[注記:滴下漏斗によるゆっくりとした添加が好ましい]。反応塊を同じ温度で2時間攪拌した。反応[TLC分析のための試料調製:反応溶液のアリコート(約1.0ml)を2.0N HCl水溶液の添加により酸性化してpH2～3に到達させ、次いで混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相をTLCにより分析した]の完了後、反応塊を0～5℃に冷却し、温度を10℃未満に維持しながらpHを2.0N HCl水溶液(100mL、5.0V)の添加により2～3に調整した[注記:HClを添加すると沈殿が生じ、攪拌とともに増加した]。反応混合物を室温に加温し、次いで1.5～2.0時間攪拌した。固体を濾過により単離し、次いで水(60mL、3.0V)で洗浄し、続いてヘキサン(60mL、3.0V)で洗浄した。真空濾過を60～90分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤物質を熱風オーブン内にて50℃で6～7時間(水分含有率が1.0%未満になるまで)乾燥させて、N-(4-クロロ-7-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(22.1g、87%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.30 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 5.34 (q, J = 8.30 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H)。

【0298】

ステップ3:N-(4-クロロ-7-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの調製

【0299】

【化137】



室温のDMF(500mL、10.0V)中のN-(4-クロロ-7-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(50.0g、0.134mol、1.0当量)及び1

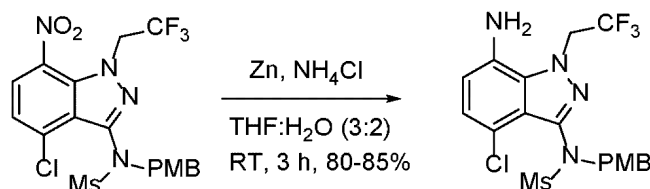
-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(23.0g、0.147mol、1.1当量)の混合物に、炭酸カリウム(27.8g、0.201mol、1.5当量)を添加した。反応混合物を80~90℃に加熱し、その温度で3時間維持した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、混合物を氷冷水(2.0L、40.0V)に注ぎ入れた[注記:生成物が沈殿する際の凝集を回避するために、激しく攪拌しながらゆっくりとクエンチすることが好ましい]。得られた固体を濾過により単離し、水(150mL、3.0V)で洗浄し、次いで固体をヘキサン(150mL、3.0V)で洗浄した。真空濾過を1~2時間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。固体を酢酸エチル(500mL、10.0V)に溶解し、溶液に木炭(5.0g)を添加した。混合物を60~70℃に加熱し、次いでその温度で30~45分間攪拌した。混合物を熱い(40~50℃)うちにセライトのパッドに通して濾過し、セライトパッドを酢酸エチル(250mL、5.0V)で抽出した。合わせた濾液を減圧下、50℃未満で濃縮乾固した。固体を室温で酢酸エチル(50mL、1.0V)と合わせた。得られた懸濁液を30分間攪拌した。固体を濾過により単離し、次いでヘキサン(100mL、2.0V)で洗浄した。真空濾過を45~60分間維持することにより、残留水を固体から除去して、N-(4-クロロ-7-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(56.0g、収率85%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 5.50-5.25 (m, 2H), 4.94-4.79 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).

【0300】

ステップ4:N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの調製

【0301】

【化138】



室温のTHF(500mL、10.0V)及び水(1.0L、20.0V)中の亜鉛粉(66.31g、1.01mol、10.0当量)の攪拌懸濁液に、塩化アンモニウム(54.78g、1.01mol、10.0当量)を添加した。混合物に、THF(1.0L、20.0V)中のN-(4-クロロ-7-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(50.0g、0.101mol、1.0当量)の溶液を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応(インプロセスTLC/HPLCによりモニターした)の完了後、混合物を酢酸エチル(1.0L、20.0V)及び水(250mL、5.0V)で希釈した。混合物を15分間攪拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、セライトパッドを酢酸エチル(250mL、5.0V)で抽出した。二相濾液を分配し、有機層を保存した一方、水層を酢酸エチル(500mL、10.0V)で抽出した。合わせた有機層を10%ブライン溶液(500mL、10.0V)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮して、粗固体を得た。粗生成物にMTBE(250mL、5.0V)を添加し、得られた懸濁液を室温で30分間攪拌した。固体を濾過により単離し、次いで真空濾過を30~45分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤生成物を熱風オーブン(50℃)内に2時間乾燥させて、表題生成物であるN-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(39.0g、収率83%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 7.84 Hz, 1H), 5.35-4.75 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (bs, 2H), 2.98 (s, 3H).

【0302】

一般的手順E:

ピリジン(0.05 M)中のN-((S)-1-((3P)-3-(3-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(1当量)の攪拌溶液に、適切なスルホニルクロリド(4当量)を室温で滴下添加した。得られた混合物を、LCMS分析が反応の完了を示すまで室温で攪拌した。反応溶液を真空中で濃縮し、得られた残留物を逆相(C18)クロマトグラフィーにより精製して、示されている生成物を得た。

LCMS方法H:

カラム:Acquity UPLC BEH C18、2.1×30mm、1.7 μm粒子;溶媒A=100%水中0.1%ギ酸。溶媒B=100%アセトニトリル中0.1%ギ酸。流量=0.8mL/分。開始%B=5。最終%B=95。勾配時間=1.7分、次いで95%Bで0.2分保持。波長=215nm及び254。

LCMS方法I:

カラム:Acquity CSH C18、2.1×30mm、1.7 μm粒子;溶媒A=100%水中0.1%ギ酸。溶媒B=100%アセトニトリル中0.1%ギ酸。流量=0.8mL/分。開始%B=5。最終%B=95。勾配時間=1.7分、次いで95%Bで0.2分保持。波長=215及び254nm。

LCMS方法J:

カラム:Acquity UPLC BEH C18、2.1×100mm、1.7 μm粒子;溶媒A:95:5 水:MeCN 0.1%TFA含有;溶媒B:5:95 水:MeCN 0.1%TFA含有;流量:0.80ml/分;勾配時間:3.5、開始%B:0、終了%B:100;停止時間:4.50分;波長1:220nm、波長2:254nm。

LCMS方法K:

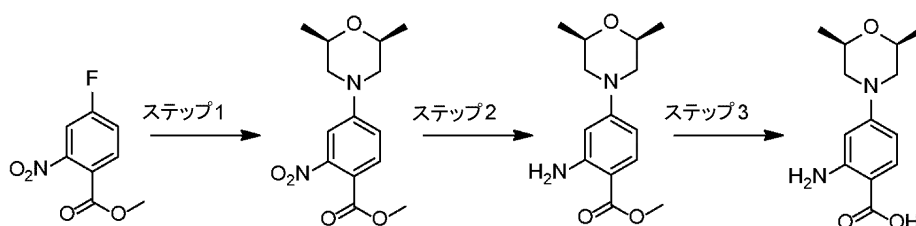
カラム=Acquity BEH C18(50mm×2.1mm、1.7 μm);移動相A=水中0.05%ギ酸;移動相B=アセトニトリル中0.05%ギ酸;勾配(時間(分)/%A):0/97、0.4/97、2.5/2、3.4/2、3.5/97、4.0/97、カラム温度:35°C、流量:0.6mL/分。

【0303】

2-アミノ-4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)安息香酸の調製

【0304】

【化139】



【0305】

ステップ1:メチル4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-2-ニトロベンゾエートの調製

DMF(200mL)中のメチル4-フルオロ-2-ニトロベンゾエート(20g、100mmol)及び炭酸カリウム(15.55g、112mmol)の混合物に、(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン(13.61 mL、110mmol)を添加し、得られた溶液を室温で18時間攪拌した。LCMS分析により、およそ70:30比の生成物:出発物質が見出された。溶液に(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン(1.0mL、8.1mmol)を添加し、溶液を室温で18時間攪拌した。LCMS分析により、90:10比の生成物:出発物質比が見出された。溶液に(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン(1.0mL、8.1mmol)を添加し、溶液を室温で72時間攪拌した。溶液を最小体積に濃縮し、そこで黄色沈殿物が形成された。温EtOAcを、沈殿物が溶解するまで添加した。溶液を水、続いてブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、メチル4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-2-ニトロベンゾエート(29.6g、101mmol、100%収率)を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.78 (d, J=8.64 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=2.68 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J=8.79, 2.53 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H),

3.72 - 3.82 (m, 2 H), 3.56 - 3.63 (m, 2 H), 2.60 (dd, J=12.22, 10.73 Hz, 2 H), 1.30 (d, J=6.26 Hz, 6 H)

【0306】

ステップ2:メチル2-アミノ-4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)ベンゾエートの調製

酢酸エチル(300mL)及びメタノール(20.01mL)中のメチル4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-2-ニトロベンゾエート(30g、102mmol)の脱気した(窒素ガスで5分スパージした)溶液に、パラジウム炭素(1.085g、1.019mmol)を添加した。フラスコをゴムセプタムで封止し、次いで窒素ガスで1分パージした。水素ガスのバルーンを、セプタムを通して針により接続した。混合物をH₂で30秒スパージし、次いで正圧の水素ガス下で72時間撹拌した。反応混合物を窒素ガスで5分スパージした。撹拌混合物にセライトを添加した。混合物を、次いでセライトパッドに通して濾過して、薄褐色濾液を得た。濾液を真空中で濃縮して、メチル2-アミノ-4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)ベンゾエート(27g、102mmol、100%収率)を橙色粘性液体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.75 (d, J=9.24 Hz, 1 H), 6.25 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1 H), 6.02 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 5.71 (br s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.76 (dq, J=10.51, 6.28, 6.28, 6.28, 2.53 Hz, 2 H), 3.55 (dt, J=11.03, 1.94 Hz, 2 H), 2.49 (dd, J=12.37, 10.58 Hz, 2 H), 1.27 (d, J=6.26 Hz, 6 H). LCMS法 J (m/z) = 265.1 (M+H)⁺. 保持時間 (分) = 2.43.

10

【0307】

ステップ3:2-アミノ-4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)安息香酸

メタノール(200mL)及びTHF(100mL)中の、メチル2-アミノ-4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)ベンゾエート(27g、102mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(61.3mL、306mmol)を添加した。混合物を周囲温度で18時間撹拌した。LCMS分析は、出発物質のみが存在していることを示した。反応物を次いで60℃に18時間加熱した。LCMS分析は、カルボキシレートへの完全な変換を示した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで揮発性物質を減圧下で除去して、水性混合物を得た。混合物にHCl水溶液(306mL、306mmol)及びEtOAc(約300mL)を添加した。混合物を混合し、次いで有機層を単離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2-アミノ-4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)安息香酸(24.8g、94mmol、92%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.82 (d, J=9.24 Hz, 1 H), 6.28 (dd, J=9.24, 2.38 Hz, 1 H), 6.00 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 3.68 - 3.84 (m, 2 H), 3.58 (dd, J=12.52, 2.09 Hz, 2 H), 2.52 (dd, J=12.37, 10.58 Hz, 2 H), 1.28 (d, J=6.26 Hz, 6 H). LCMS法 J (m/z) = 292.1 (M+42 (アセトニトリル))⁺. 保持時間 (分) = 1.90.

20

30

【0308】

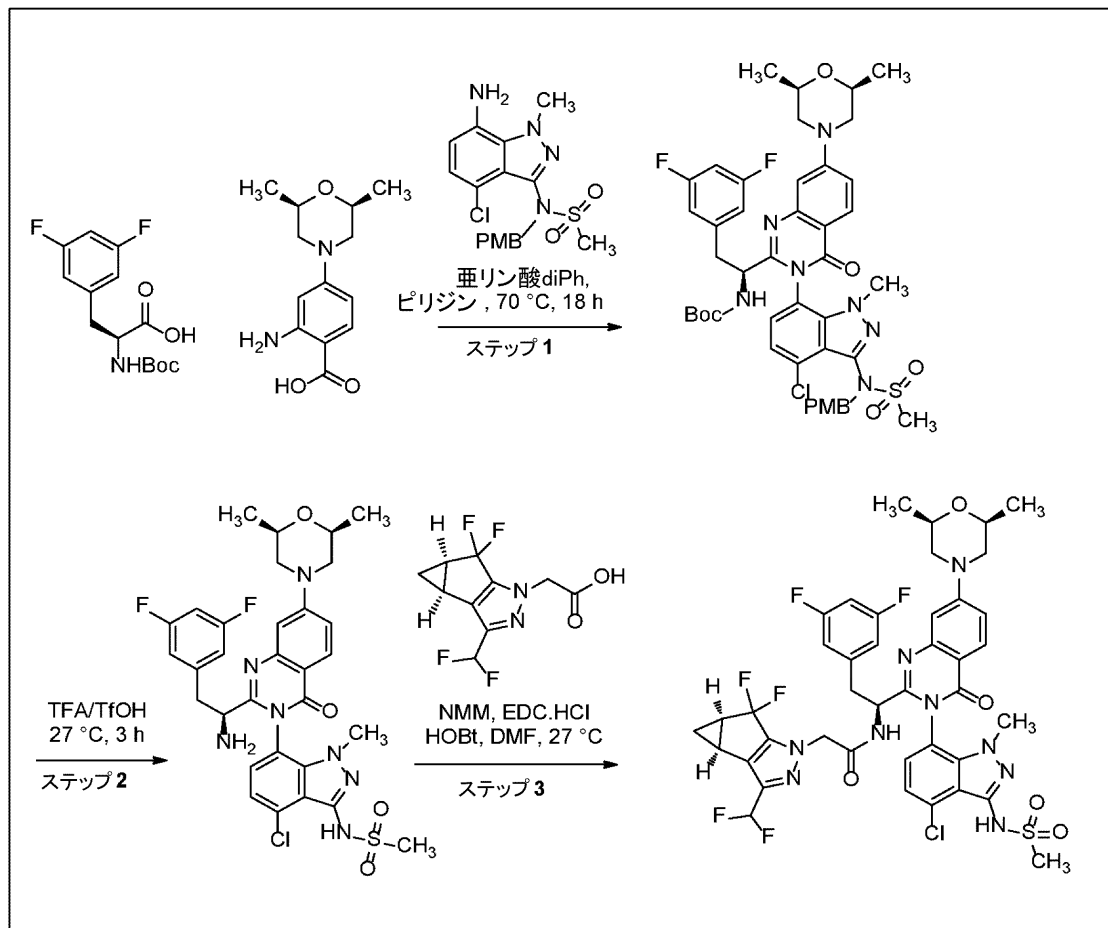
実施例15の代替調製:N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド

合成スキーム:

【0309】

40

【化 1 4 0】



ステップ1:tert-ブチル((S)-1-(3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメートの調製

ピリジン(1000mL)中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(76g、253mmol)、2-アミノ-4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)安息香酸(70.4g、279mmol)及びN-(7-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド(100g、253mmol)の攪拌溶液に、亜リン酸ジフェニル(196mL、1013mmol)をアルゴン雰囲気下、27°Cで添加した。反応塊をアルゴン雰囲気下、70°Cで18時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO₂、40%EtOAc/Pet.、Rf=0.3、UV活性)によりモニターした。完了したら、反応塊を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去し、次いでEtOAc(5000mL)で希釈した。有機溶液を連続して0.5Mクエン酸(2×1500mL)、1N NaOH(3×1000mL)及びブライン(1000mL)で洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗化合物tert-ブチル((S)-1-(3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(230g、収率:58%、褐色ガム状液体)を得た。LCMS方法K:保持時間=2.56分;観察された質量=892.56(M+H);純度=57%。

【0 3 1 0】

上記手順を同じ規模で繰り返し、両方の調製物の生成物をブレンドして、455gの合わせた粗生成物を得た。この物質を、30~40%EtOAc/Pet.を使用してシリカゲルクロマトグラフィー(SiO₂、100~200メッシュ)により精製した。生成物を含む分画をプールし、減圧下で濃縮して、tert-ブチル((S)-1-(3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メ

チルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(300g、収率:51%、オフホワイトの固体)を得た。物質は、ジアステレオマー(アトロブ異性体)の混合物である。LCMS方法K:保持時間=2.57分、観察された質量=892.56(M+H)、純度=77%。

【0311】

ステップ2:N-((6P)-7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

TFA(345ml、4482mmol)中のtert-ブチル((S)-1-(3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(100g、112mmol)の攪拌溶液に、トリフル酸(14.93ml、168mmol)を窒素雰囲気下、27℃で添加した。溶液を窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。溶液にトリフル酸(14.93ml、168mmol)を添加した。溶液を窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet.、R_f=0.2、UV活性)によりモニターした。完了したら、揮発性物質を穏やかな窒素流下で除去し、得られた残留物をEtOAc(2500mL)に溶解した。有機層を連続して1M NaOH水溶液(2×1500mL)、ブライン(1000mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗化合物N-(7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(90g、収率:97%、オフホワイトの固体)、ジアステレオマー(アトロブ異性体)の混合物を得た。LCMS方法K:保持時間=1.57分、観察された質量=672.25(M+H)、純度=27%(アトロブ異性体#1);及び保持時間=1.67分、観察された質量=672.25(M+H)、純度=53%(アトロブ異性体#2)。

【0312】

上記手順を上記と同じ規模で1回、及び上記規模の1.1×で1回繰り返した。各調製からの生成物をブレンドして、320gの合わせた粗生成物を得た。この物質を、75~100%EtOAc/Pet.を使用してシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)により精製した。生成物を含有する分画をプールし、減圧下で濃縮して、N-(7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(146g、収率:64%、オフホワイトの固体)、アトロブ異性体(ジアステレオマー)の混合物を得た。LCMS方法K:保持時間=1.56分、観察された質量=672.25(M+H)、純度=25%(アトロブ異性体#1);及び保持時間=1.64分、観察された質量=672.25(M+H)、純度=66%(アトロブ異性体#2)。

【0313】

物質を、以下の方法を使用する分取順相HPLCによりさらに精製した:

カラム/寸法:(R,R)Whelk-01(250mm×30mm)、5 μ

移動相:メタノール(100%)

流量:42.0mL/分

温度:周囲温度

検出波長:318nm

実行時間:24分

注入1回当たりの試料:766mg

試料は以下に溶解される:メタノール+アセトニトリル

【0314】

2つのピークを別々に収集し、主ピーク(第2の溶出)を減圧下で濃縮して、N-((6P)-7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタ

ンスルホンアミド(75g、収率:54%、オフホワイトの固体)を得た。LCMS方法K:保持時間=1.63分、観察された質量=672.25(M+H)、LCMS純度=98%、キラルHPLC純度=99%。上記キラルHPLC分離を、N-(7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(115g)の別の試料で繰り返して、N-((6P)-7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(65g)を得た。LCMS方法K:保持時間=1.65分、観察された質量=672.25(M+H)、純度=98%、キラルHPLC純度=99%。ホモキラル物質の2つのバッチをEtOAcに溶解し、溶液を次いで減圧下で濃縮して、N-((6P)-7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(140g、オフホワイトの固体)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.19-8.07 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 3H), 6.67 (tt, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.51-6.40 (m, 3H), 3.90-3.74 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.28 (dd, J = 13.1, 7.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 13.1, 7.0 Hz, 1H), 2.72-2.63 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.1 Hz, 6H). LCMS純度 = 96%, キラルHPLC純度 = 99%.

【0315】

ステップ3:N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

DMF(1000mL)中のN-((6P)-7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(100g、146mmol)、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(42.8g、160mmol)、HOBt.H₂O(26.8g、175mmol)及びEDC.HCl(36.3g、190mmol)の攪拌溶液に、N-メチルモルホリン(128mL、1166mmol)を窒素雰囲気下、27℃で添加し、溶液を次いで周囲温度で16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet., R_f=0.3、UV活性)によりモニターした。反応塊を氷冷水(3000mL)で希釈し、混合物を次いで15分攪拌した。沈殿した固体を濾過により単離し、真空下で乾燥させて、粗化合物を得、これを、45~55%EtOAc/Pet.を使用してシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュSiO₂)により精製した。生成物を含有する分画をプールし、減圧下で濃縮して、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(117g、収率:85%、オフホワイトの固体)を得た。LCMS方法K:保持時間=2.29分、観察された質量=918.50(M+H)、純度=97%。

【0316】

上記手順を記載されている規模の20%で繰り返して、所望の生成物(21g)、LCMS純度=99%を得た。2つのバッチをEtOAcに溶解し、溶液を次いで減圧下で濃縮した。得られたオフホワイトの固体(140g)をイソプロパノール(2800mL)に溶解し、機械式攪拌機を備えた5000mL丸底フラスコに移した。得られたスラリーを水浴に入れ、これを次いで攪拌しながら70℃に加熱した。固体を溶解し、次いで攪拌をさらに10分続けた。攪拌を停止し、機械式攪拌機を除去した。水浴への加熱を止めたが、水浴は除去しなかった。溶液をこの状態でゆっくりと冷却した。溶液が55℃に達した際に、種晶を溶液に添加し、混合物を、冷却水浴中に36時間ゆっくりと静置した。フラスコを穏やかにかき混ぜて固体を崩壊さ

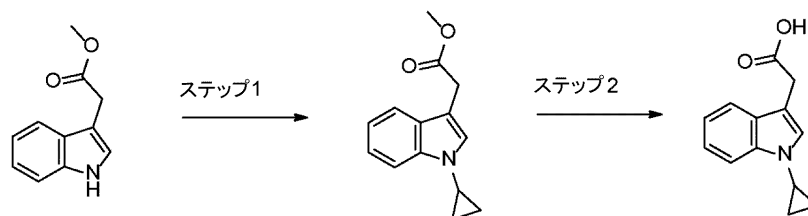
せ、溶液は濁った。固体物質を、Buckner漏斗を通して真空濾過により収集した。結晶化に使用される丸底フラスコをイソプロパノール(250mL)ですすぎ、得られた混合物を次いでフィルターに注ぎ入れた。無色結晶塊を活性な真空濾液下で(under active vacuum filtrate)維持して、残留イソプロパノールを除去した。結晶の ^1H NMR分析は、0.68%wt.の残留イソプロパノールを示した。生成物を 45°C に加熱した真空オーブンに3時間入れて、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(112g、収率:79%、オフホワイトの固体)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.81 (brs, 1H), 8.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34-7.31 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.92 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.62-4.46 (m, 3H), 3.89 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 14.0, 3.0 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.56-2.45 (m, 4H), 1.38-1.33 (m, 1H), 1.22-1.20 (m, 6H), 0.87-0.83 (m, 1H). LCMS法: カラム = Acquity BEH C18 (50mm x 2.1mm, $1.7\mu\text{m}$); 移動相 A = 水中0.1%ギ酸; 移動相 B = アセトニトリル中0.1%ギ酸; 勾配 (時間 (分) / %B) = 0/3, 0.4/3, 7.5/98, 9.5/98, 9.6/3, 10/3; カラム 温度: 35° , 流速 = 0.6 mL/分 LCMS 保持時間 = 5.22 分, 質量実測値 = 918.28 (M+H), 純度 = 99%, キラルHPLC純度 = 99%, HPLC純度 = 99%.

【0317】

2-(1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)酢酸の調製

【0318】

【化141】



ステップ1:メチル2-(1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)アセテートの調製

1,2-ジクロロエタン(DCE)(15mL)中のメチル2-(1H-インドール-3-イル)アセテート(300mg、1.586mmol)、シクロプロピルボロン酸(272mg、3.17mmol)、酢酸銅(II)(288mg、1.586mmol)、炭酸ナトリウム(336mg、3.17mmol)及び2,2'-ビピリジン(248mg、1.586mmol)の懸濁液を 70°C で24時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液の添加によりクエンチした。混合物を、EtOAcで抽出し、有機層を次いでブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(40g RediSep Goldカラム、ヘキサン中0~50%EtOAc)により精製して、生成物メチル2-(1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)アセテート(88mg、0.384mmol、24.21%収率)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.59 - 7.62 (m, 1H), 7.55 - 7.58 (m, 1H), 7.26 (ddd, J =8.20, 7.00, 1.19 Hz, 1H), 7.14 - 7.20 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.77 (d, J =0.89 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.31 - 3.36 (m, 1H), 0.99 - 1.12 (m, 4H). LCMS法 J (m/z) = 216.1 (M+H) RT (分) = 2.39.

【0319】

ステップ2:2-(1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)酢酸の調製

テトラヒドロフラン(2mL)及びメタノール(2mL)中のメチル2-(1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)アセテート(88mg、0.384mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(0.154mL、0.768mmol)を周囲温度で添加し、混合物を次いで18時間攪拌した。反応物

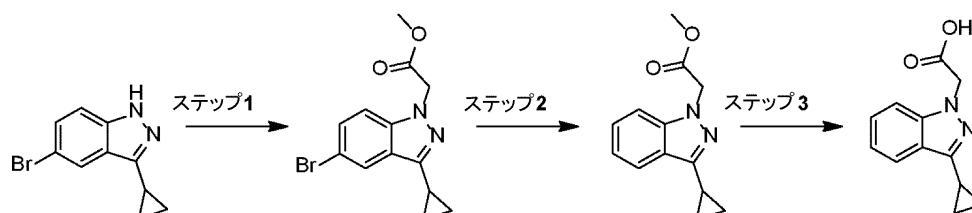
を、HCl水溶液(1.151mL、1.151mmol)の添加によりクエンチし、混合物を次いでEtOAc(25mL)及び水(20mL)で希釈した。有機層を単離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、生成物2-(1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)酢酸(75mg、0.348mmol、91%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.55 - 7.61 (m, 2 H), 7.26 (ddd, J=8.12, 7.08, 1.19 Hz, 1 H), 7.16 (ddd, J=7.90, 7.00, 0.89 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 3.79 (d, J=0.89 Hz, 2 H), 3.31 - 3.37 (m, 1 H), 1.05 - 1.11 (m, 2 H), 0.99 - 1.05 (m, 2 H). LCMS法 J (m/z) = 230.1 (M+H) RT (分) = 2.85.

【0320】

2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)酢酸の調製

【0321】

【化142】



ステップ1:メチル2-(5-ブromo-3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセテート
N,N-ジメチルホルムアミド(15mL)中の5-ブromo-3-シクロプロピル-1H-インダゾール(1g、4.22mmol)及びメチル2-ブromoアセテート(0.439mL、4.64mmol)の溶液に、炭酸カリウム(0.641g、4.64mmol)を室温で添加し、混合物を18時間攪拌した。反応物をEtOAc(75mL)及び水(125mL)で希釈した。混合物を混合し、次いで層を分離した。有機層を水、続いてブライン(50mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(40gカラム、ヘキサン中0~100%EtOAc)に供して、メチル2-(5-ブromo-3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(510mg、1.650mmol、39.1%収率)を白色固体として得た。LCMS方法 J(m/z)=309及び311(M+H) RT(分)=2.92。

【0322】

ステップ2:生成物メチル2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセテートの調製

酢酸エチル(30mL)及びメタノール(3.00mL)中のメチル2-(5-ブromo-3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(1.02g、3.30mmol)の、脱気した(N₂ガスで5分スパージした)溶液に、パラジウム炭素(0.176g、0.165mmol)を添加した。フラスコをゴムセプタムで封止し、次いでN₂ガスで1分パージした。H₂のバルーンを、セプタムを通して針により接続し、フラスコを次いでH₂で30秒パージした。フラスコを次いで正圧のH₂ガス下で維持し、混合物を18時間攪拌した。反応混合物をN₂ガスで5分スパージした。反応混合物を、セライトに通して濾過し、濾液を真空中で濃縮して、メチル2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(661mg、2.87mmol、87%収率)を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.03 - 1.08 (m, 2 H), 1.08 - 1.12 (m, 2 H), 2.21 - 2.28 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 5.09 (s, 2 H), 7.16 (ddd, J=8.12, 7.08, 0.89 Hz, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 7.77 (dt, J=8.05, 1.04 Hz, 1 H). LCMS法 J (m/z) = 231.1 (M+H) RT (分) = 2.52.

【0323】

ステップ3:2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)酢酸の調製

THF(7mL)及びメタノール(7.00mL)中のメチル2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(661mg、2.87mmol)の溶液に、5M水酸化ナトリウム水溶液(1.722mL、8.61mmol)を添加し、混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物を1M HCl水溶液(10.05mL、10.05mmol)及びEtOAcで希釈した。混合物を分液漏斗に移し、混合

10

20

30

40

50

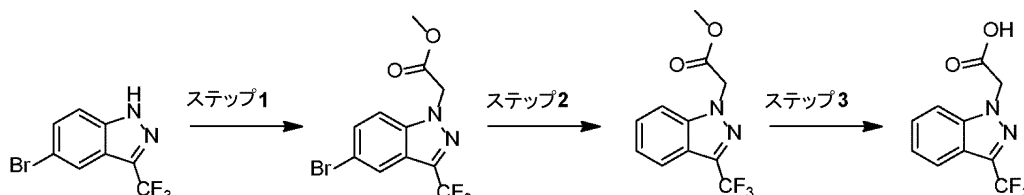
した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)酢酸(608mg、2.81mmol、98%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.79 (dt, J=8.20, 0.97 Hz, 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 2 H), 7.16 (ddd, J=8.05, 6.26, 1.49 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 2.23 - 2.32 (m, 1 H), 1.03 - 1.08 (m, 4 H). LCMS法 J (m/z) = 217.1 (M+H) RT (分) = 2.16.

【0324】

2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)酢酸の調製

【0325】

【化143】



ステップ1:メチル2-(5-ブromo-3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)アセテートの調製

N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の5-ブromo-3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール(.232g、0.875mmol)及びメチル2-ブromoアセテート(0.091mL、0.963mmol)の溶液に、炭酸カリウム(0.133g、0.963mmol)を周囲温度で添加し、混合物を18時間撹拌した。反応混合物をEtOAc(75mL)及び水(125mL)で希釈した。混合物を混合し、層を次いで分離した。有機層を水、続いてブライン(50mL)で洗浄した。有機層を収集し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(40gカラム、ヘキサン中0~40%EtOAc 10CVにわたって、次いでヘキサン中40%EtOAc 2CV)に供して、メチル2-(5-ブromo-3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(201mg、0.596mmol、68.1%収率)を透明油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.04 (d, J=1.49 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J=8.94, 1.79 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8.94 Hz, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H).

【0326】

ステップ2:メチル2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)アセテートの調製

酢酸エチル(5mL)及びメタノール(1mL)中のメチル2-(5-ブromo-3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(0.201g、0.596mmol)の脱気した(N₂ガスで5分スパージした)溶液に、パラジウム炭素(0.032g、0.030mmol)を添加した。フラスコをゴムセプタムで封止し、次いでN₂ガスで1分スパージした。H₂のバルーンを、セプタムを通して針により接続し、混合物をH₂で30秒スパージした。次いで反応混合物を正圧のH₂下で18時間撹拌した。混合物をN₂ガスで5分スパージし、次いで反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を真空中で濃縮して、メチル2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(154mg、0.596mmol、100%収率)を淡黄色油状物として得た。LCMS方法J(m/z)=259.1(M+H) RT(min)=2.75。

【0327】

ステップ3:2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)酢酸の調製

メタノール(3mL)中のメチル2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(226mg、0.875mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(0.525mL、2.63mmol)を添加し、混合物を周囲温度で4時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残留物をHCl水溶液(2.71mL、2.71mmol)及び水(25mL)で希釈した。混合物をEtOAc(50mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)酢酸(144mg、0.590mmol

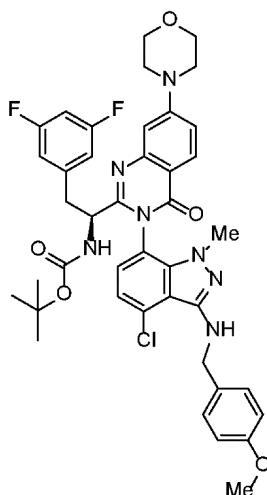
、67.4%収率)を褐色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-*d*₄) δ ppm 7.77 - 7.85 (m, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 7.54 (ddd, *J*=8.42, 7.08, 1.19 Hz, 1 H), 7.35 (ddd, *J*=8.12, 7.08, 0.89 Hz, 1 H), 5.34 (s, 2 H). LCMS法 *J* (*m/z*) = 286.1 (M + アセトニトリル (42)) RT(分) = 2.38.

【0328】

tert-ブチル(S)-(1-(3-(4-クロロ-3-((4-メトキシベンジル)アミノ)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメートの調製:

【0329】

【化144】



Ar雰囲気下の250mL丸底フラスコ中で、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(730mg、2.42mmol)、2-アミノ-4-モルホリノ安息香酸(539mg、2.42mmol)、4-クロロ-N3-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-1H-インダゾール-3,7-ジアミン(768mg、2.42mmol)及びピリジン(9.3ml)を合わせた。溶液にホスホン酸ジフェニル(「DPP」、1.9ml、9.7mmol)を室温で添加した。フラスコを70℃で終夜(およそ18時間)攪拌しながら加熱した。反応溶液を真空中で濃縮し、得られた残留物をEtOAcに溶解し、次いで0.5Mクエン酸水溶液、続いて1M NaOH水溶液(2×)で洗浄した。有機相を濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%酢酸エチル)により精製して、tert-ブチル(S)-(1-(3-(4-クロロ-3-((4-メトキシベンジル)アミノ)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(1g、1.272mmol、52.5%収率)を、およそ2:3比の2つのジアステレオマーの混合物として得た。LCMS:波長1:220nm、波長2:254nm、注入体積:5.00 μl、停止時間:4.50分、勾配時間:3.50分、開始%B:0、終了%B:100、全流量:0.8ml/分、溶媒A:95:5 水:MeCN 0.1%ギ酸、溶媒B:5:95 水:MeCN 0.1%TFA、カラム名:1 - Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm、2.1×100mm 保持時間:3.575、M+H:786.20

【0330】

(S)-(3P)-2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-3-(3-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノキナゾリン-4(3H)-オンの調製:

【0331】

10

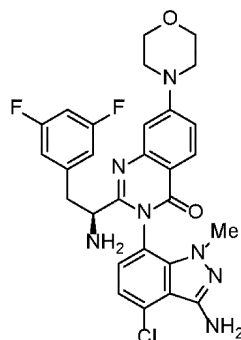
20

30

40

50

【化 1 4 5】



10

ジクロロメタン(DCM)(4.7ml)中のtert-ブチル(S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-((4-メトキシベンジル)アミノ)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルカルバメート(750mg、0.954mmol)の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸(3.7ml、48mmol)を室温で添加した。反応物を1時間攪拌した。反応溶液を真空中で濃縮し、得られた残留物を次いでEtOAcに溶解し、水性相がpH>7とテストされるまで1M NaOHで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 100:0→0:100)に供した。2つのピークは、所望の生成物塊を2:3で含有していた。これらの溶出ピーク(主ピーク)のうち第2のピークを単離して、(S)-1-((3P)-2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-3-(3-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノキナゾリン-4(3H)-オン(193mg、36%収率)を得た。LCMS:波長1:220nm、波長2:254nm、注入体積:5.00μl、停止時間:2.50分、勾配時間:1.50分、開始%B:0、終了%B:100、全流量:0.80ml/分、溶媒A:95:5 水:MeCN 0.1%TFA、溶媒B:5:95 水:MeCN 0.1%TFA、カラム名:1 - Acquity UPLC BEH C18 1.7μm、1×50mm 保持時間:1.016分、M+H:566.10

20

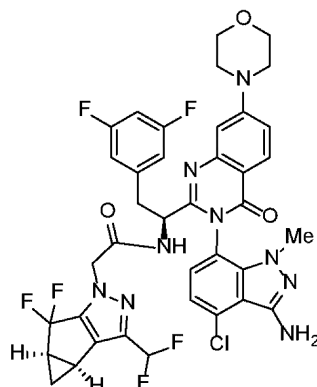
【0 3 3 2】

N-((S)-1-((3P)-3-(3-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製:

30

【0 3 3 3】

【化 1 4 6】



40

THF(3.5ml)中の(S)-1-((3P)-2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-3-(3-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノキナゾリン-4(3H)-オン(197mg、0.348mmol)、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(92mg、0.348mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(182μl、1.04mmol)の攪拌溶液に、

50

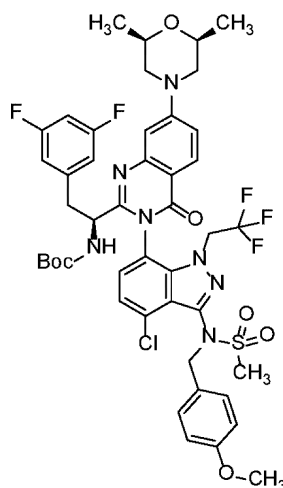
HATU(159mg、0.418mmol)を室温で添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中でセライトに吸着させ、得られた粉末をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 100:0→0:100 10CVにわたって)に供して、N-((S)-1-((3P)-3-(3-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(283mg、0.348mmol、100%収率)を得た。LCMS:波長1:220nm、波長2:254nm、注入体積:5.00 μ l、停止時間:4.50分、勾配時間:3.50分、開始%B:0、終了%B:100、全流量:0.8ml/分、溶媒A:95:5 水:MeCN 0.1%ギ酸、溶媒B:5:95 水:MeCN 0.1%TFA、カラム名:1 - Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m、2.1 $\times$ 100mm 保持時間:2.994分、M+H:812.5。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.10 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.31 (dd, 1H, J=2.5, 9.1 Hz), 7.19 (d, 1H, J=2.7 Hz), 7.0-7.1 (m, 2H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.61 (br dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 6.70 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 4.9-5.0 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 2H), 3.9-3.9 (m, 4H), 3.4-3.5 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H, J=8.9, 14.0 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0334】

tert-ブチル((S)-1-(3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメートの調製

【0335】

【化147】



圧力バイアルにおいて、ピリジン(9.7mL)中の2-アミノ-4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)安息香酸(0.849g、3.39mmol)、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(1.022g、3.39mmol)、N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(1.57g、3.39mmol)及びホスホン酸ジフェニル(2.60ml、13.57mmol)の混合物を、アルミニウムブロック内にて75℃で18時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いでEtOAc(約250mL)で希釈し、0.5Mクエン酸で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、ヘキサン中0~45%酢酸エチルを25CVにわたって使用してシリカゲルクロマトグラフィー(80g RediSepカラム)により精製した。所望の分画をプールし、次いで濃縮して、tert-ブチル((S)-1-(3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(1.36g、42%)を淡黄色泡状固体、ジアステレオマ

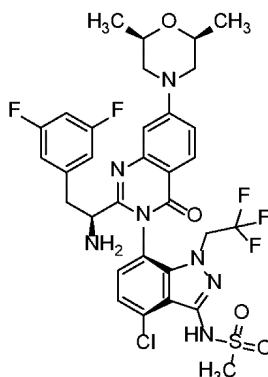
ー(アトロプ異性体)の混合物として得た。LCMS方法A:保持時間=3.72分; $m/z=960.2$ [$M+H$] $^+$ 。

【0336】

N-((6P)-7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【0337】

【化148】



ジクロロメタン(6.3mL)及びTFA(3.15mL)中のtert-ブチル((S)-1-(3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(1.36g、1.133mmol)の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(0.301mL、3.40mmol)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を1N NaOH水溶液で希釈し、水性相のpHが7.0になるまで添加した。混合物を混合し、相を分離した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させた、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物を、ヘキサン中10~100%酢酸エチルを25カラム体積にわたって使用してシリカゲルクロマトグラフィー(120g RediSepカラム)により精製した。所望の分画をプールし、次いで真空中で濃縮して、オフホワイトの固体(460mg)を得た。この物質を、以下の方法を使用してSF Cキラルクロマトグラフィーに供した:カラム=Chiralpak IB 20×250mm、5 μ ;溶媒=CO₂:EtOH 80:20;流量=50g/分;背圧=100bar;温度=30°C;注入体積=3mL;検出=220nm。この分離により、2つのピークが生成された。所望のピーク(主ピーク、保持時間=6.9~9分)の分画をプールし、次いで真空中で濃縮して、N-((6P)-7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(0.45g、54%)を白色固体として得た。LCMS方法A:保持時間=3.72分; $m/z=960.2$ [$M+H$] $^+$ 。LCMS法 A: 保持時間 = 3.72 分; $m/z = 960.2$ [$M+H$] $^+$ 。 ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.04 - 8.08 (m, 1 H) 7.34 - 7.37 (m, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 1 H) 7.17 - 7.22 (m, 1 H) 6.90 - 6.94 (m, 1 H) 6.77 - 6.84 (m, 1 H) 6.50 - 6.56 (m, 2 H) 4.79 - 4.85 (m, 1 H) 4.59 - 4.69 (m, 1 H) 3.90 - 3.97 (m, 2 H) 3.80 - 3.88 (m, 2 H) 3.52 - 3.57 (m, 1 H) 3.32 (br s, 3 H) 3.26 - 3.31 (m, 1 H) 2.83 - 2.89 (m, 1 H) 2.59 - 2.67 (m, 2 H) 1.26 - 1.39 (m, 6 H)。

【0338】

一般的手順D:

示されているカルボン酸(1.1当量)、N-((6P)-7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(1当量、典型的には0.035mmolに等しい25mg)及びHATU(1.2当量)の溶液に、テトラヒド

ロフランを添加して、スルホンアミド中の反応体積0.07Mを得た。混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(「DIEA」、3当量)を添加した。混合物を室温にて18時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をMeOH中のアンモニアの溶液(2M、この反応で使用されるスルホンアミド出発物質25mgごとに1mL)で処理した。混合物を室温にて10分攪拌した。混合物を窒素ガス流下で濃縮した。得られた残留物をDMFに溶解し、溶液をこの方法に従って分取HPLC精製に供した:カラム=Zorbax Eclipse Plus C18、21.2×100mm、5 μm粒子;溶媒A=100%水中0.1%ギ酸;溶媒B=アセトニトリル;流量=40mL/分;試料を、典型的には持続時間7分、次いで98%Bで2分溶出の勾配で溶出した;開始%B及び最終%Bは、試料により変動する;検出波長=215及び254nm。ESI+範囲:150~1500ダルトン。この精製により、示されている生成物を得た。

10

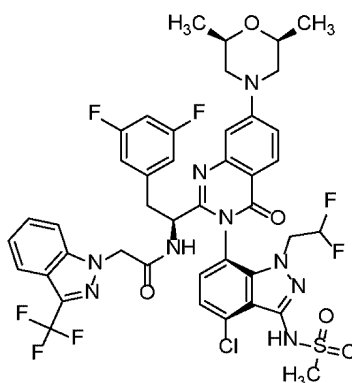
【0339】

[実施例43]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0340】

【化149】



20

表題化合物は、2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)酢酸をカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Dに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.51分;観察されたイオン=948.5(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.07 (d, J=8.94 Hz, 1 H), 7.67 - 7.79 (m, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 2 H), 7.27 - 7.33 (m, 2 H), 7.17 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=2.68 Hz, 1 H), 6.72 (tt, J=9.13, 2.20 Hz, 1 H), 6.55 (br dd, J=8.20, 2.24 Hz, 2 H), 5.84 - 6.09 (m, 1 H), 4.86 - 4.96 (m, 2 H), 4.74 - 4.79 (m, 2 H), 4.18 - 4.29 (m, 1 H), 3.89 - 3.95 (m, 2 H), 3.79 - 3.89 (m, 2 H), 3.39 (dd, J=13.86, 5.22 Hz, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 3.03 (dd, J=14.01, 9.24 Hz, 1 H), 2.60 - 2.65 (m, 2 H), 1.30 (d, J=6.26 Hz, 6 H)

30

40

【0341】

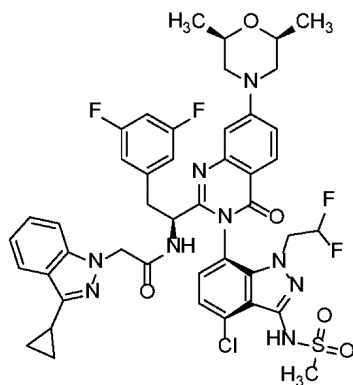
[実施例44]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0342】

50

【化 1 5 0】



10

表題化合物は、2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)酢酸をカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Dに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.51分;観察されたイオン=920.4(M+H)。H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.02 - 8.08 (m, 1 H), 7.76 (br d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.25 - 7.36 (m, 3 H), 7.21 (br d, J=8.64 Hz, 1 H), 7.16 (br d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.12 (br t, J=7.45 Hz, 1 H), 7.07 (br s, 1 H), 6.68 - 6.79 (m, 1 H), 6.47 (br d, J=6.26 Hz, 2 H), 5.81 - 6.05 (m, 2 H), 4.12 - 4.24 (m, 1 H), 3.77 - 3.94 (m, 4 H), 3.19 (s, 3 H), 2.89 - 2.97 (m, 1 H), 2.59 - 2.65 (m, 2 H), 2.17 - 2.31 (m, 2 H), 1.31 (br d, J=5.96 Hz, 6 H), 1.02 (br d, J=7.45 Hz, 4 H). 3種のプロトンは、溶媒ピークの重複により解釈不可能であった。

20

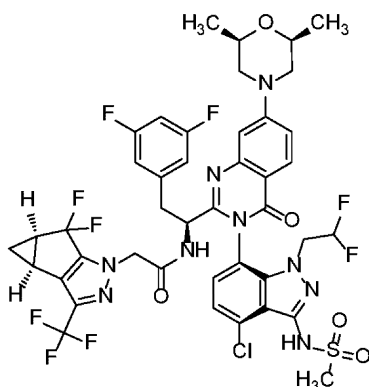
【 0 3 4 3】

[実施例45]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

30

【化 1 5 1】



40

表題化合物は、2-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸をカップリングパートナーとして使用して、以下の通りに修正した一般的手順Dに従って調製した: 100mgのスルホンアミド出発物質を使用し、1mLのメタノール中の2Mアンモニアを使用した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)

50

-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.49分;観察されたイオン=986.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.07 (d, J=8.94 Hz, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 2 H), 7.16 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 6.77 (tt, J=9.24, 2.38 Hz, 1 H), 6.54 (br dd, J=8.20, 2.24 Hz, 2 H), 5.86 - 6.12 (m, 1 H), 4.55 - 4.70 (m, 3 H), 4.25 - 4.39 (m, 1 H), 3.77 - 3.97 (m, 5 H), 3.38 (dd, J=14.01, 5.07 Hz, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 3.02 (dd, J=13.71, 8.94 Hz, 1 H), 2.59 - 2.65 (m, 2 H), 2.41 - 2.52 (m, 2 H), 1.34 - 1.43 (m, 1 H), 1.29 (d, J=6.26 Hz, 6 H), 1.02 - 1.08 (m, 1 H)

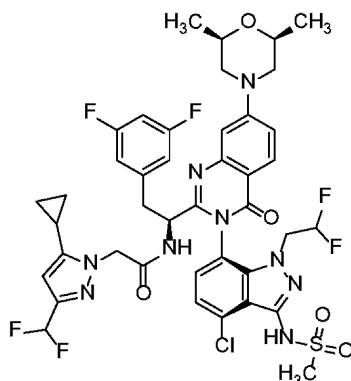
【0344】

[実施例46]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0345】

【化152】



表題化合物は、2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸をカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Dに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.47分;観察されたイオン=918.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.07 (d, J=9.24 Hz, 1 H), 7.27 - 7.36 (m, 2 H), 7.21 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 6.73 - 6.81 (m, 1 H), 6.58 - 6.72 (m, 1 H), 6.51 - 6.58 (m, 2 H), 6.07 (s, 1 H), 5.89 - 6.14 (m, 2 H), 4.73 (dd, J=9.24, 4.77 Hz, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 4.26 - 4.38 (m, 1 H), 3.87 - 4.01 (m, 3 H), 3.77 - 3.86 (m, 2 H), 3.38 (dd, J=13.71, 4.77 Hz, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 3.01 (br dd, J=13.86, 9.09 Hz, 1 H), 2.58 - 2.66 (m, 2 H), 1.45 - 1.51 (m, 1 H), 1.29 (d, J=6.26 Hz, 5 H), 0.80 - 0.90 (m, 2 H), 0.50 - 0.60 (m, 2 H)

【0346】

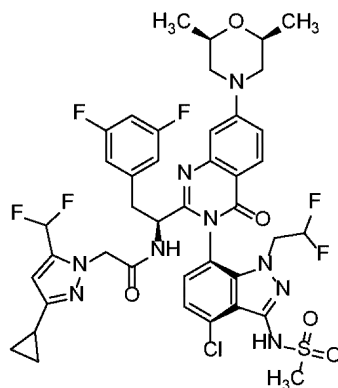
[実施例47]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-5-(ジフルオロ

メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0347】

【化153】



10

表題化合物は、2-(3-シクロプロピル-5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸をカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Dに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.48分;観察されたイオン=920.2(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.06 (d, J=8.94 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=9.24, 2.38 Hz, 2 H), 7.17 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 6.78 (tt, J=9.24, 2.24 Hz, 1 H), 6.59 - 6.71 (m, 1 H), 6.47 - 6.55 (m, 2 H), 6.22 - 6.26 (m, 1 H), 5.86 - 6.11 (m, 1 H), 4.59 - 4.70 (m, 3 H), 4.21 - 4.32 (m, 1 H), 3.79 - 3.95 (m, 4 H), 3.32 - 3.37 (m, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 2.98 (dd, J=13.71, 8.64 Hz, 1 H), 2.59 - 2.66 (m, 2 H), 1.87 (tt, J=8.46, 4.95 Hz, 1 H), 1.29 (d, J=6.26 Hz, 6 H), 0.86 - 0.92 (m, 2 H), 0.67 - 0.72 (m, 2 H)

20

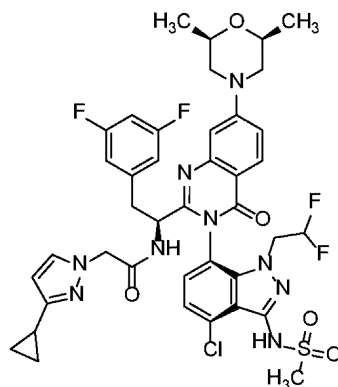
【0348】

[実施例48]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0349】

【化154】



40

表題化合物は、2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸をカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Dに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダ

50

ゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.41分;観察されたイオン=870.2(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.06 (d, J=9.24 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.28 - 7.33 (m, 2 H), 7.18 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 6.72 - 6.78 (m, 1 H), 6.53 - 6.60 (m, 2 H), 5.86 - 6.12 (m, 2 H), 4.76 (dd, J=8.35, 5.66 Hz, 1 H), 4.57 - 4.63 (m, 1 H), 4.44 - 4.48 (m, 1 H), 4.37 - 4.42 (m, 1 H), 4.21 - 4.32 (m, 1 H), 3.88 - 3.96 (m, 3 H), 3.78 - 3.87 (m, 2 H), 3.38 (dd, J=13.71, 5.66 Hz, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 2.98 (dd, J=13.86, 8.20 Hz, 1 H), 2.62 (ddd, J=12.44, 10.51, 2.09 Hz, 2 H), 1.87 (tt, J=8.42, 4.99 Hz, 1 H), 1.29 (d, J=6.26 Hz, 6 H), 0.84 - 0.89 (m, 2 H), 0.67 (qd, J=4.82, 1.64 Hz, 2 H)

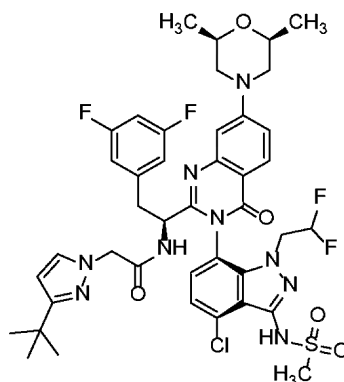
【0350】

[実施例49]

2-(3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミドの調製

【0351】

【化155】



表題化合物は、2-(3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸をカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Dに従って調製した。実験により、表題化合物、2-(3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.57分;観察されたイオン=886.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.05 (d, J=8.94 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.15 (d, J=2.68 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 6.76 (tt, J=9.24, 2.24 Hz, 1 H), 6.52 - 6.60 (m, 2 H), 6.17 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 5.83 - 6.08 (m, 1 H), 4.77 (dd, J=8.20, 5.81 Hz, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 4.47 - 4.52 (m, 1 H), 4.42 - 4.47 (m, 1 H), 4.11 - 4.21 (m, 1 H), 3.87 - 3.94 (m, 2 H), 3.77 - 3.86 (m, 3 H), 3.38 (dd, J=13.86, 6.11 Hz, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 2.97 (dd, J=13.86, 8.49 Hz, 1 H), 2.62 (ddd, J=12.52, 10.43, 3.87 Hz, 2 H), 1.10 - 1.41 (m, 15 H)

【0352】

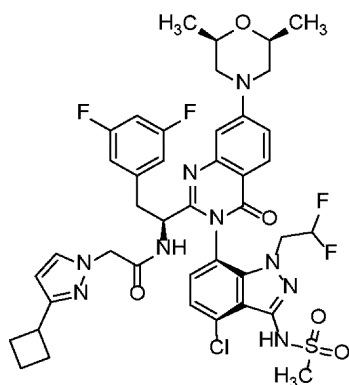
[実施例50]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロブチル-1H-ピラゾール-

1-イル)アセトアミドの調製

【0353】

【化156】



10

表題化合物は、2-(3-シクロブチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸をカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Dに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロブチル-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.52分;観察されたイオン=884.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.08 (d, J=9.24 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 2 H), 7.19 (d, J=2.68 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 6.74 - 6.81 (m, 1 H), 6.57 - 6.64 (m, 2 H), 6.18 (d, J=1.79 Hz, 1 H), 5.87 - 6.13 (m, 1 H), 4.78 (dd, J=8.35, 5.66 Hz, 1 H), 4.49 - 4.55 (m, 1 H), 4.42 - 4.47 (m, 1 H), 4.22 - 4.33 (m, 1 H), 3.91 - 3.98 (m, 2 H), 3.80 - 3.91 (m, 3 H), 3.48 - 3.56 (m, 1 H), 3.42 (dd, J=13.71, 5.96 Hz, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.01 (dd, J=13.86, 8.49 Hz, 1 H), 2.60 - 2.68 (m, 2 H), 2.25 - 2.35 (m, 2 H), 2.13 - 2.24 (m, 2 H), 1.96 - 2.09 (m, 2 H), 1.83 - 1.93 (m, 1 H), 1.32 (d, J=5.96 Hz, 6 H)

20

【0354】

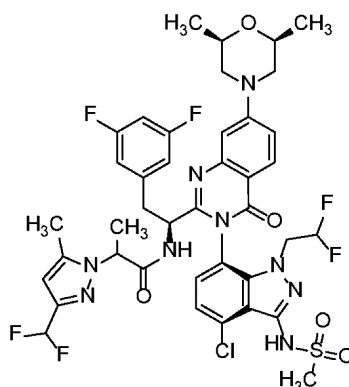
30

[実施例51]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミドの調製

【0355】

【化157】



40

表題化合物は、2-(3-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸をカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Dに従って調製した。実験により

50

、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミドを得た。試料は、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.47分;観察されたイオン=908.2(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.05 - 8.11 (m, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 2 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H), 7.03 - 7.09 (m, 1 H), 6.74 - 6.82 (m, 1 H), 6.53 - 6.65 (m, 2 H), 6.36 - 6.45 (m, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 5.89 - 6.15 (m, 1 H), 4.80 - 4.86 (m, 1 H), 4.63 - 4.68 (m, 1 H), 4.16 - 4.27 (m, 1 H), 3.96 - 4.10 (m, 2 H), 3.92 (br d, J = 12.22 Hz, 2 H), 3.80 - 3.88 (m, 2 H), 3.29 - 3.31 (m, 3 H), 2.88 - 2.98 (m, 1 H), 2.60 - 2.67 (m, 2 H), 2.13 - 2.21 (m, 3 H), 1.54 - 1.61 (m, 3 H), 1.28 - 1.39 (m, 6 H)

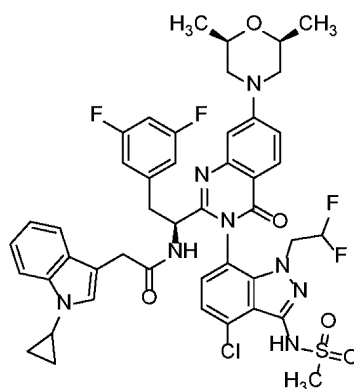
【0356】

[実施例52]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)アセトアミドの調製

【0357】

【化158】



表題化合物は、2-(1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)酢酸をカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Dに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.55分;観察されたイオン=919.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.95 (d, J = 8.94 Hz, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 7.25 (d, J = 7.75 Hz, 1 H), 7.23 (dt, J = 7.82, 1.01 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 9.24, 2.38 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 8.05 Hz, 1 H), 7.01 (ddd, J = 8.12, 7.08, 1.19 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2.38 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.78 (ddd, J = 7.97, 6.93, 0.89 Hz, 1 H), 6.61 (tt, J = 9.20, 2.27 Hz, 1 H), 6.36 - 6.43 (m, 2 H), 5.63 - 5.86 (m, 1 H), 4.67 (dd, J = 9.39, 4.92 Hz, 1 H), 3.84 - 3.95 (m, 2 H), 3.80 (br d, J = 12.52 Hz, 2 H), 3.67 - 3.78 (m, 3 H), 3.23 - 3.25 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.87 (dd, J = 14.16, 9.39 Hz, 1 H), 2.52 (ddd, J = 12.37, 10.73, 3.73 Hz, 2 H), 1.90 - 1.96 (m, 1 H), 1.21 (d, J = 6.26 Hz, 6 H), 0.90 - 0.95 (m, 2 H), 0.78 - 0.83 (m, 2 H)

【0358】

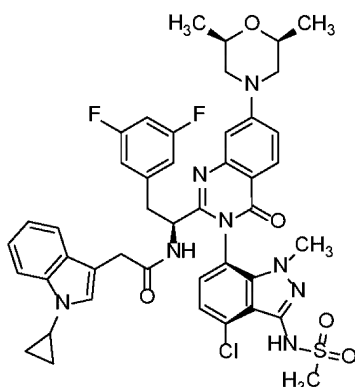
[実施例53]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イ

ル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)アセトアミドの調製

【0359】

【化159】



表題化合物は、2-(1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)酢酸をカップリングパートナーとして使用して、以下の通りに修正した一般的手順Dに従って調製した:N-((6P)-7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(25mg)を、N-((6P)-7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの代わりに使用した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.52分;観察されたイオン=869.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.08 (d, J=8.94 Hz, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 3 H), 7.19 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 7.08 - 7.13 (m, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 6.86 (d dd, J=7.97, 6.93, 0.89 Hz, 1 H), 6.72 (tt, J=9.28, 2.35 Hz, 1 H), 6.54 - 6.61 (m, 2 H), 4.93 (br dd, J=9.24, 5.07 Hz, 1 H), 3.90 - 3.95 (m, 2 H), 3.85 (dtt, J=8.48, 6.27, 6.27, 4.25, 4.25 Hz, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.39 - 3.43 (m, 1 H), 3.29 (d, J=3.28 Hz, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 3.03 (dd, J=14.01, 9.24 Hz, 1 H), 2.63 (ddd, J=12.44, 10.51, 2.09 Hz, 2 H), 1.32 (d, J=5.96 Hz, 6 H), 1.03 - 1.08 (m, 2 H), 0.90 - 0.94 (m, 2 H)

【0360】

[実施例54]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0361】

10

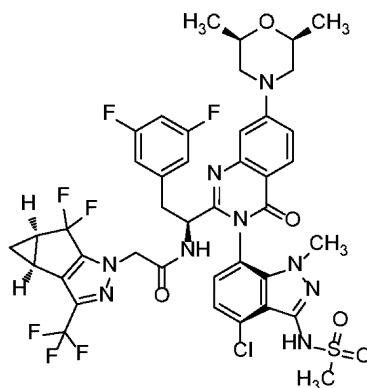
20

30

40

50

【化 1 6 0】



10

表題化合物は、2-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸をカップリングパートナーとして使用して、以下の通りに修正した一般的手順Dに従って調製した：N-((6P)-7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(25mg)を、N-((6P)-7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの代わりに使用し、65mgのスルホンアミド出発物質を使用し、1mLのメタノール中の2Mアンモニアを使用した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Gを使用して分析した：保持時間=3.29分；観察されたイオン=936.1(M+H)。

¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.97 (d, J=8.94 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=2.68 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 6.67 (tt, J=9.13, 2.35 Hz, 1 H), 6.45 - 6.51 (m, 2 H), 4.66 (dd, J=8.94, 5.36 Hz, 1 H), 4.43 - 4.52 (m, 2 H), 3.77 - 3.83 (m, 2 H), 3.68 - 3.76 (m, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 3.33 (dd, J=13.86, 5.51 Hz, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 2.94 (dd, J=13.71, 8.94 Hz, 1 H), 2.51 (ddd, J=12.59, 10.36, 2.68 Hz, 2 H), 2.31 - 2.42 (m, 2 H), 1.26 - 1.32 (m, 1 H), 1.19 (d, J=6.26 Hz, 6 H), 0.93 - 0.98 (m, 1 H).

20

30

【0 3 6 2】

[実施例55]

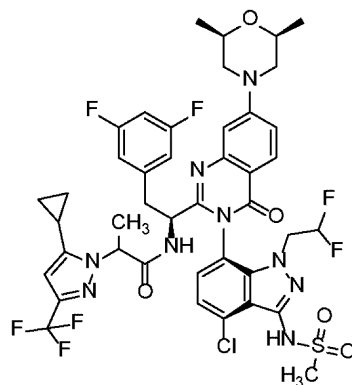
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(4-クロロ-5-(2,2,2-トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

40

【0 3 6 3】

50

【化 1 6 1】



10

表題化合物は、2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸をカップリングパートナーとして使用して、以下の通りに修正した一般的手順Dに従って調製した:25mgのスルホンアミド出発物質を使用し、0.5mLのメタノール中の2Mアンモニアを使用した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S, 6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=

1.57分;観察されたイオン=952.3(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.06 - 8.10 (m, 1 H), 7.29 - 7.40 (m, 3 H), 7.01 - 7.07 (m, 1 H), 6.74 - 6.82 (m, 1 H), 6.49 - 6.55 (m, 1 H), 6.35 - 6.41 (m, 1 H), 6.27 - 6.29 (m, 1 H), 5.88 - 6.15 (m, 1 H), 5.12 - 5.21 (m, 1 H), 4.61 - 4.67 (m, 1 H), 4.12 - 4.22 (m, 1 H), 3.82 - 4.01 (m, 5 H), 3.22 - 3.26 (m, 3 H), 3.01 (q, J=7.45 Hz, 1 H), 2.92 (br dd, J=14.31, 9.54 Hz, 1 H), 2.60 - 2.67 (m, 2 H), 1.58 - 1.71 (m, 4 H), 1.30 - 1.33 (m, 6 H), 0.99 - 1.05 (m, 1 H), 0.83 (dtd, J=8.79, 4.40, 4.40, 1.79 Hz, 1 H), 0.59 - 0.68 (m, 2 H), 0.51 - 0.57 (m, 1 H)

20

【0 3 6 4】

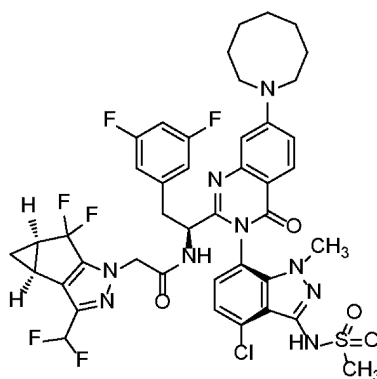
[実施例56]

N-((S)-1-(7-(アゾカン-1-イル)-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

30

【0 3 6 5】

【化 1 6 2】



40

攪拌子を備えた5mLマイクロ波バイアルに、N-((S)-1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナ

50

ゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(25mg、0.028mmol)、RuPhos Pd G3(2.365mg、2.83 μ mol)、フェノール(5.86mg、0.062mmol)及びカリウムtert-ブトキシド(6.66mg、0.059mmol)を、その順序で添加した。バイアルを封止し、次いでAr雰囲気下に置いた(真空排気と、続くアルゴン再充填を3回繰り返した)。バイアルに1,2-ジメトキシエタン(DME)(1.0mL)中のアゾカン(16.01mg、0.141mmol)の溶液を添加した。バイアルを再度Ar雰囲気下に置いた(真空/充填×3、真空下の間、溶媒を短時間沸騰させた)。バイアルを100℃の加熱ブロックに2時間攪拌しながら入れた。反応混合物を室温に冷却し、次いでMeOHを使用して1ドラムバイアルに移した。溶液を窒素ガス流下で濃縮した。残留物をDMF(2mL)に溶解し、濾過し、濾液をHPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-(7-(アゾカン-1-イル)-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.54分;観察されたイオン=916.7(M+H)。

¹H NMR (メタノール-d₄) δ : 8.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.25 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.57-6.82 (m, 4H), 4.80 (dd, J=8.6, 5.4 Hz, 1H), 4.51-4.61 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.43 (dd, J=13.7, 5.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.06 (dd, J=14.0, 8.9 Hz, 1H), 2.44 (ddd, J=11.3, 7.5, 4.2 Hz, 2H), 1.87-1.94 (m, 4H), 1.66-1.72 (m, 4H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.35-1.41 (m, 1H), 1.00-1.05 (m, 1H)

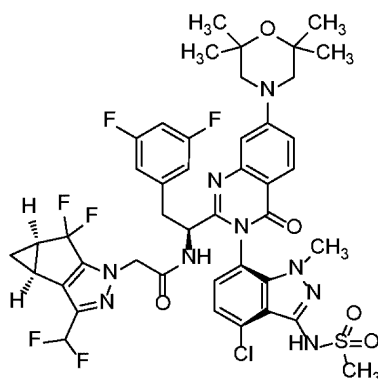
【0366】

[実施例57]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(2,2,6,6-テトラメチルモルホリノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0367】

【化163】



攪拌子を備えた5mLマイクロ波バイアルに、N-((S)-1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(50mg、0.057mmol)、RuPhos Pd G3(4.73mg、5.6 μ mol)、フェノール(11.71mg、0.124mmol)及びカリウムtert-ブトキシド(13.33mg、0.119mmol)を、その順序で添加した。バイアルを封止し、次いでAr雰囲気下に置いた(排気及びアルゴン再充填を3回繰り返した)。バイアルにジオキサン(1.0mL)中の2,2,6,6-

テトラメチルモルホリン(34mg、0.237mmol)の溶液を添加した。バイアルを再度Ar雰囲気下に置いた(真空/充填×3、真空下の間、溶媒を短時間沸騰させた)。バイアルを100℃の加熱ブロックに30分撹拌しながら入れた。反応混合物を室温に冷却し、次いで窒素ガス流下で濃縮した。残留物をDMF(2mL)に溶解し、シリンジフィルターを通して濾過し、濾液をHPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(2,2,6,6-テトラメチルモルホリノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.48分;観察されたイオン=947(M+H)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.10 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.9, 1.5 Hz, 1H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.28 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.06 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.74-6.80 (m, 1H), 6.57-6.70 (m, 1H), 6.35 (br d, J=6.3 Hz, 2H), 5.46-5.51 (m, 1H), 4.66-4.75 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.77-3.87 (m, 2H), 3.72 (br d, J=12.5 Hz, 2H), 3.04 (dd, J=13.1, 6.0 Hz, 1H), 2.74 (br dd, J=13.3, 7.9 Hz, 1H), 2.63 (dd, J=12.2, 10.7 Hz, 2H), 1.38 (br s, 6H), 1.31 (d, J=6.3 Hz, 6H), 1.15-1.20 (m, 1H)

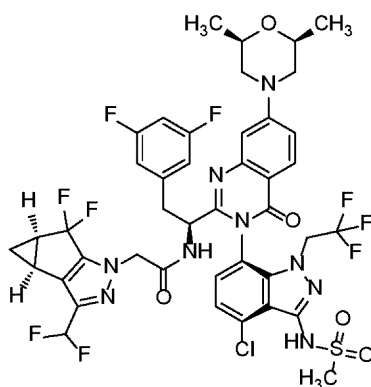
【0368】

[実施例58]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(メチルスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0369】

【化164】



テトラヒドロフラン(THF)(1.6mL)中のN-(7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(0.06g、0.081mmol)の撹拌溶液に、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.022g、0.085mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(0.037g、0.097mmol)及びDIPEA(0.035mL、0.203mmol)を添加した。反応混合物を室温で18時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をDMFに溶解し、次いでHPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(メチルスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペ

ンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Hを使用して分析した:保持時間=1.45分;観察されたイオン=986.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.04 - 8.11 (m, 1 H) 7.36 - 7.41 (m, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 2 H) 6.45 - 6.83 (m, 4 H) 4.59 - 4.77 (m, 5 H) 4.14 - 4.25 (m, 1 H) 3.80 - 3.97 (m, 4 H) 3.21 - 3.26 (m, 3 H) 2.94 - 3.03 (m, 1 H) 2.60 - 2.68 (m, 2 H) 2.43 - 2.50 (m, 2 H) 1.35 - 1.43 (m, 1 H) 1.28 - 1.33 (m, 6 H) 1.00 - 1.06 (m, 1 H)

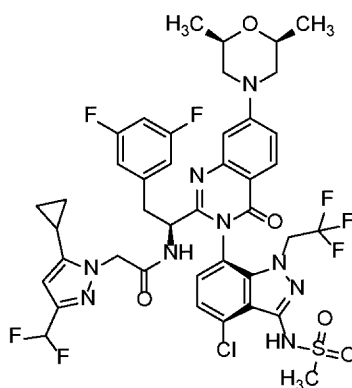
【0370】

[実施例59]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(メチルスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0371】

【化165】



テトラヒドロフラン(THF)(0.81mL)中のN-(7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(0.03g、0.041mmol)の攪拌溶液に、2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(9.20mg、0.043mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(0.018g、0.049mmol)及びDIPEA(0.018mL、0.101mmol)を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をDMFに溶解し、次いでHPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(メチルスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Hを使用して分析した:保持時間=1.47分;観察されたイオン=938.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.04 - 8.11 (m, 1 H) 7.11 - 7.41 (m, 4 H) 6.46 - 6.83 (m, 4 H) 6.07 - 6.13 (m, 1 H) 4.68 - 4.77 (m, 4 H) 4.16 - 4.29 (m, 1 H) 3.81 - 3.96 (m, 4 H) 3.34 - 3.38 (m, 1 H) 3.21 - 3.24 (m, 3 H) 2.94 - 3.02 (m, 1 H) 2.61 - 2.67 (m, 2 H) 1.52 - 1.59 (m, 1 H) 1.29 - 1.36 (m, 6 H) 0.84 - 0.94 (m, 2 H) 0.54 - 0.65 (m, 2 H)

【0372】

[実施例60]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(メチルスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

10

20

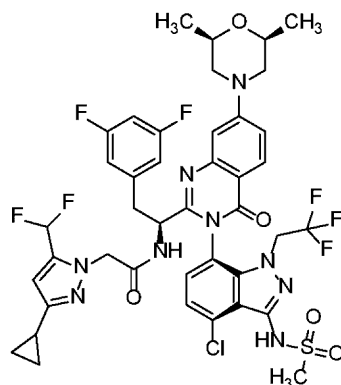
30

40

50

【 0 3 7 3 】

【 化 1 6 6 】



10

テトラヒドロフラン(0.81mL)中のN-(7-(2-((S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(0.03 g、0.041mmol)の攪拌溶液に、2-(3-シクロプロピル-5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(9.20mg、0.043mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(0.018g、0.049mmol)及びDIPEA(0.018mL、0.101mmol)を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をDMFに溶解し、次いでHPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(メチルスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Hを使用して分析した:保持時間=1.48分;観察されたイオン=938.5(M+H)。()。

¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.04 - 8.10 (m, 1 H) 7.30 - 7.40 (m, 2 H) 7.14 - 7.19 (m, 2 H) 6.45 - 6.89 (m, 4 H) 6.26 - 6.30 (m, 1 H) 4.64 - 4.80 (m, 4 H) 4.12 - 4.23 (m, 1 H) 3.90 - 3.97 (m, 2 H) 3.81 - 3.89 (m, 2 H) 3.34 - 3.38 (m, 1 H) 3.22 - 3.27 (m, 3 H) 2.91 - 3.00 (m, 1 H) 2.61 - 2.68 (m, 2 H) 1.85 - 1.95 (m, 1 H) 1.28 - 1.35 (m, 6 H) 0.89 - 0.95 (m, 2 H) 0.70 - 0.77 (m, 2 H)

20

30

【 0 3 7 4 】

[実施例61]

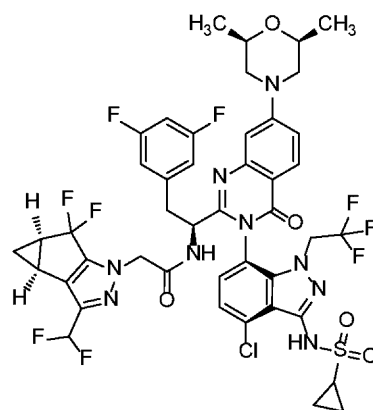
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(メチルスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【 0 3 7 5 】

40

50

【化 1 6 8】



テトラヒドロフラン(1mL)/N,N-ジメチルホルムアミド(0.250mL)中のN-(7-(2-((R)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(0.05g、0.065mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.017g、0.065mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(0.030g、0.078mmol)及びDIPEA(0.028mL、0.163mmol)を添加した。反応混合物を、室温で18時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をDMFに溶解し、次いでHPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Iを使用して分析した:保持時間=1.55分;観察されたイオン=1012.2(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.92 - 7.97 (m, 1 H) 7.03 - 7.31 (m, 4 H) 6.32 - 6.72 (m, 4 H) 4.50 - 4.68 (m, 4 H) 4.00 - 4.15 (m, 1 H) 3.68 - 3.86 (m, 4 H) 2.71 - 2.89 (m, 2 H) 2.48 - 2.58 (m, 2 H) 2.28 - 2.39 (m, 2 H) 1.25 - 1.30 (m, 1 H) 1.17 - 1.21 (m, 7 H) 0.96 - 1.01 (m, 2 H) 0.83 - 0.93 (m, 3 H)

【0378】

[実施例63]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0379】

10

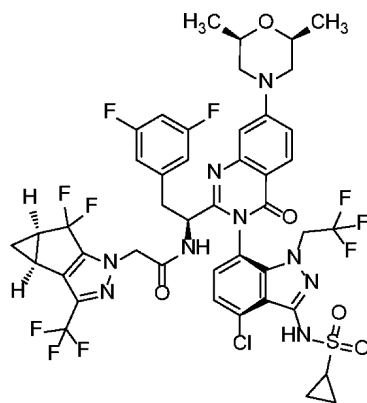
20

30

40

50

【化 1 6 9】



10

テトラヒドロフラン(1mL)/N,N-ジメチルホルムアミド(0.250mL)中のN-(7-(2-((R)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(0.05g、0.065mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.018g、0.065mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(0.030g、0.078mmol)及びDIPEA(0.028mL、0.163mmol)を添加した。反応混合物を、室温で18時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をDMFに溶解し、次いでHPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Iを使用して分析した:保持時間=1.59分;観察されたイオン=1030.2(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.92 - 8.00 (m, 1 H) 7.02 - 7.33 (m, 4 H) 6.63 - 6.73 (m, 1 H) 6.29 - 6.41 (m, 2 H) 4.49 - 4.74 (m, 4 H) 3.99 - 4.14 (m, 1 H) 3.66 - 3.86 (m, 4 H) 2.72 - 2.92 (m, 2 H) 2.31 - 2.58 (m, 4 H) 1.27 - 1.34 (m, 1 H) 1.17 - 1.22 (m, 6 H) 0.82 - 1.01 (m, 5 H) 【0380】

20

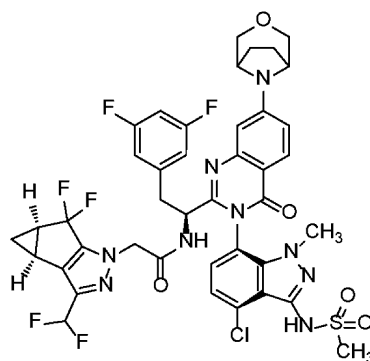
30

【実施例64】

N-((S)-1-(7-((1R,5S)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製 【0381】

40

【化 1 7 0】



10

表題化合物は、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-(7-((1R,5S)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS LCMS方法Gを使用して分析した:保持時間=3.065分;観察されたイオン=916.05(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.1-8.1 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.2-7.2 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.68 (br t, 1H, J=50.5 Hz), 6.6-6.6 (m, 1H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.4-4.5 (m, 2H), 3.88 (br dd, 2H, J=6.7, 10.3 Hz), 3.6-3.7 (m, 5H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 4H), 1.2-1.4 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 1H), 0.10 (br t, 1H, J=1.3 Hz)

20

【 0 3 8 2】

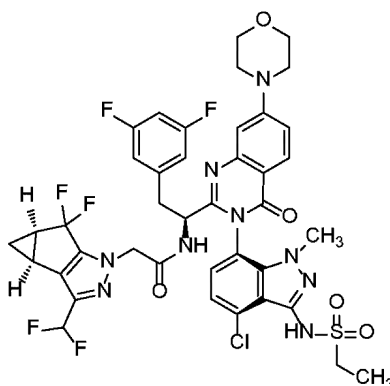
【実施例65】

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(エチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

30

【 0 3 8 3】

【化 1 7 1】



40

表題化合物は、エタンスルホニルクロリドをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Eに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(エチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS LCMS方法Fを

50

使用して分析した:保持時間=1.36分;観察されたイオン=904.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.10 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.32 (dd, 1H, J=2.5, 9.1 Hz), 7.24 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.20 (d, 1H, J=2.7 Hz), 7.07 (d, 1H, J=7.7 Hz), 4.79 (dd, 1H, J=5.2, 9.1 Hz), 4.53 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.9-3.9 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.3-3.5 (m, 8H), 3.07 (dd, 1H, J=8.8, 13.9 Hz), 2.91 (d, 1H, J=7.2 Hz), 2.44 (dt, 2H, J=3.9, 7.5 Hz), 1.4-1.4 (m, 4H), 1.25 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.03 (br d, 1H, J=3.3 Hz)

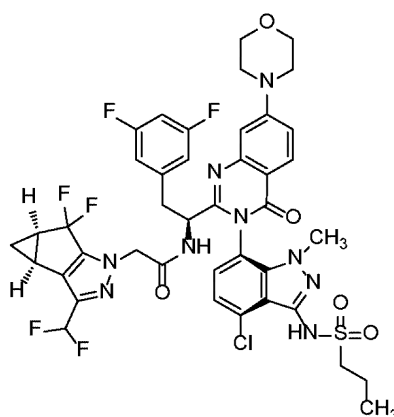
【0384】

[実施例66]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(プロピルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0385】

【化172】



表題化合物は、プロパン-1-スルホニルクロリドをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Eに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(プロピルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.4分;観察されたイオン=918.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.11 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.32 (dd, 1H, J=2.5, 9.1 Hz), 7.26 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.20 (d, 1H, J=2.7 Hz), 7.10 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.79 (s, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.6-6.6 (m, 2H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.51 (d, 2H, J=3.9 Hz), 3.9-3.9 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 6H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.45 (td, 2H, J=3.7, 7.2 Hz), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.38 (br d, 1H, J=7.5 Hz), 1.0-1.1 (m, 4H)

【0386】

IUPAC化学名:

各実施例のIUPAC化学名を以下に列挙する。この際、これらの名称は、一般のソフトウェア、ツール、例えばChemDraw又はJChemにより認識されない。したがって、上記実施例セクション全体にわたって使用される化学名は、ChemDrawを用いて生成され、P/M命名法が手入力で挿入された。この化学名は、P/M命名法、例えば「(3P)-」を除去した後にChemDrawを使用して化学構造に変換することができる。

【0387】

10

20

30

40

50

【表 1】

実施例	IUPAC 名
実施例 1	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 2	N-[(1S)-1-[(3P)-7-(アゼパン-1-イル)-(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 3	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[(2S)-2-(メキシメチル)ピロリジン-1-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 4	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,2-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 5	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 6	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド e
実施例 7	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 8	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 9	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド

10

20

30

40

50

実施例 10	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 11	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 12	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 13	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(1,1-ジオキソ-1 λ ⁶ -チオモルホリン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 14	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(ピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 15	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 16	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 17	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(1,4-オキサゼパン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 18	N-[(1S)-1-[(3P)-7-(アゼチジン-1-イル)-(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド

10

20

30

40

50

実施例 19	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(ピロリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 20	N-[(1S)-1-[(3P)-7-(ベンジルアミノ)-(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 21	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 22	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[メチル[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 23	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[メチル[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 24	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 25	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 26	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メタンスルホニルアゼチジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 27	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド

10

20

30

40

50

実施例 28	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 29	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メトキシピペリジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 30	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-メタンスルホニルピペリジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 31	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 32	2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]-N-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-[(3P)-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-3-(3-メタンスルホンアミド-1,4-ジメチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]エチル]アセトアミド
実施例 33	2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]-N-[(1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-[(3P)-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-3-(3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]エチル]アセトアミド
実施例 34	N-[(1S)-1-[(3P)-7-[7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド; トリフルオロ酢酸
実施例 35	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド; トリフルオロ酢酸
実施例 36	2-[3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]アセトアミド
実施例 37	2-[3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-4-オキソ-7-(ピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]アセトアミド

10

20

30

40

50

実施例 38	2-[3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]アセトアミド
実施例 39	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-4-オキソ-7-(ピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド
実施例 40	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド
実施例 41	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 42	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル]-4-オキソ-7-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 43	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド
実施例 44	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド
実施例 45	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-5,5-ジフルオロ-9-(トリフルオロメチル)-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 46	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド
実施例 47	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[3-シクロプロピル-5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド

10

20

30

40

50

実施例 48	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド
実施例 49	2-(3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]アセトアミド
実施例 50	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-(3-シクロブチル-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド
実施例 51	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[3-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンアミド
実施例 52	N-[(1S)-1-[3-[4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-(1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)アセトアミド
実施例 53	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-(1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)アセトアミド
実施例 54	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-5,5-ジフルオロ-9-(トリフルオロメチル)-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 55	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンアミド
実施例 56	N-[(1S)-1-[(3P)-7-(アゾカン-1-イル)-(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 57	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(2,2,6,6-テトラメチルモルホリン-4-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド

10

20

30

40

50

実施例 58	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 59	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド
実施例 60	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[3-シクロプロピル-5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド
実施例 61	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-5,5-ジフルオロ-9-(トリフルオロメチル)-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 62	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 63	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-5,5-ジフルオロ-9-(トリフルオロメチル)-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 64	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 65	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-エタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 66	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(プロパン-1-スルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド

10

20

30

40

【0388】

生物学的方法

HIV細胞培養アッセイ- MT-2細胞、293T細胞及びNL₄₋₃ウイルスのプロウイルスDNAクローンを、アメリカ国立衛生研究所、AIDS研究及び標準試薬プログラム(NIH AIDS Research and Reference Reagent Program)から入手した。MT-2細胞を、10%の熱不活性化ウシ胎児血清(FBS)、100mg/mlのペニシリンG及び最大100単位/mLのストレプトマイシンを補充したRPMI1640培地中で増殖させた。293T細胞を、10%の熱不活性化FBS、100mg/mLのペニシリンG及び100mg/mLのストレプトマイシンを補充したDMEM培地中で増殖させた。nef遺伝子の一部分をウミシイタケルシフェラーゼ(Renilla luciferas

50

e) 遺伝子に置き換えた組換えNL₄₋₃プロウイルスクローンを使用して、これらの研究において使用される参照ウイルスを作製した。組換えウイルスを、Mirus Bio LLC(Madison、WI)から入手したTransit-293トランスフェクション試薬を使用して、293T細胞への組換えNL₄₋₃プロウイルスクローンのトランスフェクションにより調製した。2～3日後に上清を回収し、ルシフェラーゼ酵素活性を測定することによりルシフェラーゼ酵素活性をマーカーとして使用して、存在するウイルスの量をMT-2細胞において力価測定した。ルシフェラーゼは、Promega(Madison、WI)から入手したEnduRen Live Cell Substrateを使用して定量化した。化合物の系列希釈の存在下で組換えウイルスに4～5日間感染させたMT-2細胞におけるルシフェラーゼ活性を測定することにより、組換えウイルスに対する化合物の抗ウイルス活性を定量化した。

10

【0389】

50%有効濃度(EC₅₀)を、 $(Fa)=1/[1+(ED_{50}/\text{薬物濃度})^m]$ であるメジアン効果式(media n effect equation)の指数形式を使用することにより算出した(Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. New York: Stockton Press.1990)。50%阻害濃度(EC₅₀)を、 $\% \text{阻害}=1/[1+(EC_{50}/\text{薬物濃度})^m]$ (式中、mは、濃度-応答曲線の傾きを示すパラメーターである)であるメジアン効果式の指数形式を使用することにより算出した。

【0390】

化合物細胞毒性及び対応するCC₅₀値は、非感染細胞を使用したこと以外は抗ウイルスアッセイに記載のプロトコールと同じプロトコールを使用して決定した。細胞毒性は、XTT(2,3-ビス[2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル]-2H-テトラゾリウム-5-カルボキシアニリド分子内塩)に基づく比色アッセイ(Sigma-Aldrich、St Louis、Mo)を使用することにより、非感染MT-2細胞において4日目に評価した。

20

【0391】

30

40

50

【表 2】

実施例	EC ₅₀ nM	CC ₅₀ μM
実施例1	0.796	>0.5
実施例2	0.243	>0.5
実施例3	0.175	>0.5
実施例4	0.063	>0.5
実施例5	0.050	>0.5
実施例6	0.145	>0.5
実施例7	0.085	>0.5
実施例8	0.093	>0.5
実施例9	0.086	>0.5
実施例10	0.072	>0.5
実施例11	0.117	>10
実施例12	0.035	>1
実施例13	0.468	>10
実施例14	0.242	>1
実施例15	0.035	>10
実施例16	0.080	>1
実施例17	0.069	>1
実施例18	0.066	>1
実施例19	0.222	>1
実施例20	0.380	>1
実施例21	0.064	>0.5
実施例24	0.118	>0.5
実施例25	0.095	>0.5
実施例26	0.295	>0.5
実施例27	0.051	>0.5
実施例28	0.120	>0.5
実施例29	0.052	>0.5
実施例30	0.381	>0.5
実施例31	0.127	>0.5
実施例32	0.065	>0.5
実施例34	2.814	>1
実施例35	0.272	>10
実施例36	2.305	>1
実施例37	2.344	>1
実施例38	1.218	>1

10

20

30

40

50

実施例39	3.716	>1
実施例40	0.361	>1
実施例41	0.174	>1
実施例42	0.11	>1
実施例43	1.2	> 0.5
実施例44	0.59	> 0.5
実施例45	0.1	> 0.5
実施例46	0.58	> 0.5
実施例47	0.96	> 0.5
実施例48	0.44	> 0.5
実施例49	2.7	> 0.5
実施例50	0.91	> 0.5
実施例51	1.9	> 0.5
実施例52	1.1	> 0.5
実施例53	0.81	> 0.5
実施例54	0.073	> 0.5
実施例55	4.3	> 0.5
実施例57	0.077	> 0.5
実施例58	0.053	> 0.5
実施例59	0.42	> 0.5
実施例60	0.36	> 0.5
実施例61	0.084	> 0.5
実施例62	0.067	> 0.5
実施例63	0.15	> 0.5
実施例64	0.037	> 0.5
実施例65	0.051	> 0.5
実施例66	0.066	> 0.5

10

20

30

【0392】

40

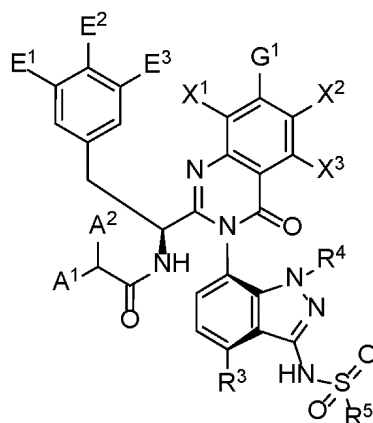
本発明は、前述の例示的な実施例に限定されるものではなく、実施例はすべての点において例示的であって、限定的なものではないとみなされるべきであり、前述の実施例よりも添付の特許請求の範囲を参照し、したがって特許請求の範囲の意味及び均等の範囲内に入る変更はすべて包含されることが意図される。

以下は、本発明の実施形態の一つである。

(1) 式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩:

50

【化 1 7 3】

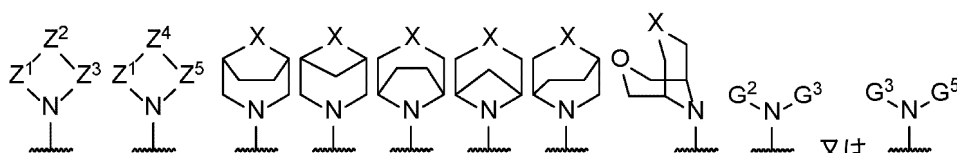


式I

[式中、

 G^1 は、

【化 1 7 4】



から選択され、

Z^1 は、 G^4 で場合により1回置換されており、また-CH₃で場合により1回置換されている-C₁~C₃アルキレンであり、

Z^2 は、-O-、-S-、-S(O₂)-、-NH-、-N(G^6)-、-N(C(O) G^6)-、-N(SO₂ G^6)-、-CH(G^4)-、-C(G^6)(G^4)-、-C(F)(F)-、-C(-C₅~C₆アルキレン)-、-C(-O(C₅~C₅アルキレン)-)、-C(-C₁~C₃アルキレン)-O-(C₁~C₂アルキレン)-、-C(-C₁~C₃アルキレン)-NH-(C₁~C₂アルキレン)-又は-C(-C₁~C₃アルキレン)-N(G^6)-(C₁~C₂アルキレン)-であり、

Z^3 は、 G^4 で場合により1回置換されており、また-CH₃で場合により1回置換されている-C₁~C₃アルキレンであり、

Z^4 は、-C(H)=C(H)-、-N(H)S(O₂)-又は-N(G^6)S(O₂)-であり、

Z^5 は、 G^4 で場合により1回置換されており、また-CH₃で場合により1回置換されている-C₁~C₂アルキレンであり、

Xは、 Z^2 又は Z^4 であり、

G^2 は、水素又はC₁~C₃アルキルであり、

G^3 は、-CH(G^6) G^7 、-C(CH₃)(G^6) G^7 、C₄~C₆アルキル又はC₁~C₃アルキルであり、ここで、C₁~C₃アルキルは、1~3個のフッ素で置換されており、

G^4 は、水素、F、OH、CN、-PO(OG⁶)₂、-SO₃H、-S(O₂)N(G^6)₂、-S(O₂) G^6 、-OG⁶、 G^6 、1~2個のフッ素で場合により置換されている-C₃~C₆シクロアルキル、CH₂OH、CH₂OG⁶、 G^7 又はOG⁷であり、

G^5 は、水素若しくはC₁~C₃アルキル、又は G^3 であり、

G^6 は、1~3個のフッ素で場合により置換されているC₁~C₄アルキル、又は1~2個のフッ素で場合により置換されているC₃~C₆シクロアルキルであり、

G^7 はフェニルであり、

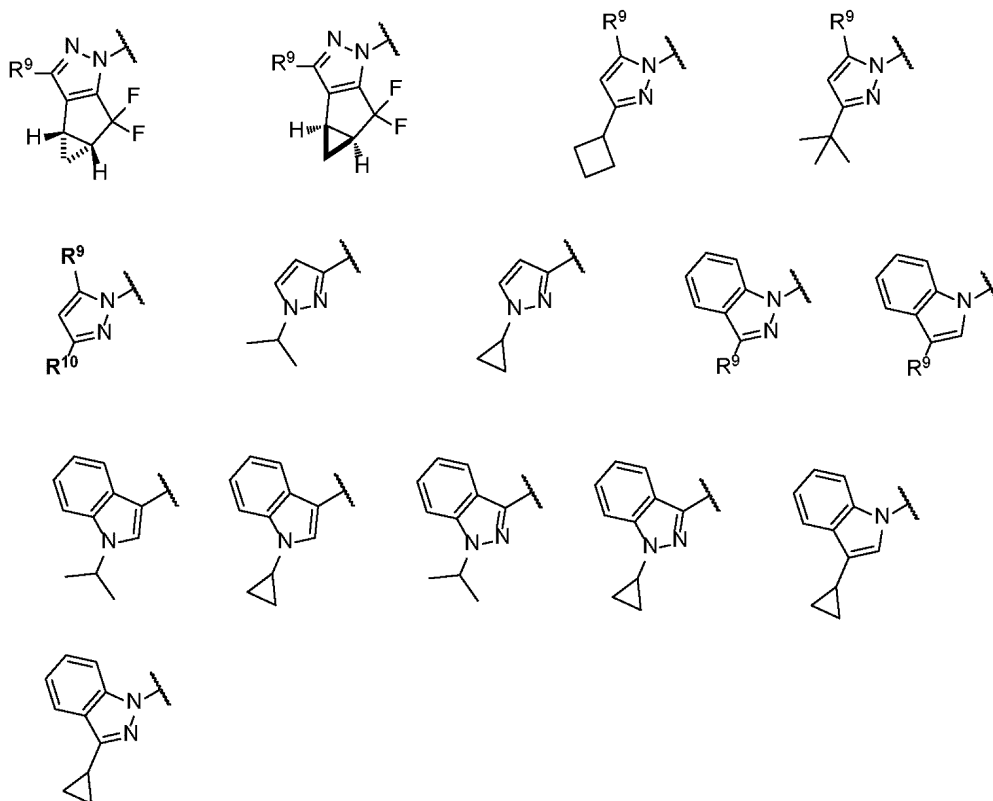
R^3 は、水素、Cl、F、CH₃又はOCH₃であり、

R^4 は、水素、1~3個のフッ素で場合により置換されているC₁~C₃アルキル、又は1~3個のフッ素で場合により置換されているC₃~C₆シクロアルキルであり、

R^5 は、1~3個のフッ素で場合により置換されているC₁~C₆アルキル、又は1~3個のフッ

素で場合により置換されているC₃~C₆シクロアルキルであり、
A¹は、

【化 1 7 5】



10

20

から選択され、

ここで、R⁹及びR¹⁰は独立に、H、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、イソプロピル、シクロプロピル又は-CF₂CH₃から選択され、

A²は、H又は-CH₃であり、

E¹、E²及びE³は独立に、H、F、Cl、-CN、-OCH₃、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃から選択され、

30

X¹、X²及びX³は独立に、H、F、Cl、-CN、-OCH₃、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃から選択される]。

(2) X¹がHであり、X²がHであり、X³がHであるか、又はX³がHであり、X¹がHであり、X²が、F、Cl、-CN、-OCH₃、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂又は-CF₃であるか、又はX³がHであり、X²がHであり、X¹が、F、Cl、-CN、-OCH₃、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂又は-CF₃である、(1)に記載の化合物又は塩。

(3) X¹、X²及びX³がHである、(1)又は(2)に記載の化合物又は塩。

(4) R³がCl又はCH₃であり、R⁴が、1~3個のフッ素で場合により置換されているC₁~C₃アルキルであり、R⁵が、1~3個のフッ素で場合により置換されているC₁~C₃アルキル、又は1~2個のフッ素で場合により置換されているC₃~C₄シクロアルキルである、(1)から(3)のいずれかに記載の化合物又は塩。

40

(5) E²が水素である、(1)から(4)のいずれかに記載の化合物又は塩。

(6) E³が水素である、(1)から(5)のいずれかに記載の化合物又は塩。

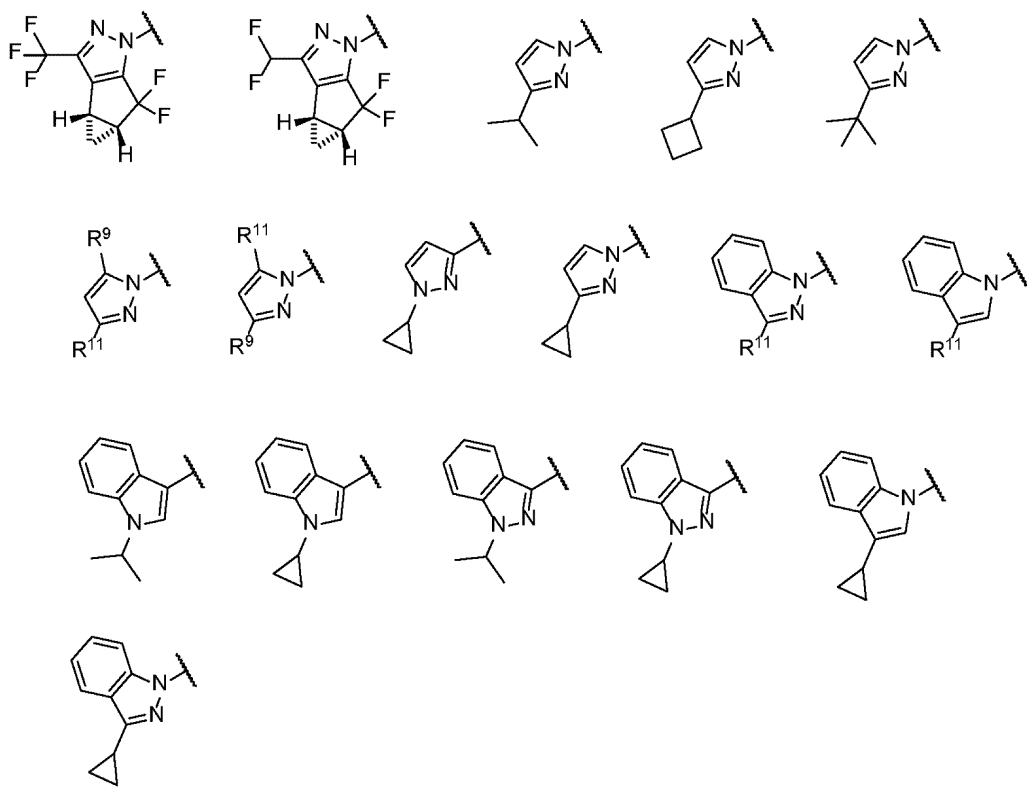
(7) E¹、E²及びE³が独立に、H、F、Cl及び-CH₃から選択され、但し、E₁、E₂及びE₃基内で、塩素は2回以下で使用され、-CH₃は2回以下で使用される、(1)から(6)のいずれかに記載の化合物又は塩。

(8) E¹がフッ素であり、E²が水素であり、E³がフッ素である、(1)から(4)のいずれかに記載の化合物又は塩。

(9) A²がH又は-CH₃であり、A¹が、

50

【化 1 7 6】



10

20

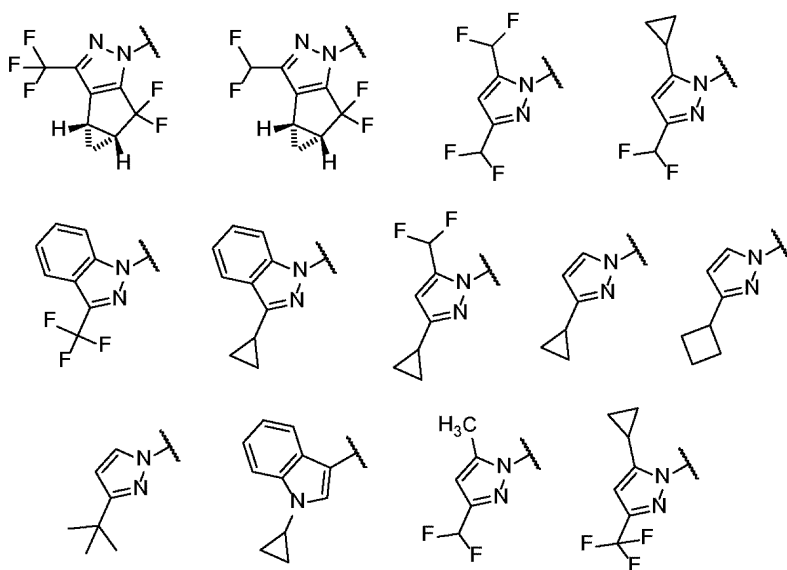
であり、

R^9 及び R^{10} が独立に、H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、イソプロピル、シクロプロピル又は $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ から選択され、 R^{11} が $-\text{CH}_2\text{F}$ 又は $-\text{CF}_3$ である、

(1) から (8) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(10) A^2 が H 又は $-\text{CH}_3$ であり、 A^1 が、以下:

【化 1 7 7】



30

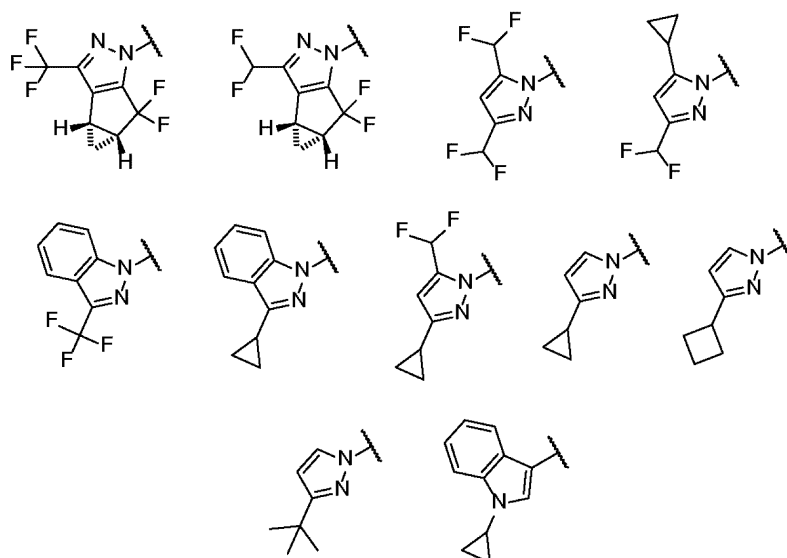
40

のうちの1つである、(1) から (8) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(11) A^2 が H であり、 A^1 が、以下:

50

【化 1 7 8】



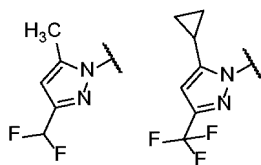
10

のうちの1つである、(1) から (8) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(1 2) A^2 が $-CH_3$ であり、 A^1 が、以下:

20

【化 1 7 9】

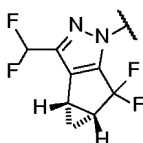


のうちの1つである、(1) から (8) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(1 3) A^2 がHであり、 A^1 が、

30

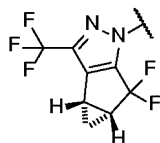
【化 1 8 0】



である、(1) から (8) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(1 4) A^2 がHであり、 A^1 が、

【化 1 8 1】



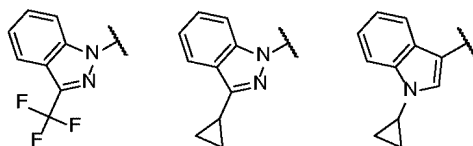
40

である、(1) から (8) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(1 5) A^2 がHであり、 A^1 が、以下:

50

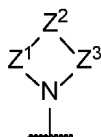
【化 1 8 2】



のうちの1つである、(1) から (8) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(16) G¹が、

【化 1 8 3】

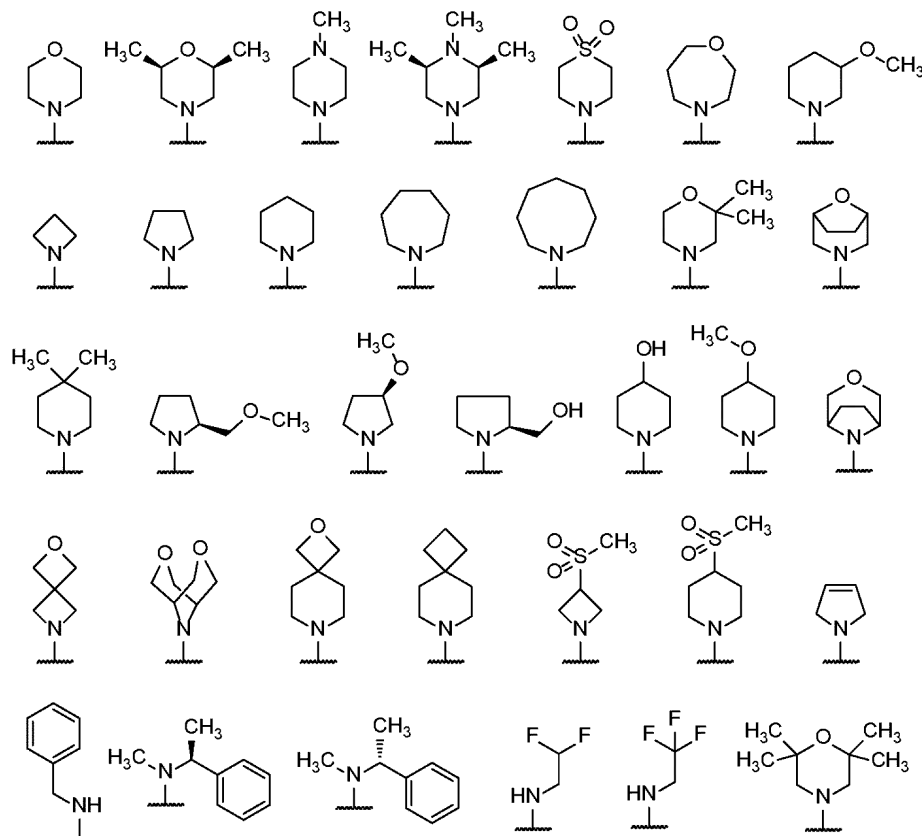


10

である、(1) から (15) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(17) G¹が、以下:

【化 1 8 4】



20

30

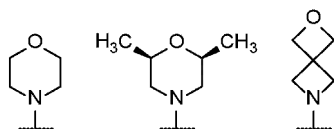
40

のうちの1つである、(1) から (15) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(18) G¹の化学式が、H_(9~16)C_(4~8)NOである、(1) から (17) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(19) G¹が、以下:

【化 1 8 5】

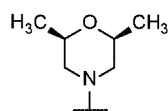


50

のうちの1つである、(1) から (15) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(19) G¹が、

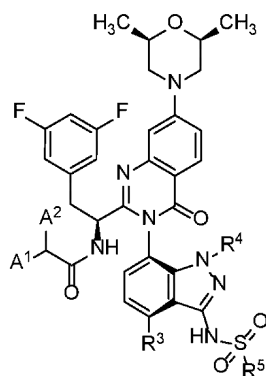
【化186】



である、(1) から (15) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(20)

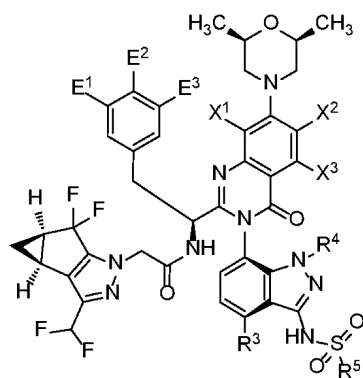
【化187】



及びその薬学的に許容される塩から選択される、(1) から (19) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(21)

【化188】



及びその薬学的に許容される塩から選択される、(1) から (19) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(22)

10

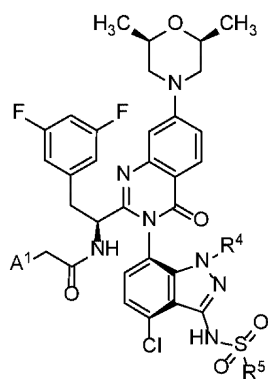
20

30

40

50

【化 1 8 9】



10

及びその薬学的に許容される塩から選択され、ここで、 R^4 が、 $-\text{CH}_3$ 、 CH_2CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ であり、 R^5 が、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又はcPrである、(1) から (19) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(2 3)

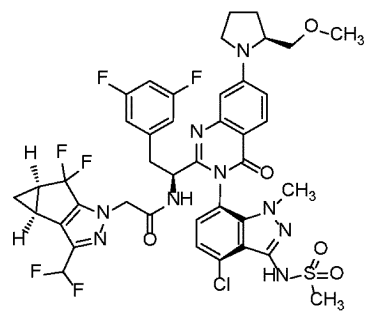
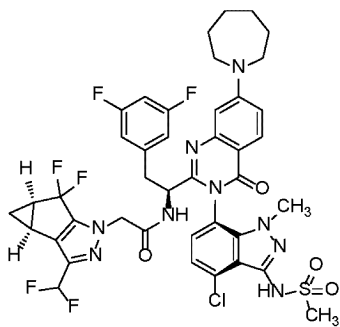
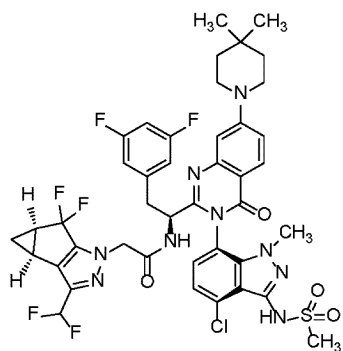
20

30

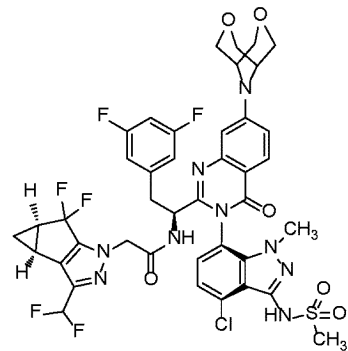
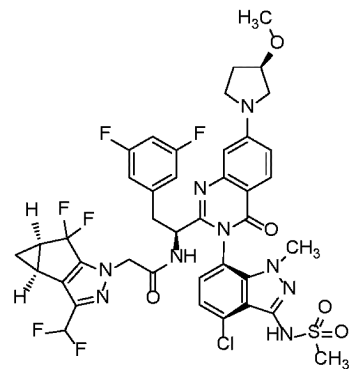
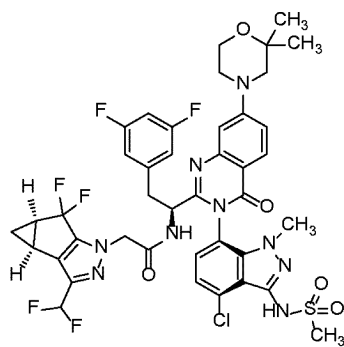
40

50

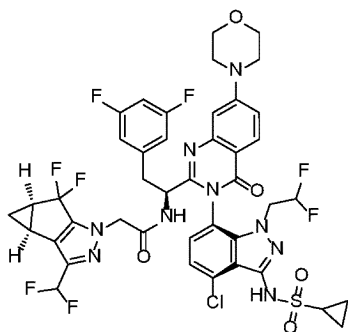
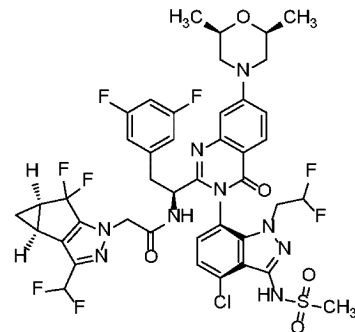
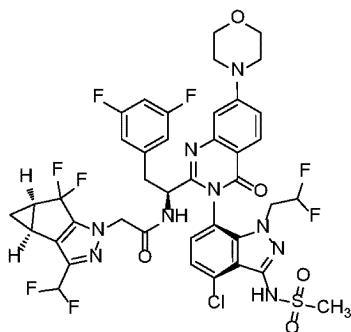
【化 190】



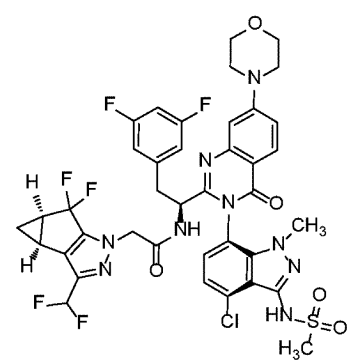
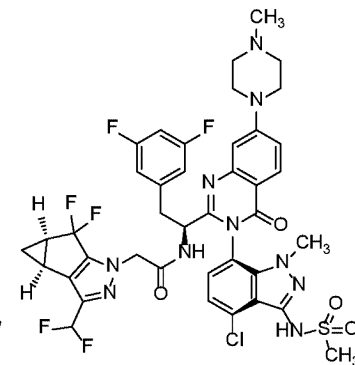
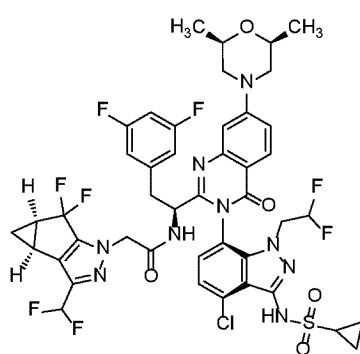
10



20

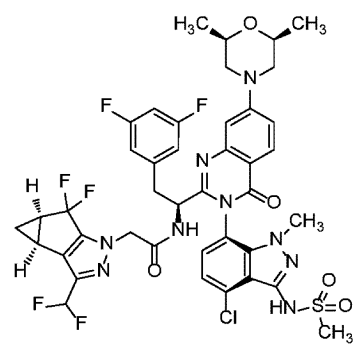
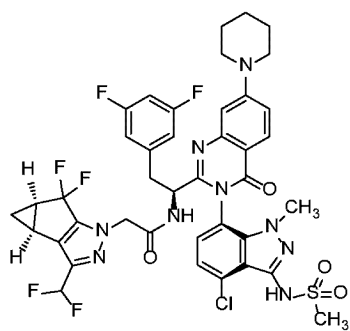
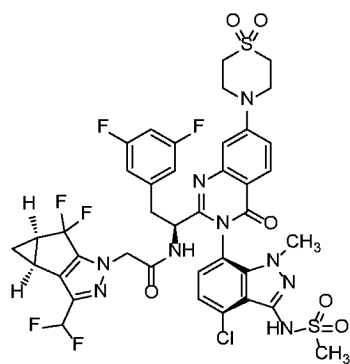


30

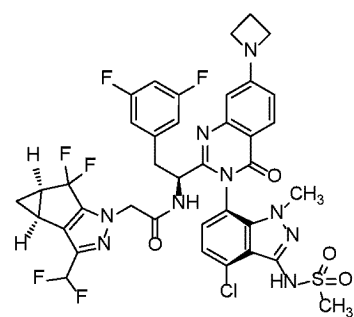
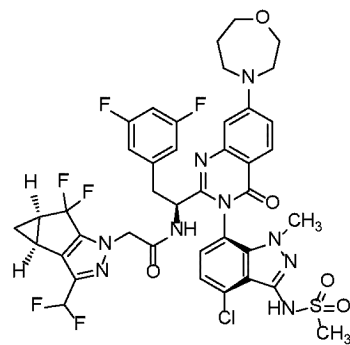
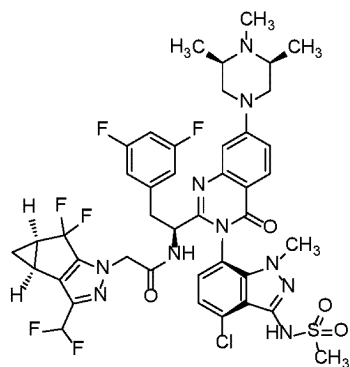


40

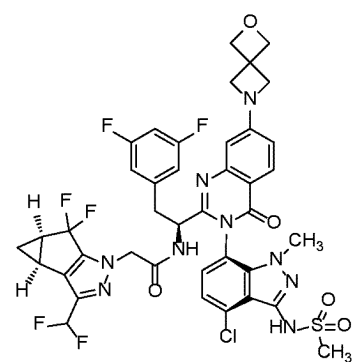
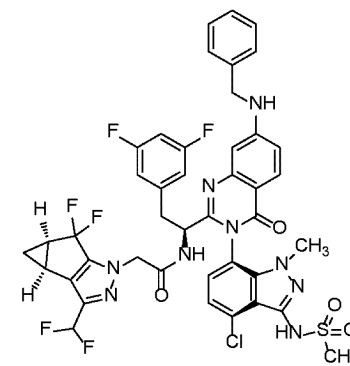
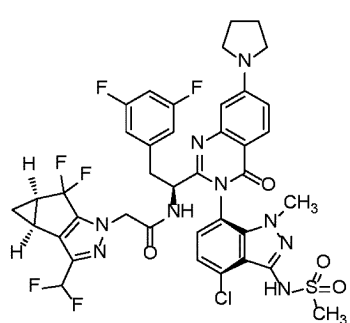
50



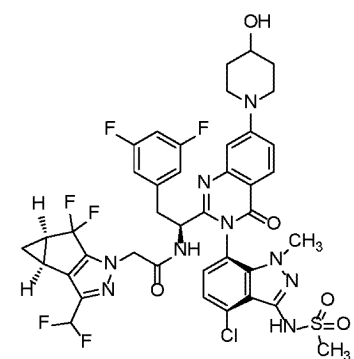
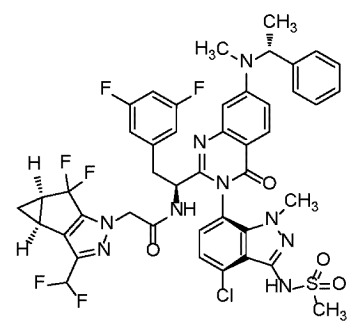
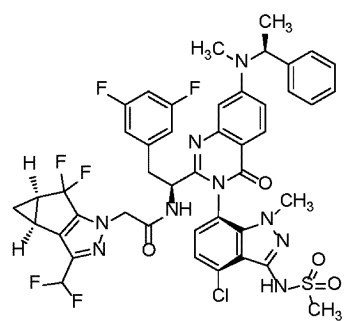
10



20

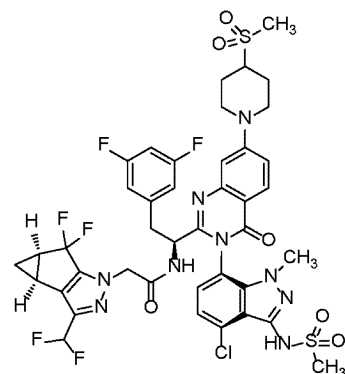


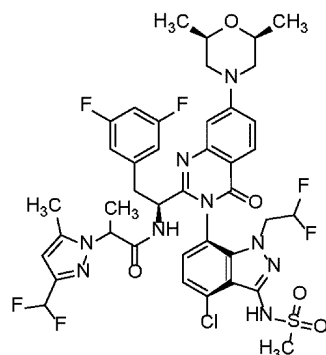
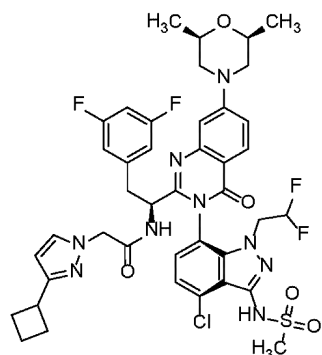
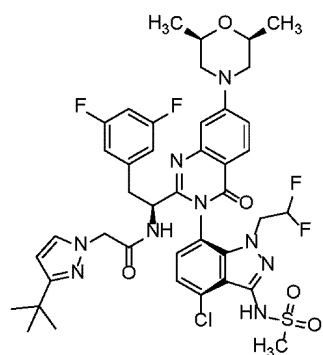
30



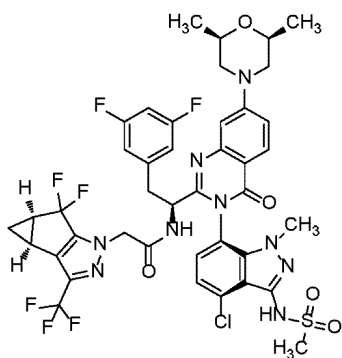
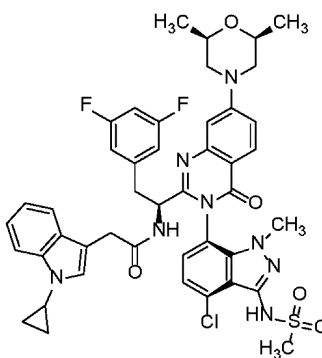
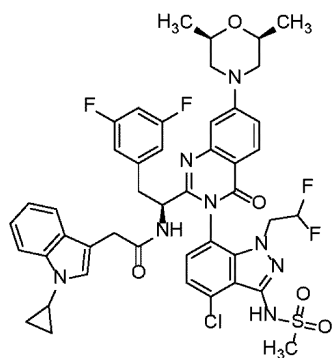
40

50

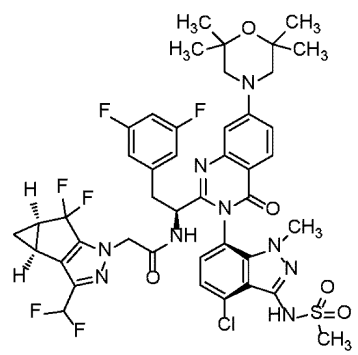
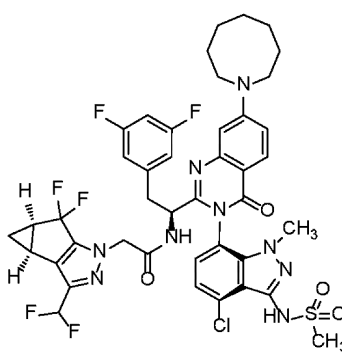
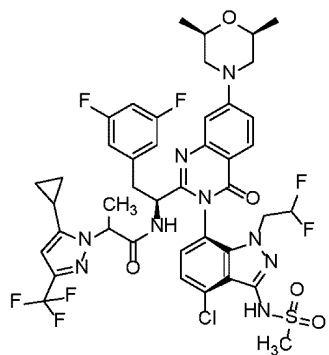




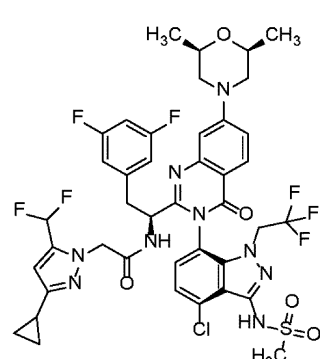
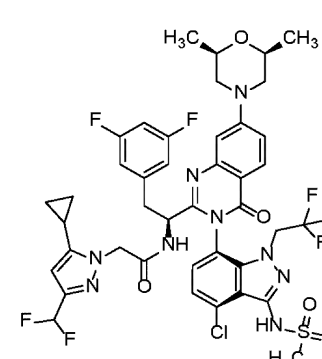
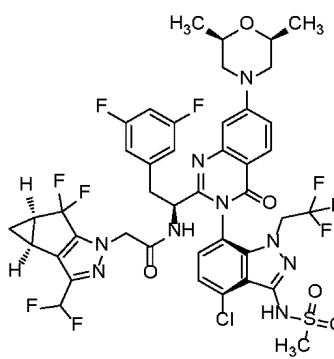
10



20

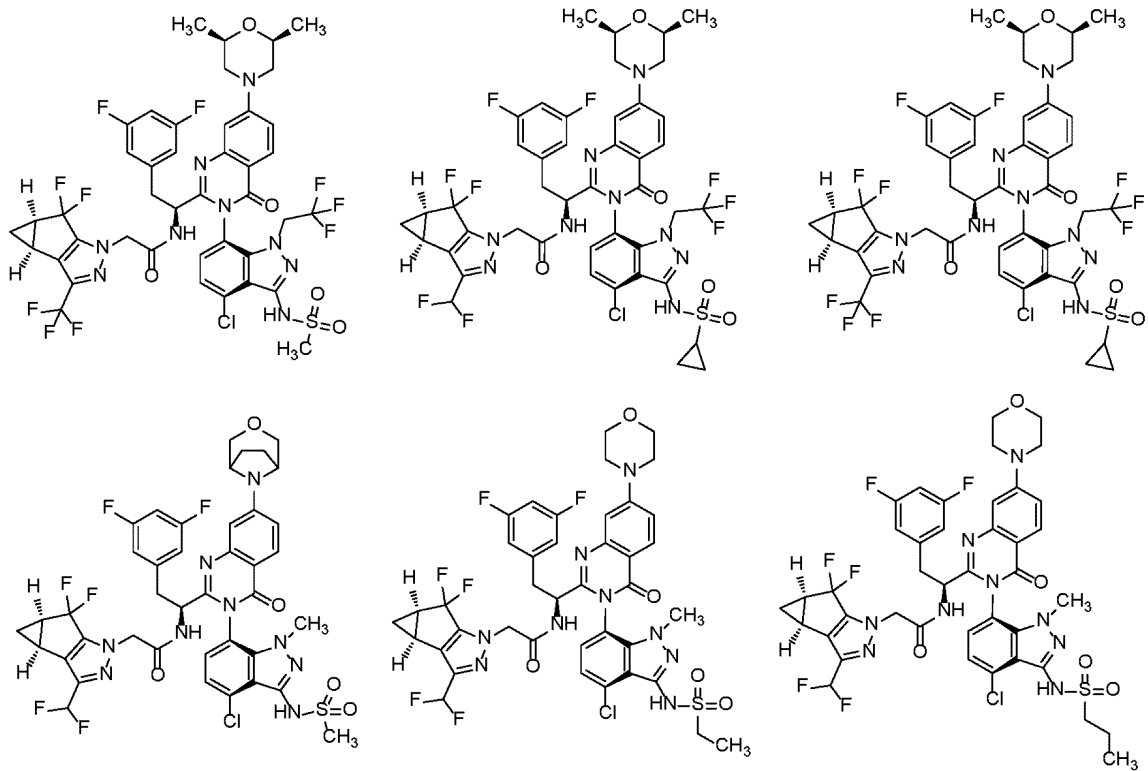


30



40

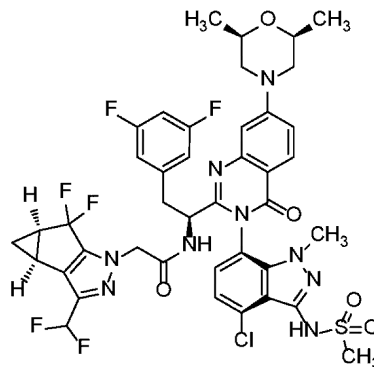
50



及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、(1)に記載の化合物又は塩。

(25)

【化192】



及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、(1)に記載の化合物又は塩。

(26) (1) から (25) のいずれかに記載の化合物又は塩を含む、医薬組成物。

(27) 薬学的に許容される担体、賦形剤及び/又は希釈剤をさらに含む、(26)に記載の組成物。

(28) (26) 又は (27) に記載の組成物を患者に投与することを含む、HIV感染を処置する方法。

(29) 前記投与が経口である、(28)に記載の方法。

(30) 前記投与が筋肉内又は皮下注射による、(28)に記載の方法。

(31) ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤及びHIVインテグラーゼ阻害剤からなる群から選択される、AIDS又はHIV感染の処置に使用される少なくとも1つの他の薬剤の投与をさらに含む、(28)

10

20

30

40

50

）に記載の方法。

（３２）少なくとも１つの他の薬剤が、ドルテグラビル、ラミブジン、ホステムサビル及びカボテグラビルからなる群から選択される、（３１）に記載の方法。

（３３）治療において使用するための、（１）から（２５）のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

（３４）HIV感染の処置において使用するための、（１）から（２５）のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

（３５）HIV感染の処置のための医薬の製造において使用するための、（１）から（２５）のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/541(2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	31/553(2006.01)	A 6 1 K	31/553	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 D	403/14 (2006.01)	C 0 7 D	403/14	
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14	
C 0 7 D	491/107(2006.01)	C 0 7 D	491/107	
C 0 7 D	498/08 (2006.01)	C 0 7 D	498/08	

トリアル ロード 3 6

(72)発明者 イウアグウ, クリスティアナ

アメリカ合衆国 0 6 4 0 5 コネチカット州, ブランフォード, イー インダストリアル ロード 3 6

(72)発明者 パーセラ, カイル イー.

アメリカ合衆国 0 6 4 0 5 コネチカット州, ブランフォード, イー インダストリアル ロード 3 6

(72)発明者 バテル, マノイ

アメリカ合衆国 0 6 4 0 5 コネチカット州, ブランフォード, イー インダストリアル ロード 3 6

(72)発明者 ワン, アラン シアンドン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ 5

審査官 ▲来▼田 優来

(56)参考文献 特表 2 0 2 2 - 5 0 0 4 2 5 (J P, A)

特表 2 0 2 2 - 5 0 1 3 7 0 (J P, A)

特表 2 0 2 2 - 5 0 6 3 9 9 (J P, A)

特表 2 0 2 2 - 5 0 9 9 1 9 (J P, A)

特表 2 0 2 0 - 5 1 8 6 0 1 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 3 5 3 5 9 (W O, A 1)

特表 2 0 2 2 - 5 0 5 5 9 7 (J P, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)