

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7398448号
(P7398448)

(45)発行日 令和5年12月14日(2023.12.14)

(24)登録日 令和5年12月6日(2023.12.6)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/14

C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 2 1

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 31/18

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/517(2006.01)

A 6 1 K 31/517

請求項の数 19 (全245頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-522518(P2021-522518)

(86)(22)出願日 令和1年10月22日(2019.10.22)

(65)公表番号 特表2022-505841(P2022-505841
A)

(43)公表日 令和4年1月14日(2022.1.14)

(86)国際出願番号 PCT/IB2019/059020

(87)国際公開番号 WO2020/084492

(87)国際公開日 令和2年4月30日(2020.4.30)

審査請求日 令和4年9月29日(2022.9.29)

(31)優先権主張番号 62/749,818

(32)優先日 平成30年10月24日(2018.10.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 517065013

ヴィーブ ヘルスケア ユーケー (ナンバ
ー5) リミテッドイギリス国 ティーダブリュ8 9ジーエ
ス ミドルセックス, プレントフォード
, グレート ウェスト ロード 980

(74)代理人 110002572

弁理士法人平木国際特許事務所

(72)発明者 ギリス, エリック ピー

アメリカ合衆国 06405 コネチカッ
ト州, プランフォード, イー インダス
トリアル ロード 36

(72)発明者 パーセラ, カイル イー.

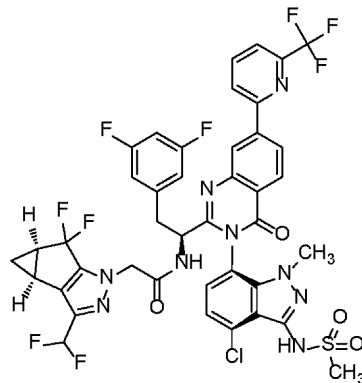
アメリカ合衆国 06405 コネチカッ
ト州, プランフォード, イー インダス
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヒト免疫不全ウイルス複製の阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

【化1】



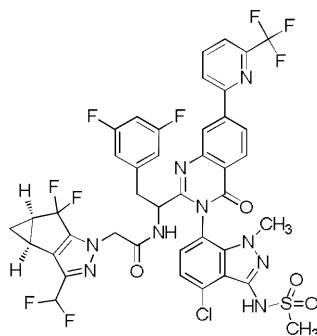
である化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含み、薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤をさらに含む、医薬組成物。

【請求項3】

【化 2】



10

である化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

請求項3に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含み、薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤をさらに含む、医薬組成物。

【請求項 5】

HIV感染の予防又は処置のための医薬の製造における、請求項1又は3に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 6】

20

HIV感染の予防又は処置のための医薬の製造において使用するための少なくとも1つの他の薬剤をさらに含む、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

HIV感染の予防又は処置のための医薬の製造において使用するための少なくとも1つの他の薬剤をさらに含む、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記他の薬剤が、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6に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記他の薬剤が、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7に記載の医薬組成物。

30

【請求項 10】

治療有効量の請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、HIV感染を処置するための医薬組成物。

【請求項 11】

治療有効量の請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、HIV感染を処置するための医薬組成物であって、治療有効量の、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HIVの処置において有用な少なくとも1つの他の薬剤と組み合わせて使用される、医薬組成物。

【請求項 12】

40

治療有効量の請求項3に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、HIV感染を処置するための医薬組成物。

【請求項 13】

治療有効量の請求項3に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、HIV感染を処置するための医薬組成物であって、治療有効量の、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HIVの処置において有用な少なくとも1つの他の薬剤と組み合わせて使用される、医薬組成物。

【請求項 14】

治療において使用するための、請求項1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。

50

【請求項 15】

治療において使用するための、請求項3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 16】

HIV感染の処置において使用するための、請求項1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 17】

HIV感染の処置において使用するための、請求項3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 18】

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

【請求項 19】

HIV感染の処置のための医薬の製造における、請求項3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(コビス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,

10

20

30

40

50

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。

【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。

【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。

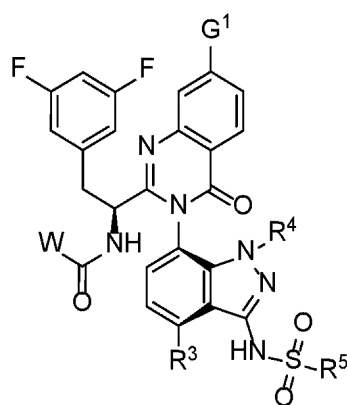
【課題を解決するための手段】

【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】

【化1】



式I

[式中、

G¹は、-N(CH₃)S(O₂)CH₃、-S(O₂)C(CH₃)₃、-CHF₂、-CF₃、-OCHF₂、-OCF₃、又は-C(CH₃)₂OHで1回置換されているフェニルである(但し、G¹が-CHF₂又はCF₃である場合、G¹はパラ位にはない)か、又はG¹は、以下：

【0009】

10

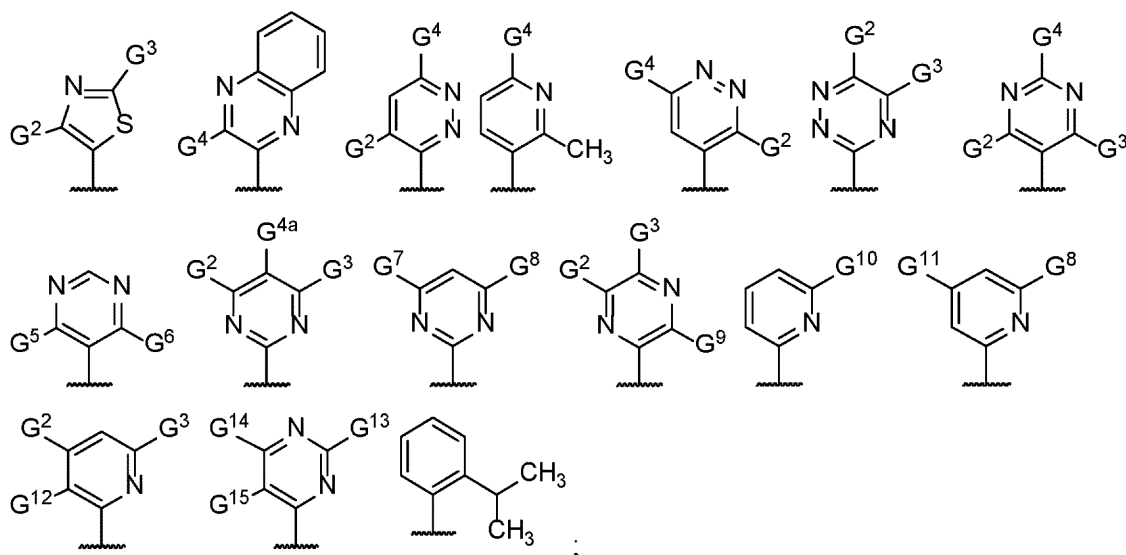
20

30

40

50

【化2】



10

のうちの1つであり、

G^2 及び G^3 は、独立に、H又は $-\text{CH}_3$ から選択され；

G^4 は、H、 $-\text{CH}_3$ 、又は $-\text{OCH}_3$ であり；

G^{4a} は、 $-\text{CH}_3$ 、又は $-\text{OCH}_3$ であり；

G^5 は、 $-\text{CH}_3$ 、又は CH_2CH_3 であり；

G^6 は、H、 $-\text{CH}_3$ 、又は CH_2CH_3 であり；

G^7 は、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、 $-\text{CHF}_2$ 、又は $-\text{CF}_3$ であり；

G^8 は、H、メチル、エチル、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、又は $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ であり；

G^9 は、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ であり；

G^{10} は、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、 $-\text{CHF}_2$ 、又は $-\text{CF}_3$ であり；

G^{11} は、メチル、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ であり；

G^{12} は、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ であり；

G^{13} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{アルキル})$ であり；

G^{14} は、H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{アルキル})$ であり；

G^{15} は、H、F、 $-\text{CH}_3$ 、又は OCH_3 であり；

R^3 は、H、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、又は $-\text{OCH}_3$ であり；

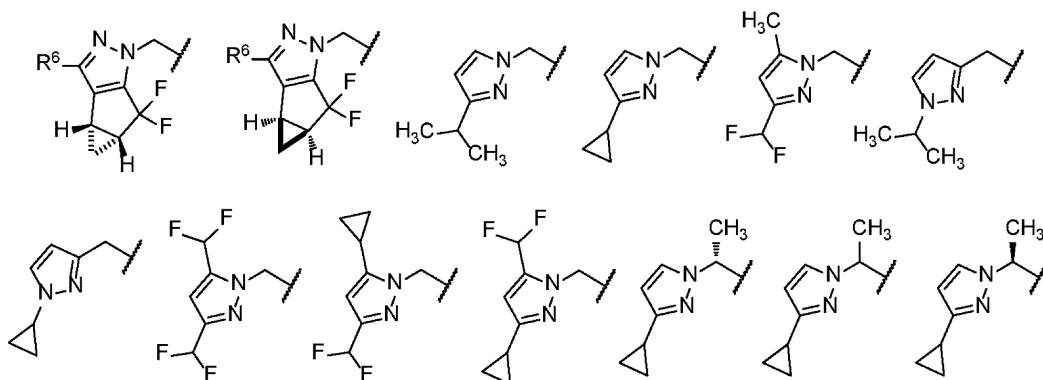
R^4 は、H又は $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルであり、ここで、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルは、1～3個のフッ素で場合により置換されており；

R^5 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルであり；

W は、

【0010】

【化3】



から選択され、ここで、 R^6 は、1～3個のフッ素で場合により置換されているメチルである
] 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。

【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。

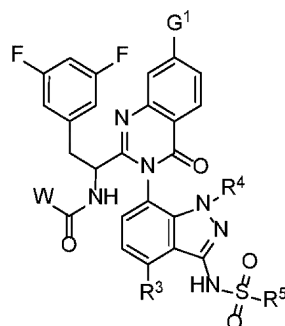
【発明を実施するための形態】

【0016】

一実施形態において、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

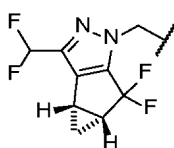
【式中、可変要素は全て、式Iについて定義されたものと同じ意味を有する】
を開示する。

【0018】

一実施形態において、本発明は、Wが

【0019】

【化5】



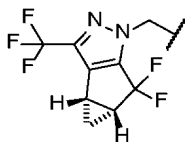
である、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【0020】

別の実施形態において、本発明は、Wが

【0021】

【化6】



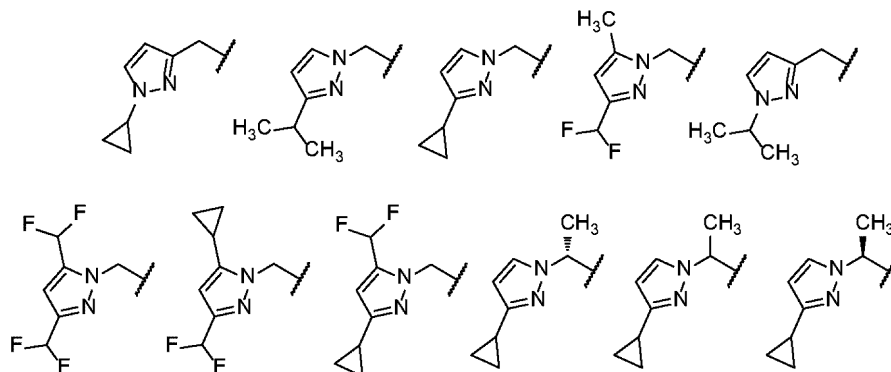
である、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【0022】

別の実施形態において、本発明は、Wが、以下:

【0023】

【化7】



のうちの1つである、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【0024】

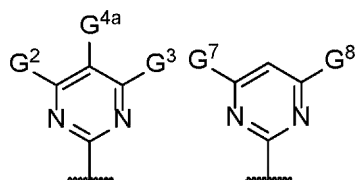
一実施形態において、本発明は、 R^3 がClであり、 R^4 が $-CH_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ であり、 R^5 がメチル又はシクロプロピルである、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。別の実施形態において、本発明は、 R^3 が $-CH_3$ であり、 R^4 が $-CH_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ であり、 R^5 がメチル又はシクロプロピルである、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。別の実施形態において、本発明は、 R^3 がClであり、 R^4 が $-CH_3$ であり、 R^5 がメチルである、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【0025】

一実施形態において、本発明は、 G^1 が、以下:

【0026】

【化8】



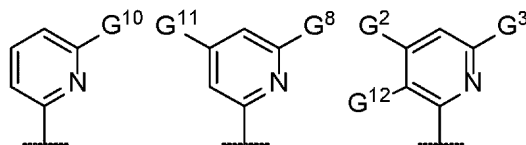
のうちの1つである、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【0027】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が、以下:

【0028】

【化9】



10

20

30

40

50

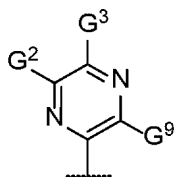
のうちの1つである、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【0029】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が、以下:

【0030】

【化10】



10

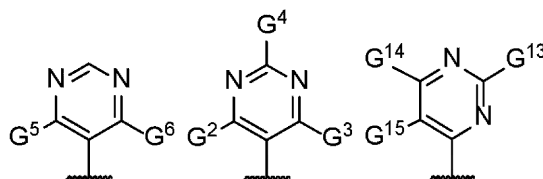
である、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【0031】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が、以下:

【0032】

【化11】



20

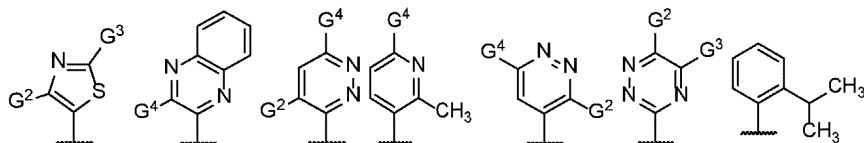
のうちの1つである、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【0033】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が、以下:

【0034】

【化12】



30

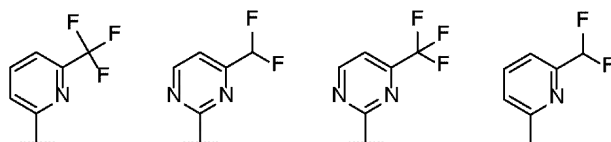
のうちの1つである、式I又は式IIの化合物を開示する。

【0035】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が、以下:

【0036】

【化13】



40

のうちの1つである、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

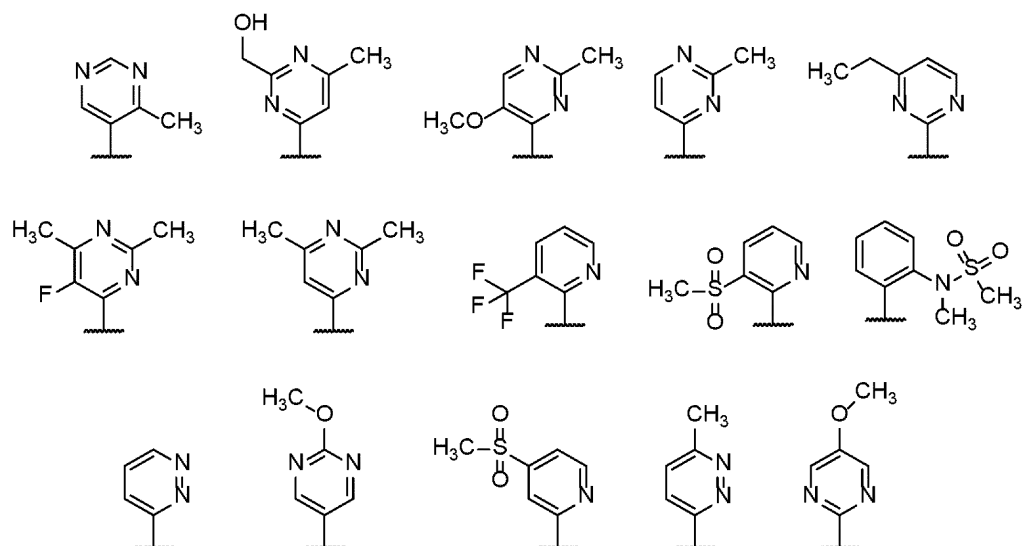
【0037】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が、以下:

【0038】

50

【化 1 4】



10

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。

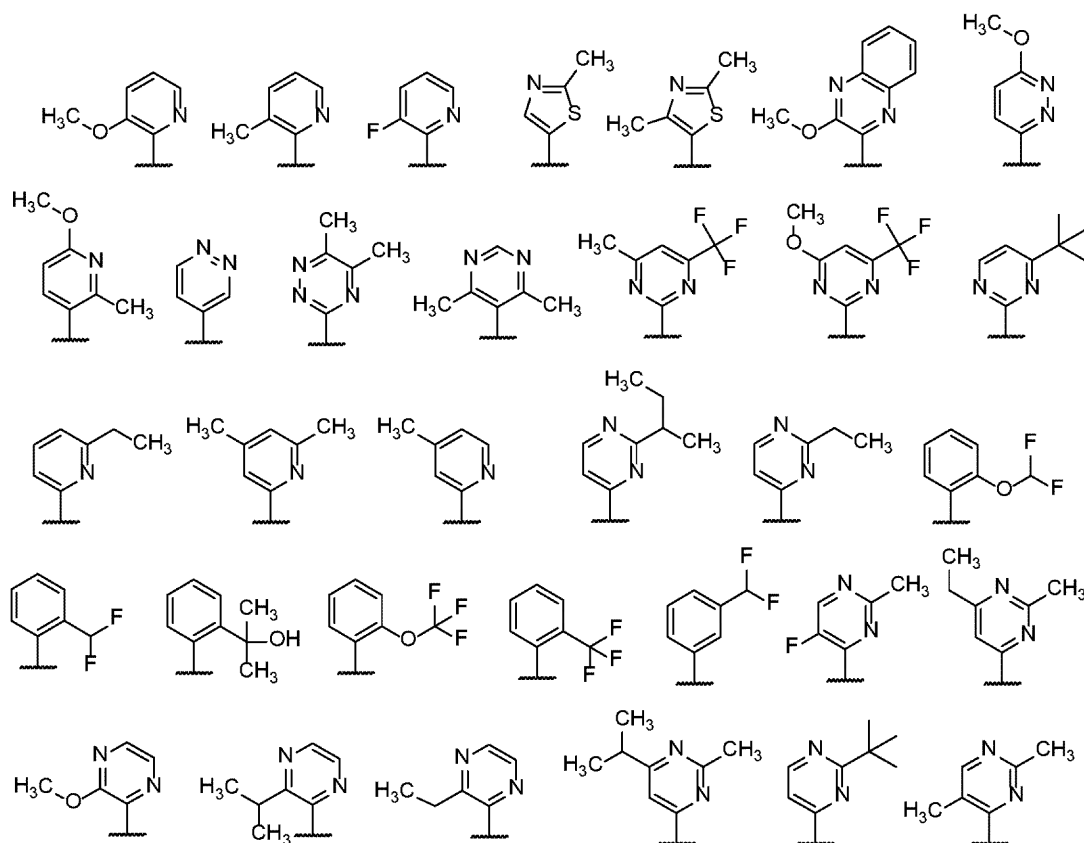
【 0 0 3 9】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が、以下:

20

【 0 0 4 0】

【化 1 5】



30

40

のうちの1つである、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

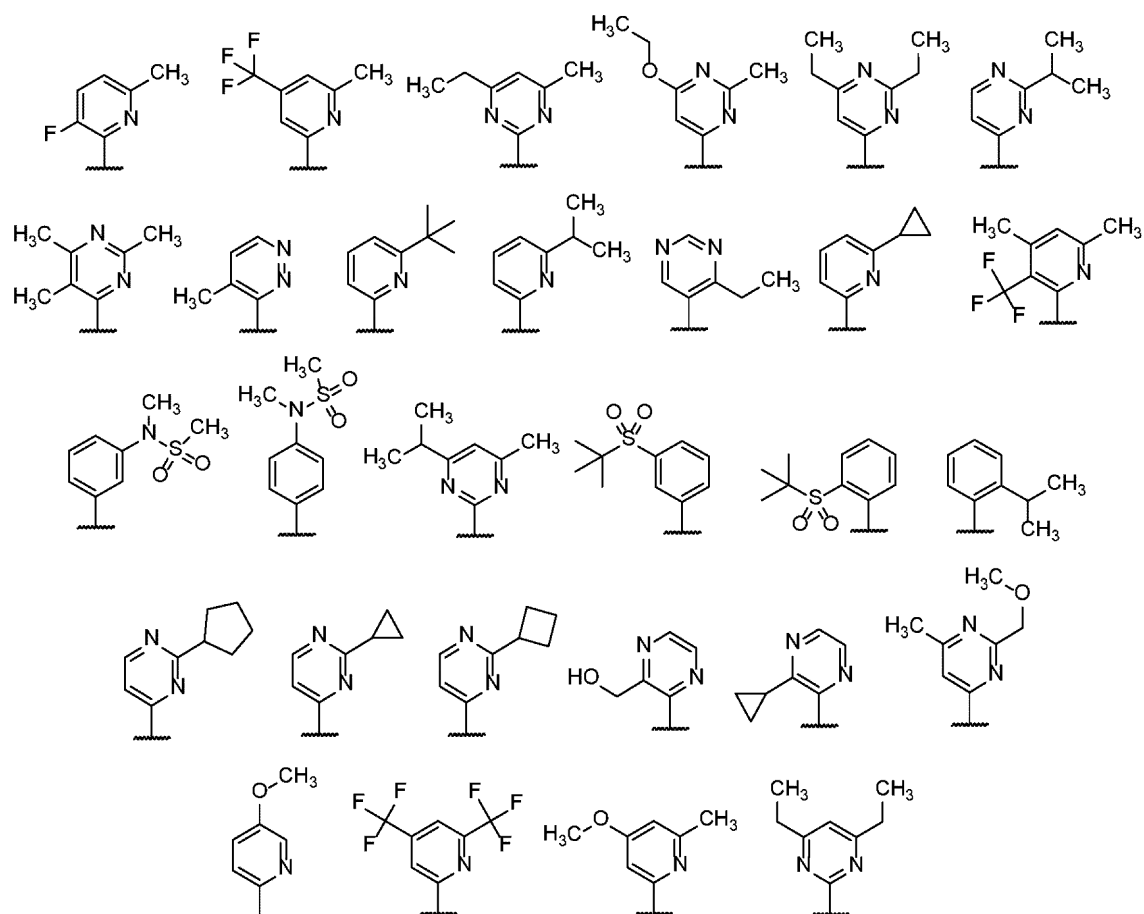
【 0 0 4 1】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が、以下:

【 0 0 4 2】

50

【化 1 6】



10

20

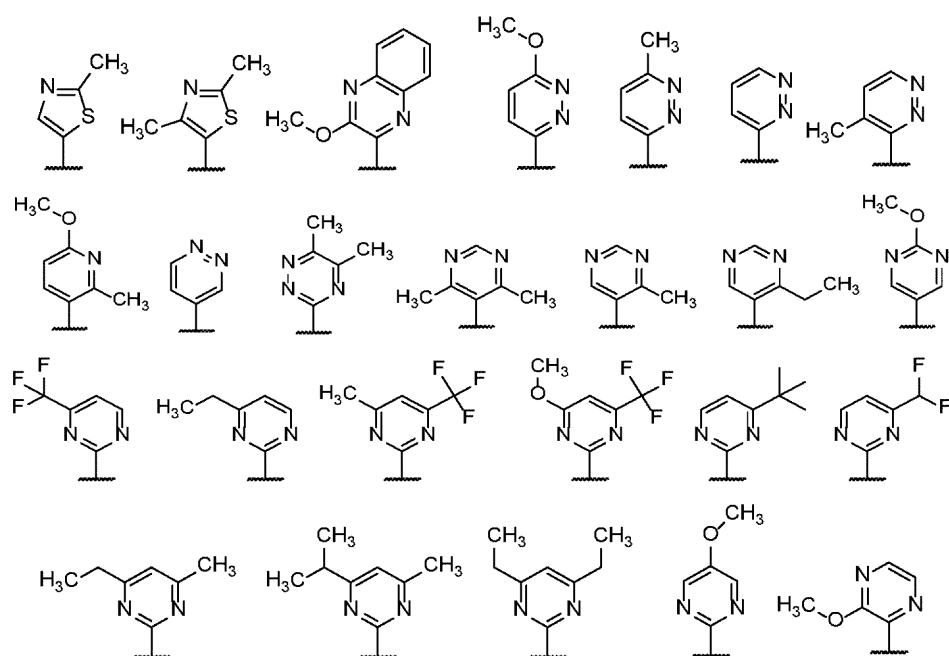
のうちの1つである、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【0043】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が、以下:

【0044】

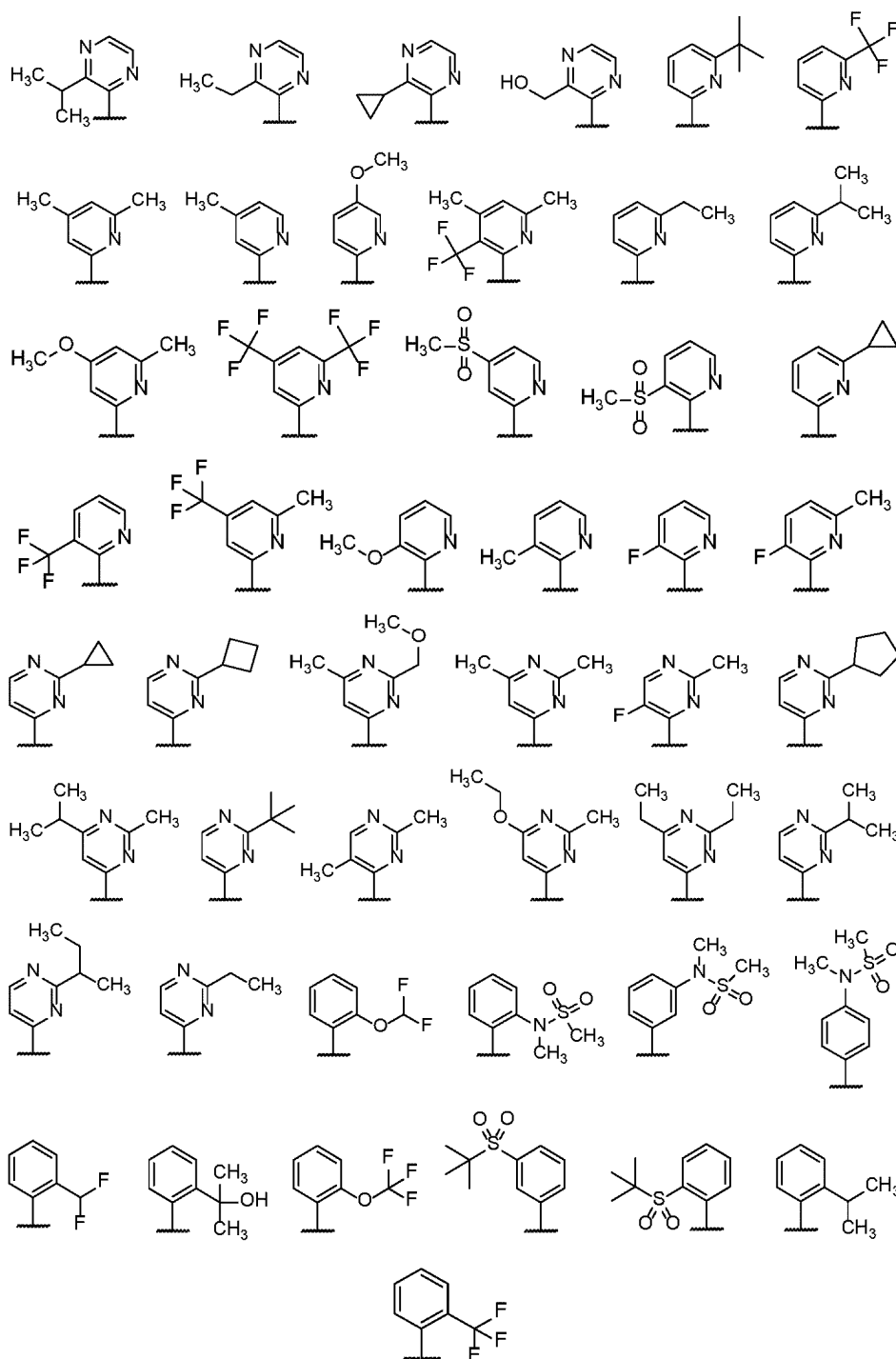
【化 1 7】



30

40

50



10

20

30

40

のうちの1つである、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【0045】

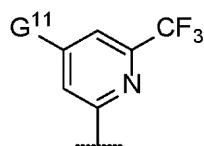
別の実施形態において、本発明は、 G^1 がフッ素原子を含む、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【0046】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が

【0047】

【化 1 8】



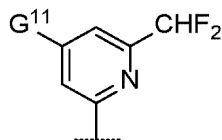
である、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【 0 0 4 8】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が

【 0 0 4 9】

【化 1 9】



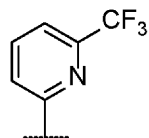
である、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【 0 0 5 0】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が

【 0 0 5 1】

【化 2 0】



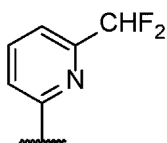
である、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【 0 0 5 2】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が

【 0 0 5 3】

【化 2 1】



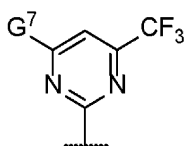
である、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【 0 0 5 4】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が

【 0 0 5 5】

【化 2 2】



である、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【 0 0 5 6】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が

【 0 0 5 7】

10

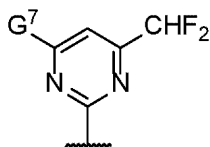
20

30

40

50

【化 2 3】



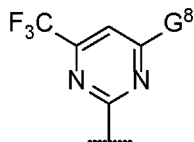
である、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【 0 0 5 8】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が

【 0 0 5 9】

【化 2 4】



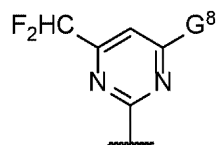
である、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【 0 0 6 0】

別の実施形態において、本発明は、 G^1 が

【 0 0 6 1】

【化 2 5】



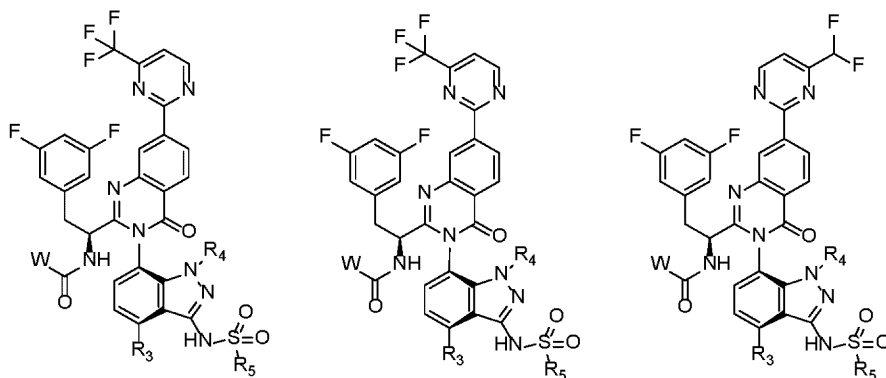
である、式I若しくは式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【 0 0 6 2】

別の実施形態において、本発明は、

【 0 0 6 3】

【化 2 6】



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、式Iの化合物、又はその塩を開示する。

【 0 0 6 4】

別の実施形態において、本発明は、

【 0 0 6 5】

10

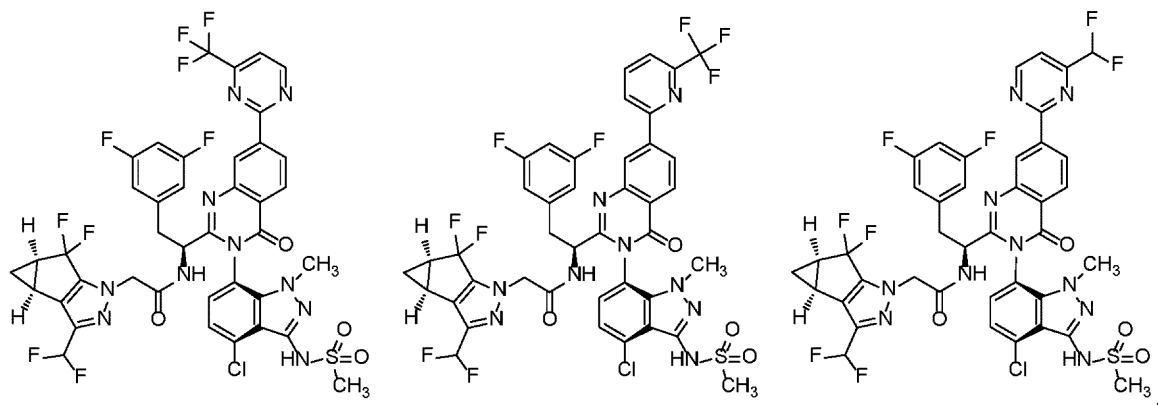
20

30

40

50

【化 2 7】



10

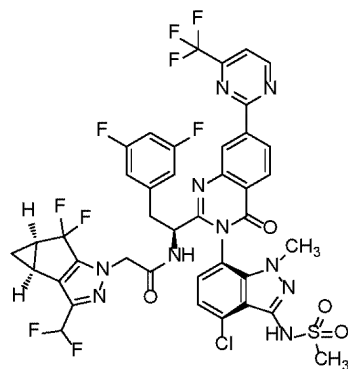
及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、化合物又は塩を開示する。

【 0 0 6 6】

別の実施形態において、本発明は、

【 0 0 6 7】

【化 2 8】



20

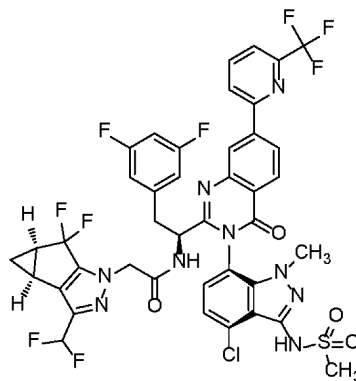
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、化合物又は塩を開示する。

【 0 0 6 8】

別の実施形態において、本発明は、

【 0 0 6 9】

【化 2 9】



40

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。

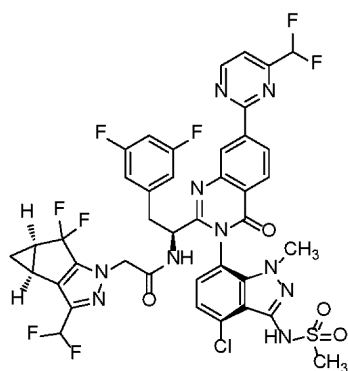
【 0 0 7 0】

別の実施形態において、本発明は、

【 0 0 7 1】

50

【化 3 0】



10

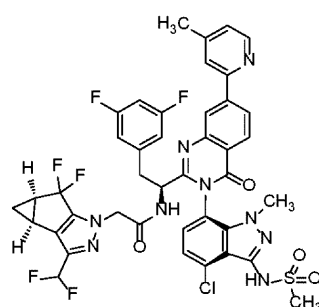
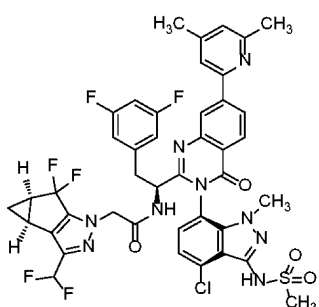
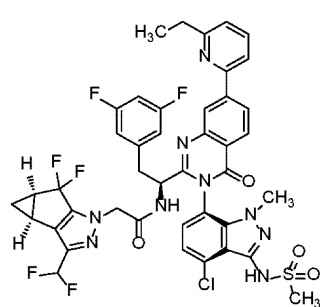
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、化合物又は塩を開示する。

【 0 0 7 2】

別の実施形態において、本発明は、

【 0 0 7 3】

【化 3 1】

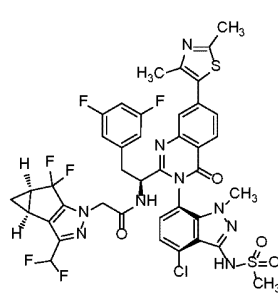
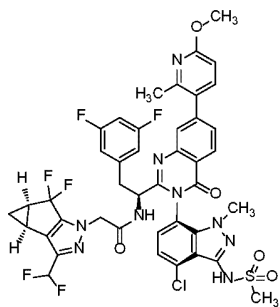
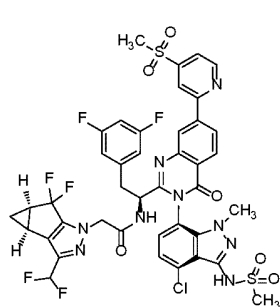


20

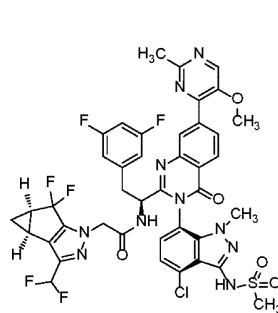
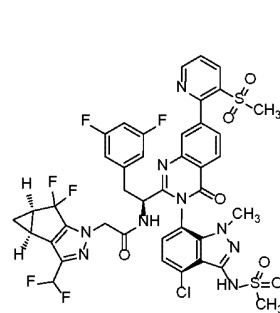
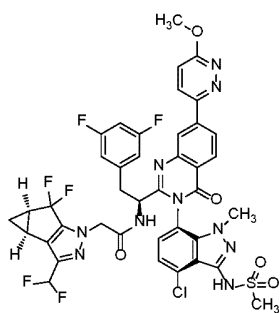
30

40

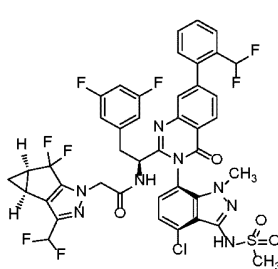
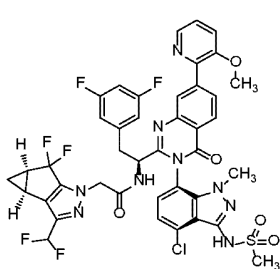
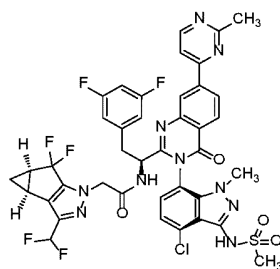
50



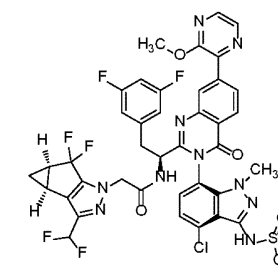
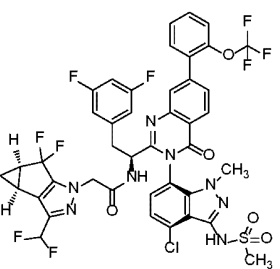
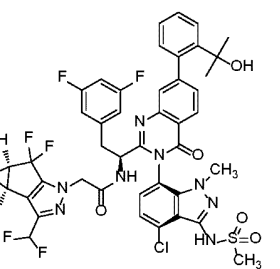
10



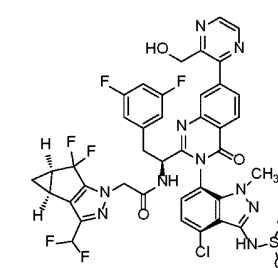
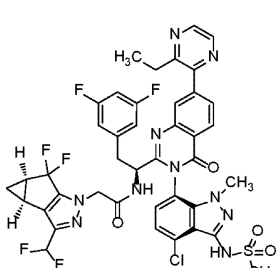
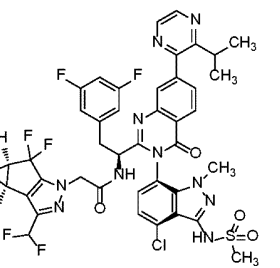
20



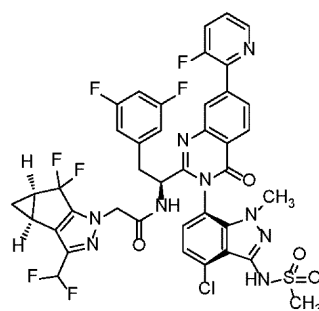
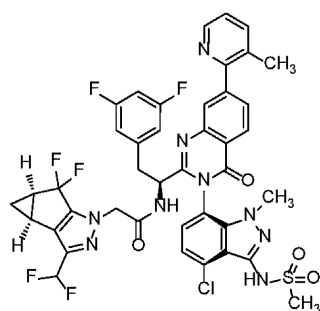
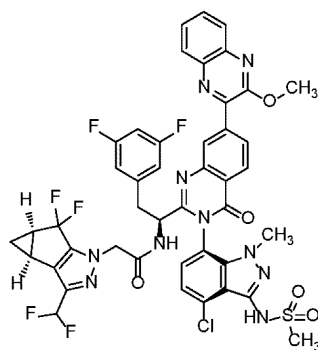
30



40



50



10

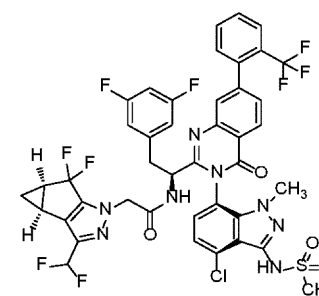
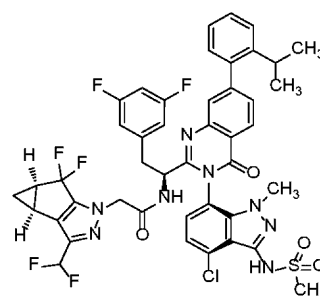
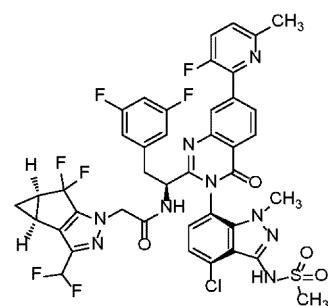
及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、化合物又は塩を開示する。

【0074】

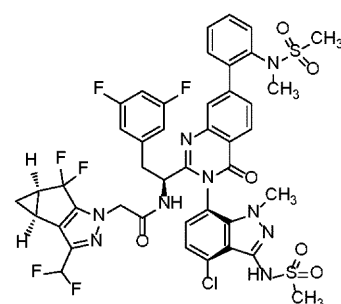
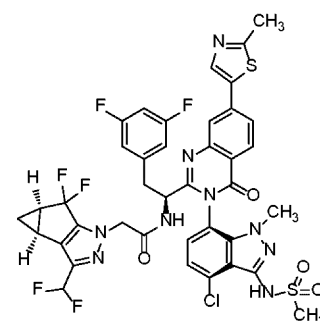
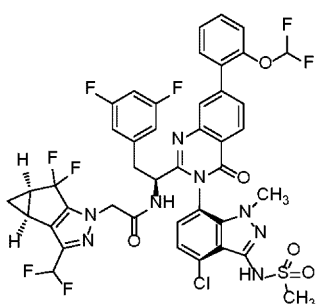
別の実施形態において、本発明は、

【0075】

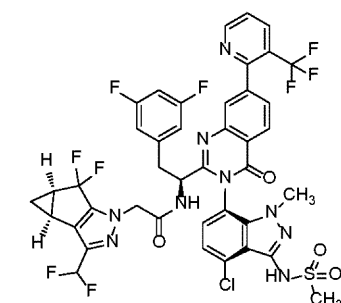
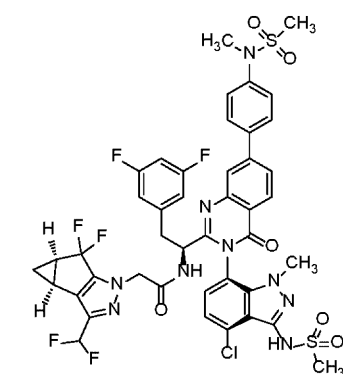
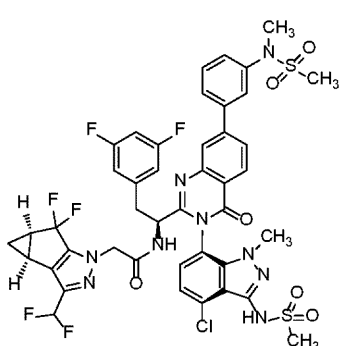
【化32】



20

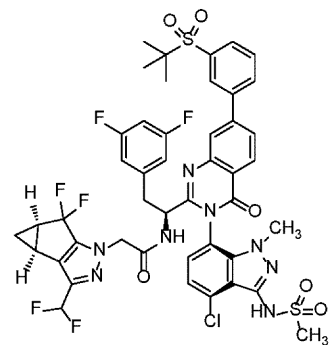
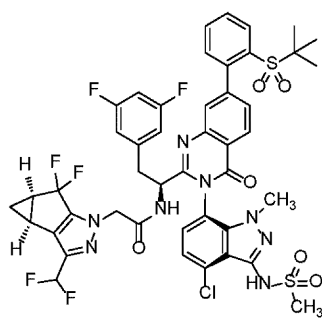
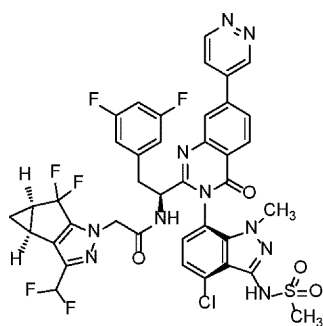


30

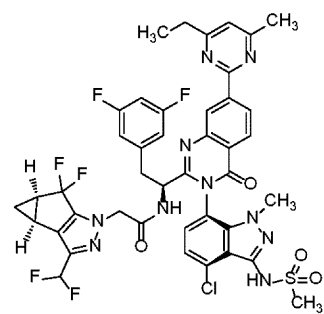
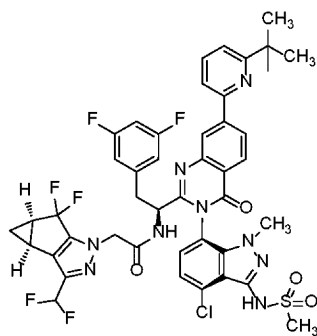
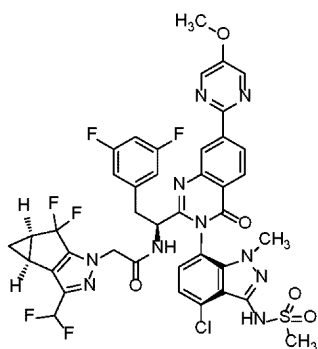


40

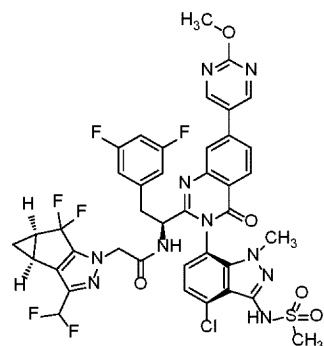
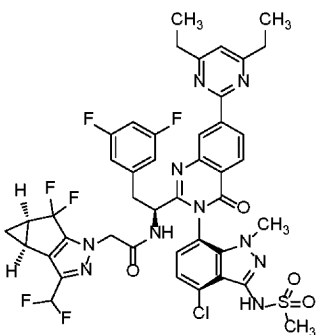
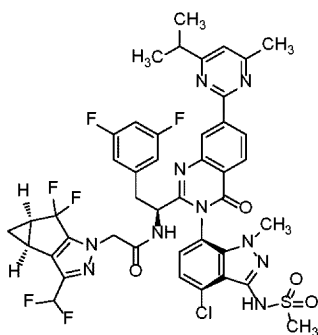
50



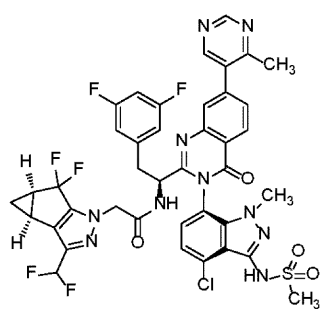
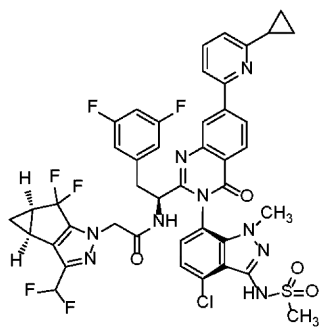
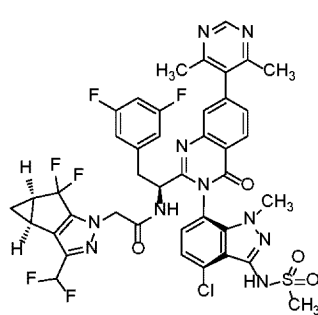
10



20



30



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。

40

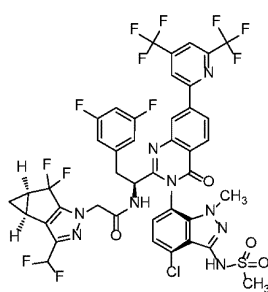
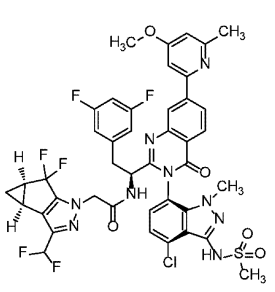
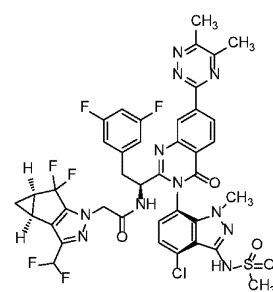
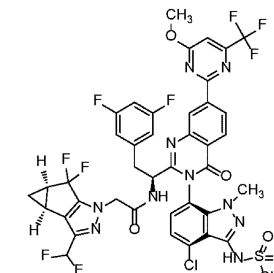
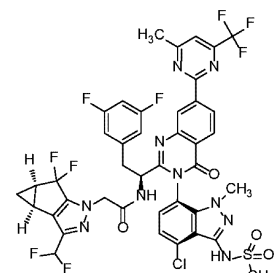
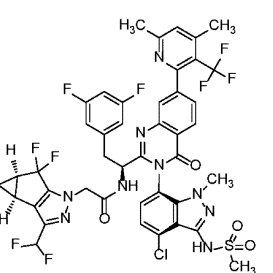
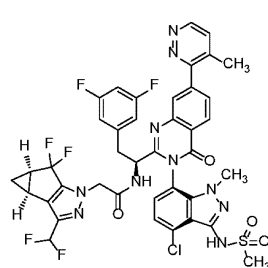
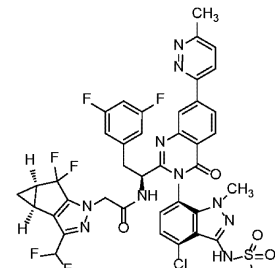
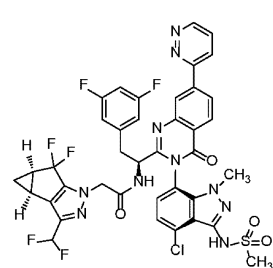
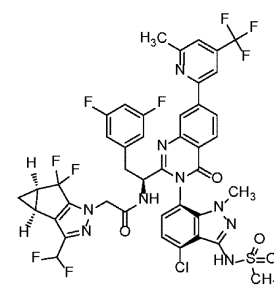
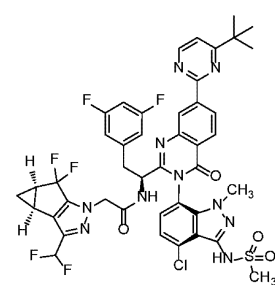
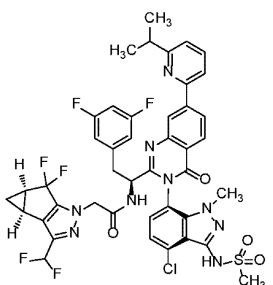
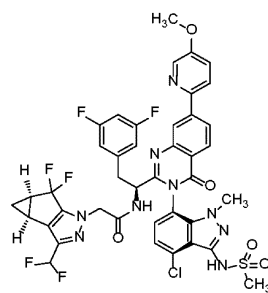
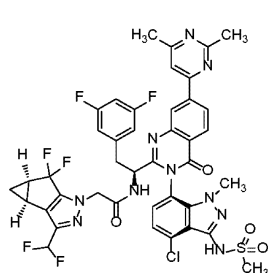
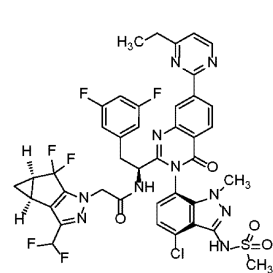
【0076】

別の実施形態において、本発明は、

【0077】

50

【化 3 3】



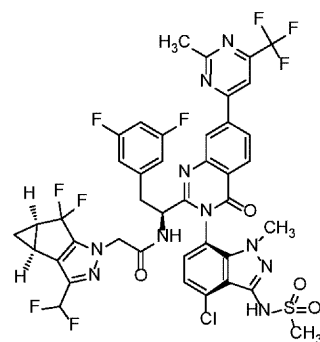
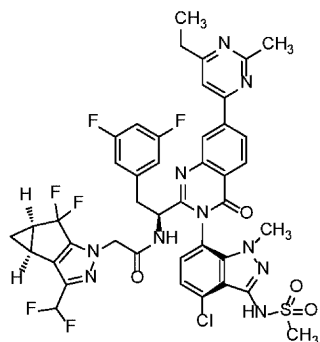
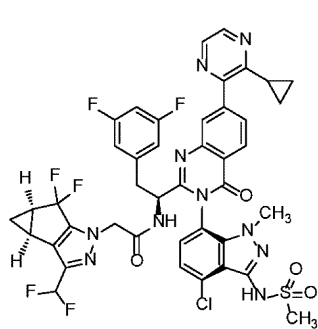
10

20

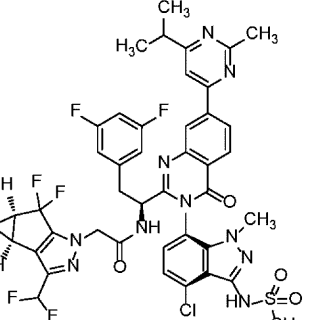
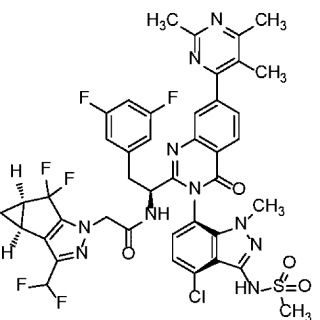
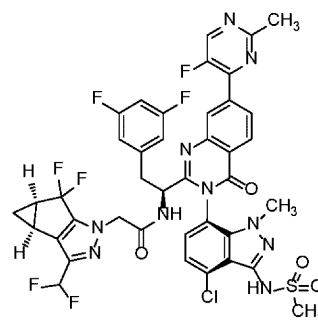
30

40

50



10



20

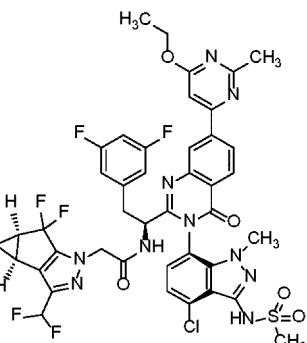
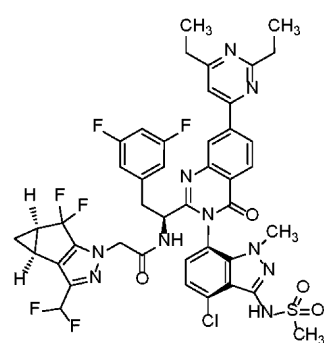
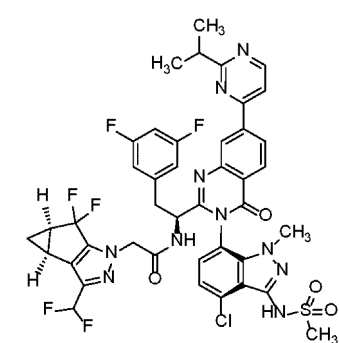
及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、化合物又は塩を開示する。

【0078】

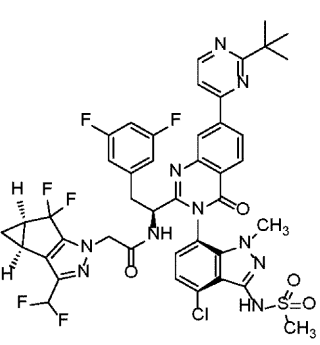
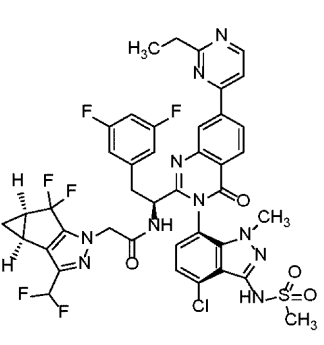
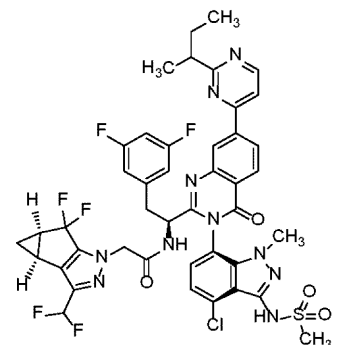
別の実施形態において、本発明は、

【0079】

【化34】

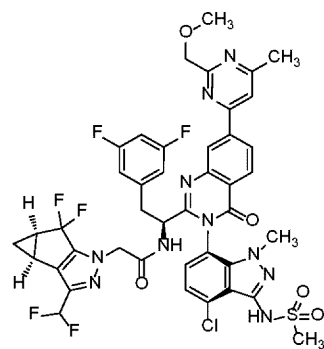
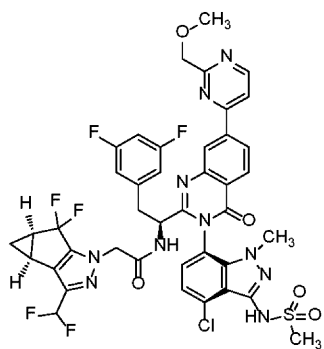
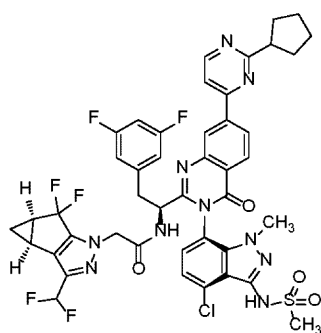


30

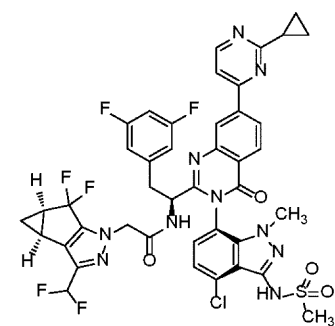
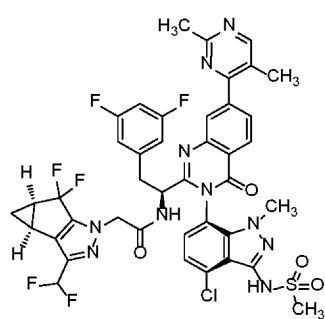
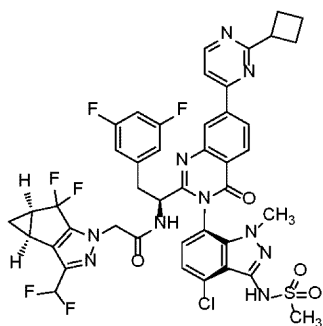


40

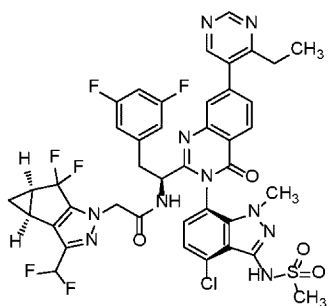
50



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。

30

【0080】

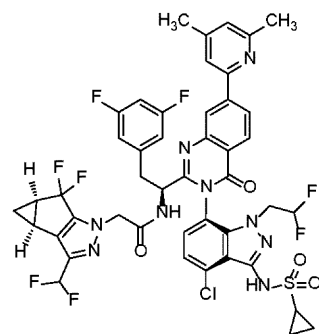
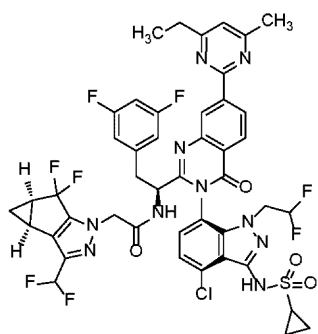
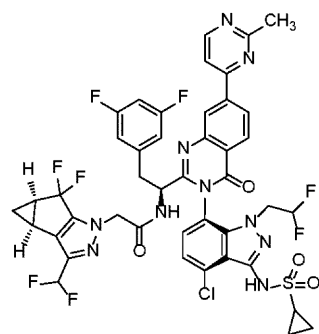
別の実施形態において、本発明は、

【0081】

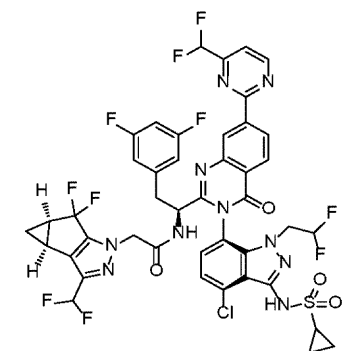
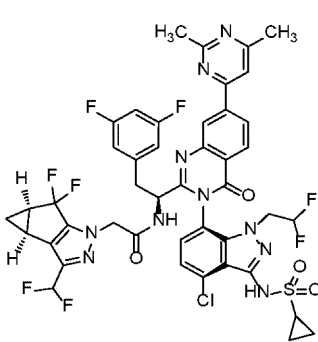
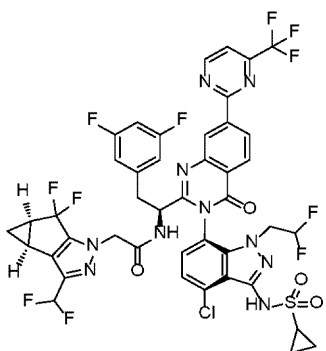
40

50

【化 3 5】



10

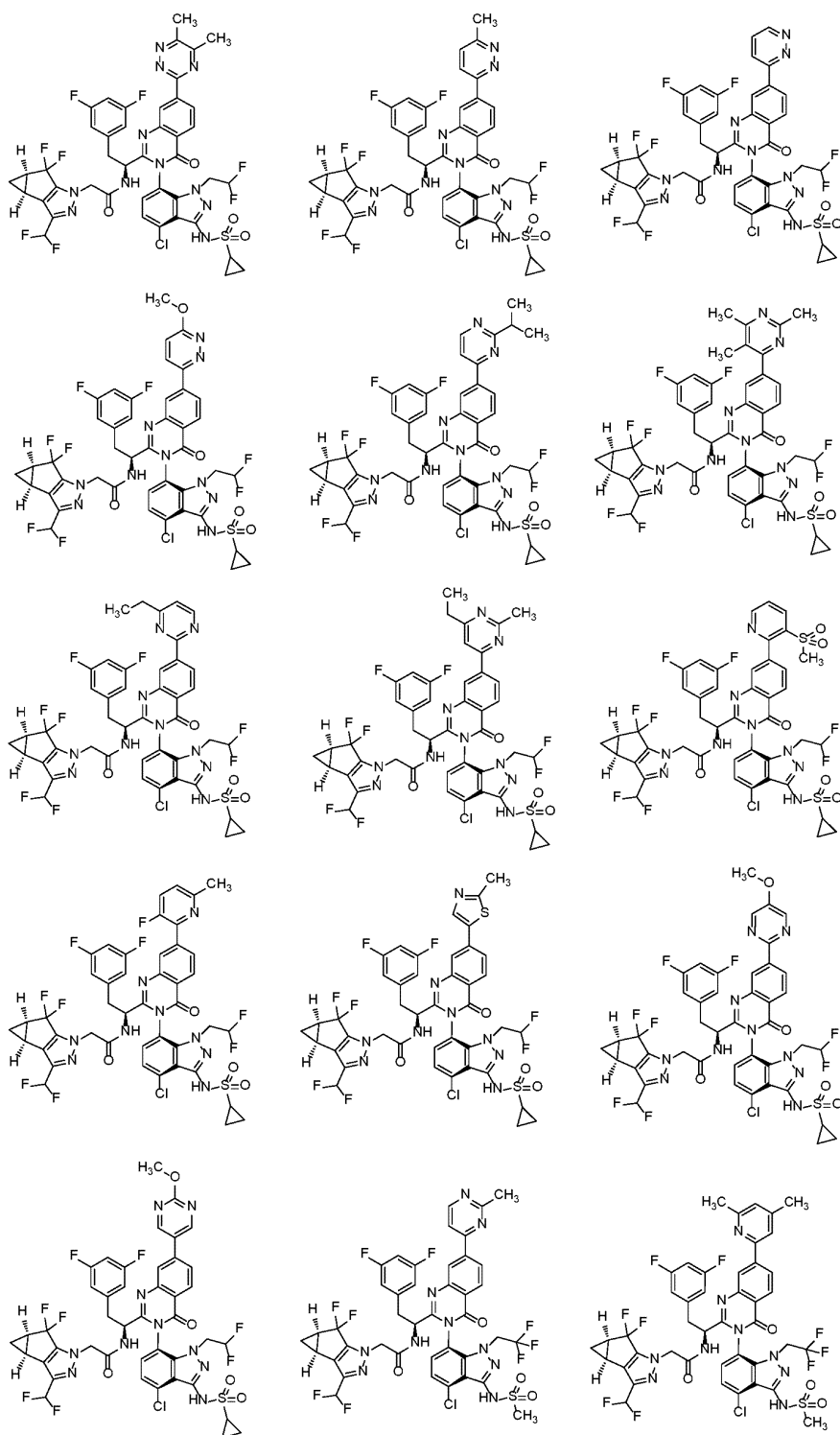


20

30

40

50



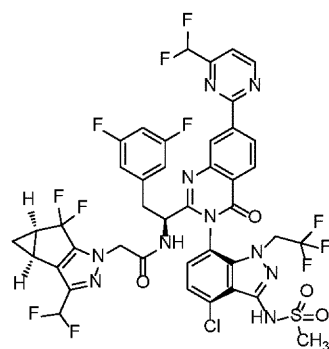
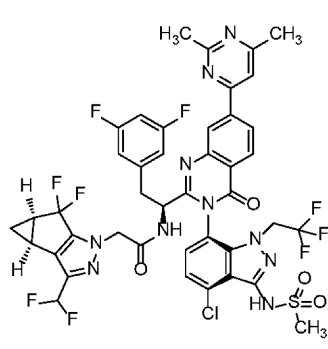
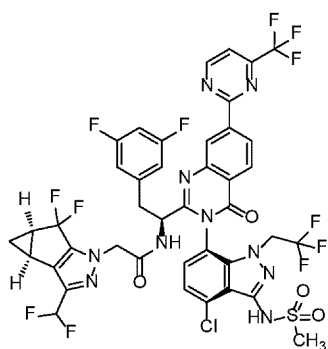
及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、化合物又は塩を開示する。

【0082】

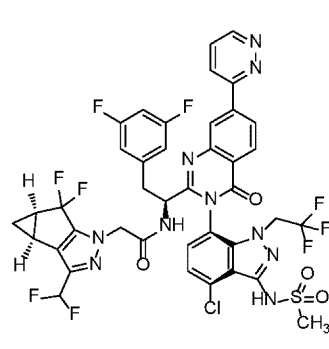
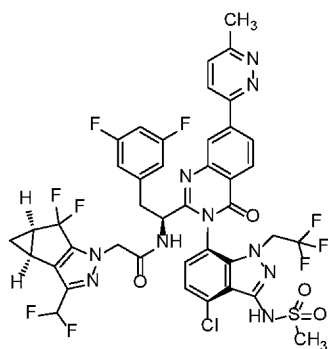
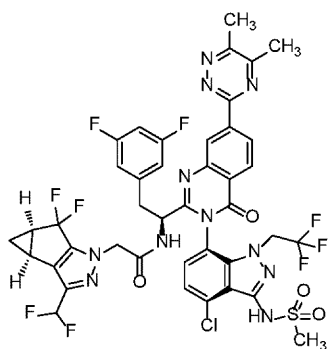
別の実施形態において、本発明は、

【0083】

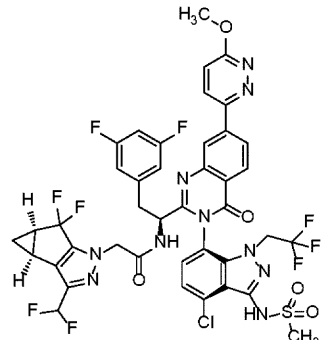
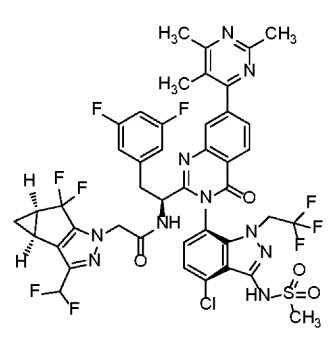
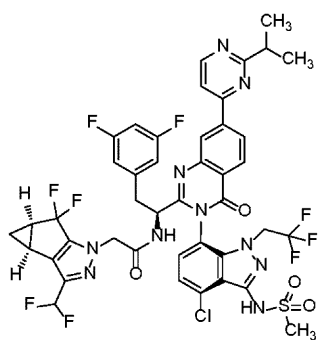
【化 3 6】



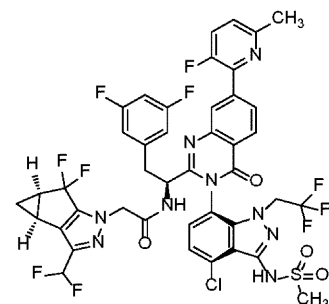
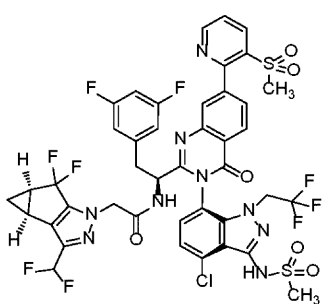
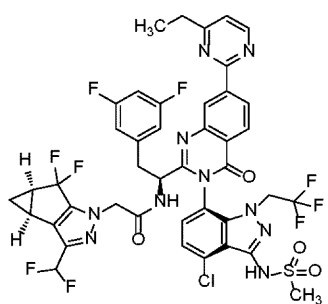
10



20

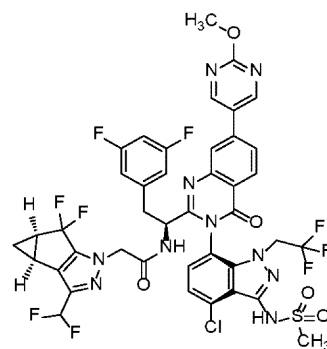
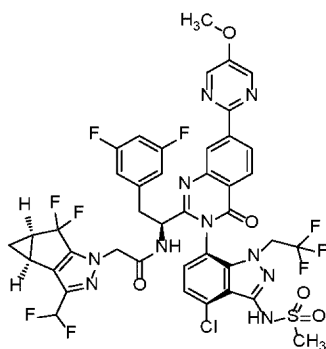
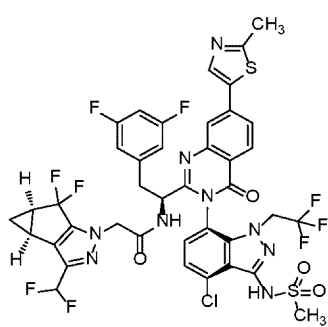


30

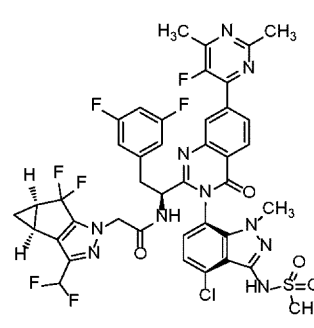
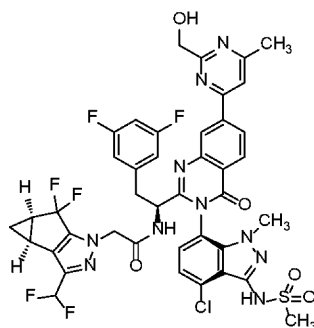
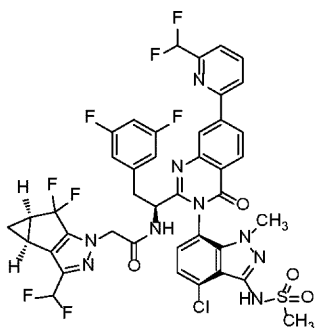


40

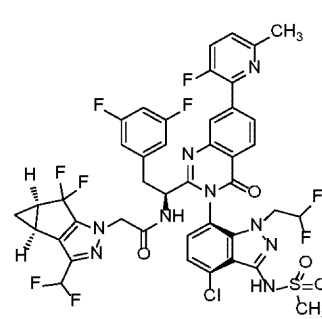
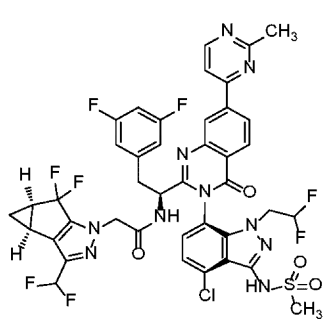
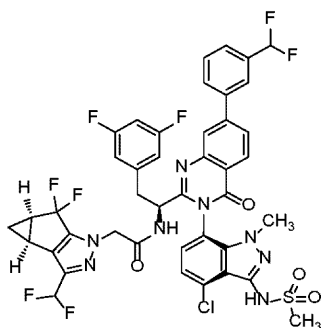
50



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。

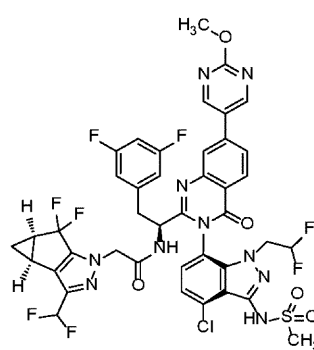
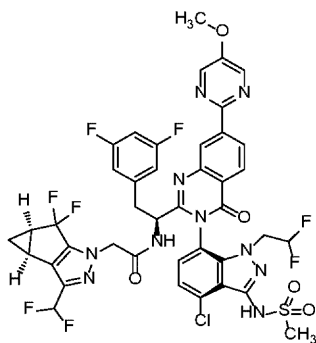
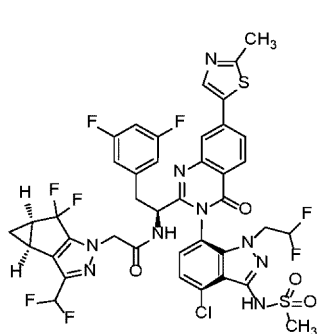
30

【0084】

別の実施形態において、本発明は、

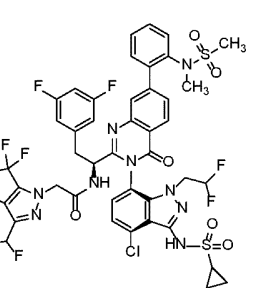
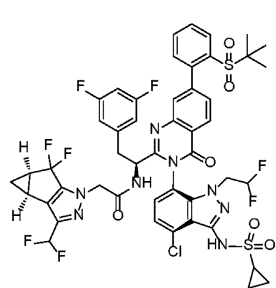
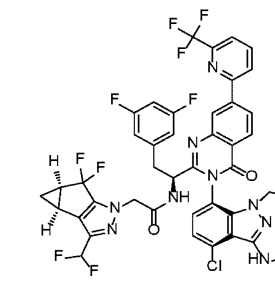
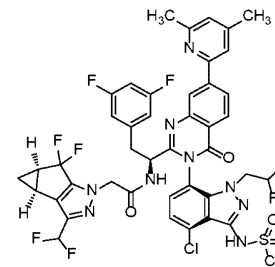
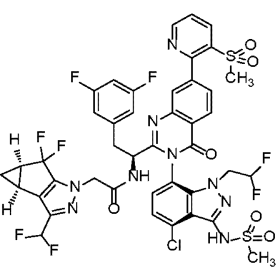
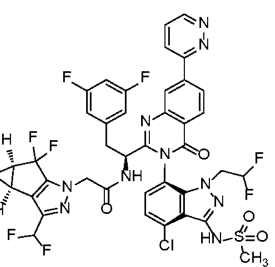
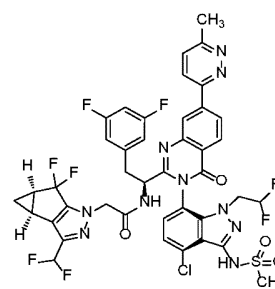
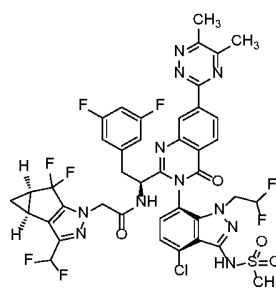
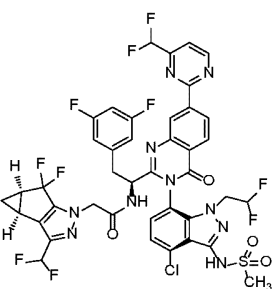
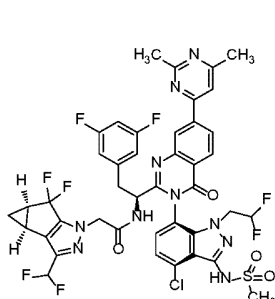
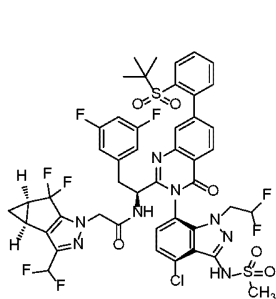
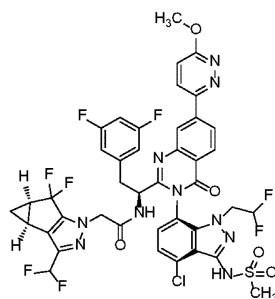
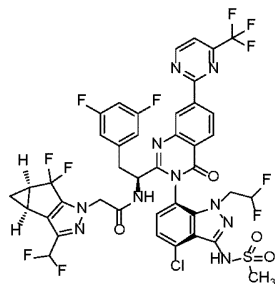
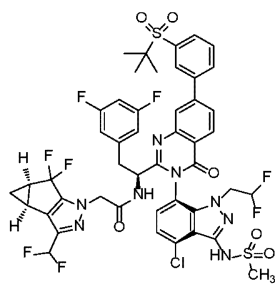
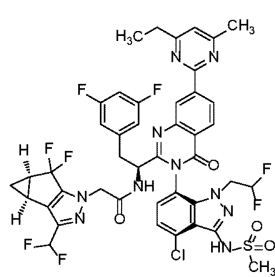
【0085】

【化37】



40

50



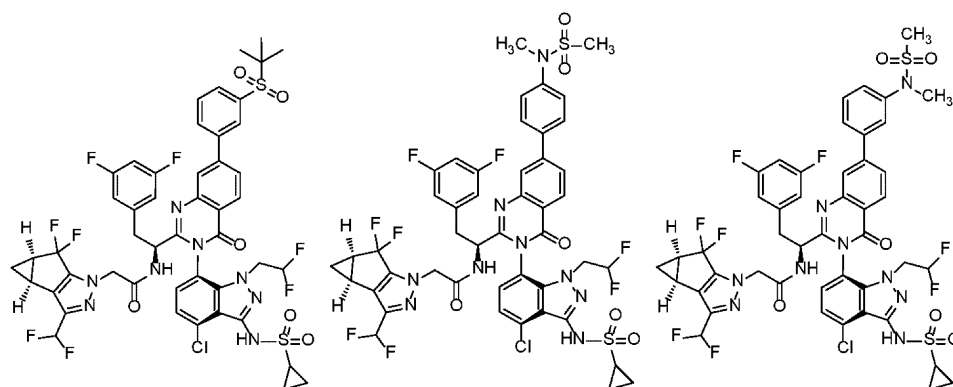
10

20

30

40

50



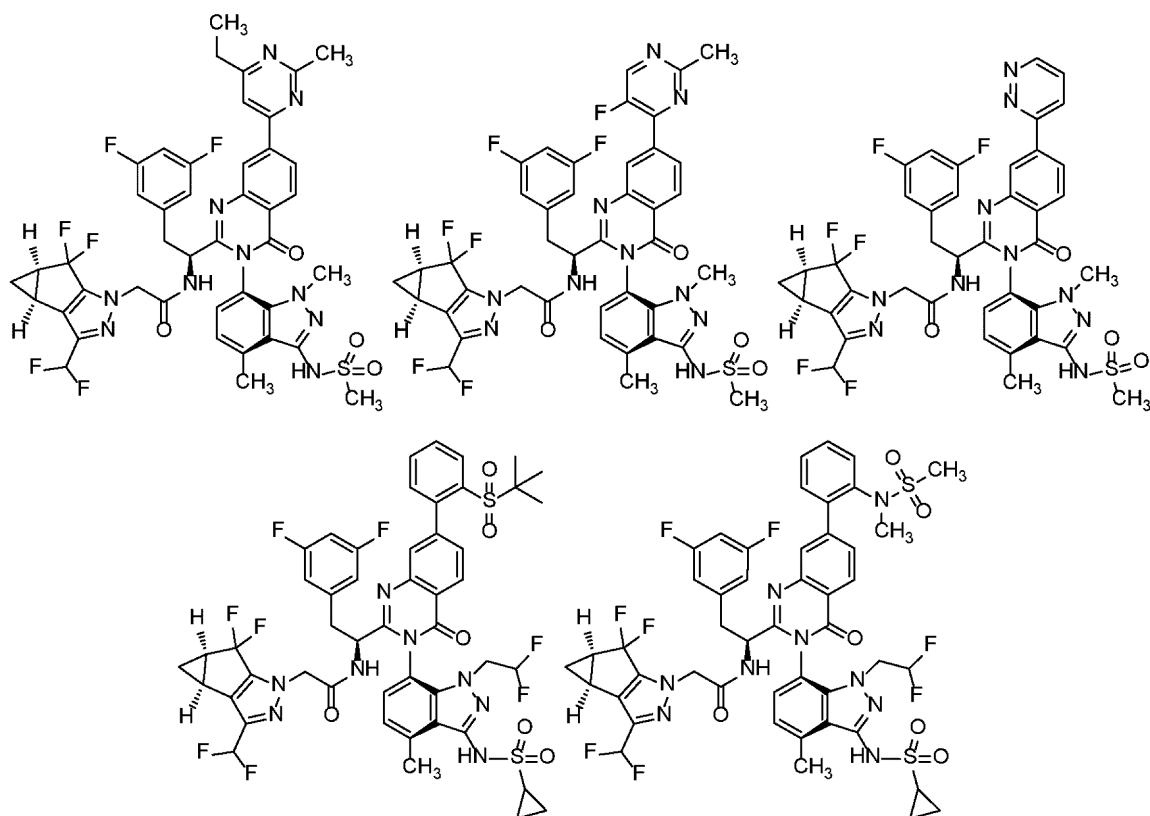
10

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。

別の実施形態において、本発明は、

【0086】

【化38】



20

30

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。

【0087】

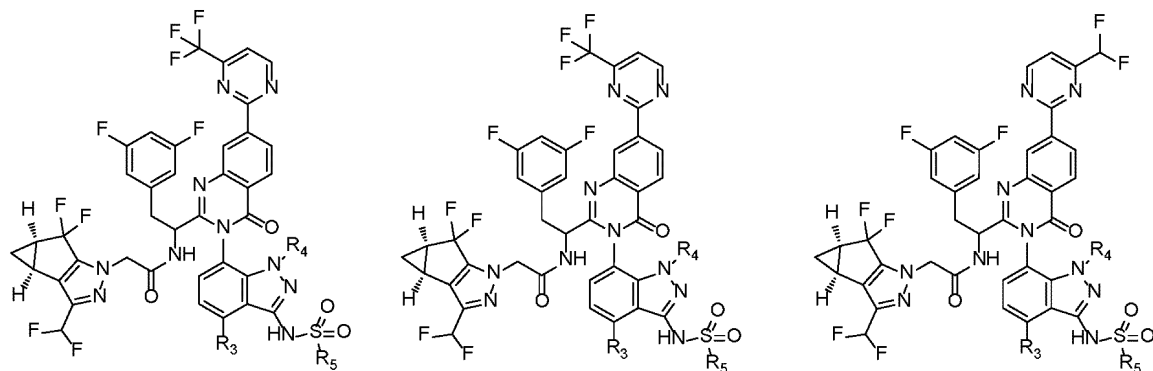
別の実施形態において、本発明は、

【0088】

40

50

【化 3 9】



10

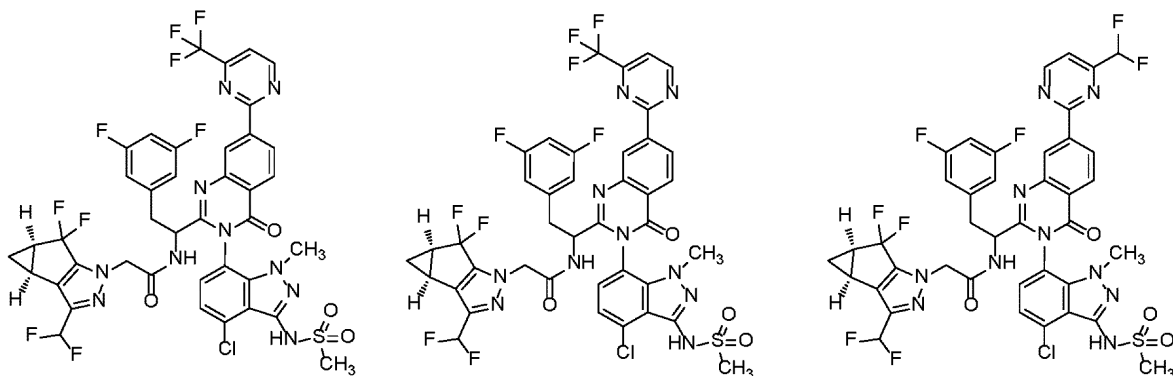
及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、式IIの化合物、又はその塩を開示する。

【0089】

別の実施形態において、本発明は、

【0090】

【化 4 0】



20

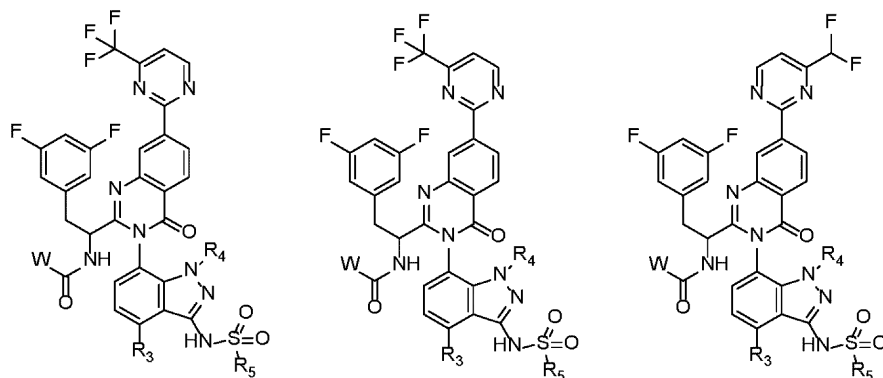
及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、化合物又は塩を開示する。

【0091】

別の実施形態において、本発明は、

【0092】

【化 4 1】



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、式IIの化合物、又はその塩を開示する。

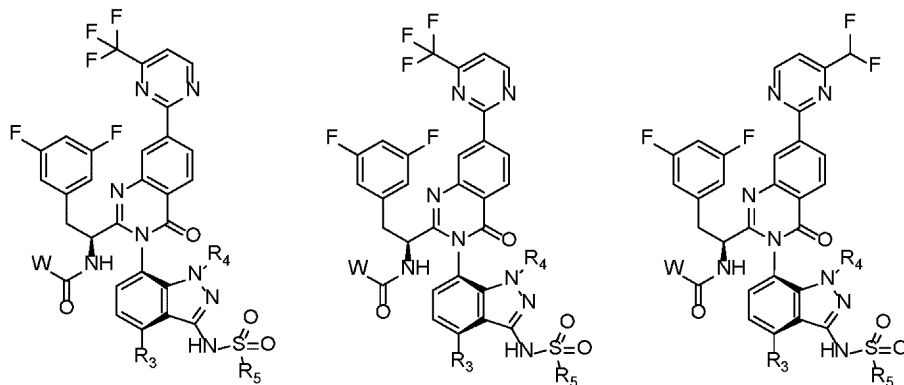
【0093】

別の実施形態において、本発明は、

【0094】

50

【化 4 2】



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、式Iの化合物、又はその塩を開示する。

【0095】

式I及び式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、シュウ酸塩及びコリン塩)は、式I及び式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及び式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及び式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。

【0096】

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、アトロプ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。本発明はアトロプ異性体及び回転異性体を含む。

【0097】

式I及び式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、本発明は異なる実施形態の組合せを含む。いくつかの例においては、アトロプ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プ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プ異性体1及びアトロプ異性体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、アトロプ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。

【0098】

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)及び筋肉内注射を含む注射に適した製剤が含まれる。

【0099】

本発明の化合物及び塩は、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。

【0100】

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塩並びに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塩並びに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。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若しくはII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。

【0101】

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つ以上の薬剤と組み合わせて使用することができる。

【0102】

別の態様において、本発明は、前記方法が、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、HIV感染の処置において使用するための式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。

【0103】

別の態様において、本発明は、前記方法が、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、リルピビル、Reyataz、テノホビル、アラフェナミド、EfDA、ドラビリン及びPrezistaからなる群から選択される少なくとも1つの他の薬剤の投与をさらに含む、HIV感染の処置において使用するための式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。

【0104】

別の態様において、本発明は、前記方法が、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少なくとも1つの他の薬剤の投与をさらに含む、HIV感染の処置において使用するための式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。

【実施例】

【0105】

一般的合成方法:

一般の手順D:

撈拌子を備え、アルゴン雰囲気下に置いたバイアルに、Pd(OAc)₂(0.1当量)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスファン(0.2当量)、リン酸三カリウム(3当量)、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-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-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(1当量、典型的には25~50mg)及び適切なハロゲン化アリール/ヘテロアリール(3当量)を添加した。バイアルをセブタムキャップで封止した。バイアルにTHF:水(4:1)を添加して、ボロン酸エステル中の反応体積0.05Mを得た。反応混合物をアルゴンで脱気し、次いで反応混合物を周囲温度又は45℃のいずれかで、16~48時間撈拌した。周囲温度に冷却したら、反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物をHPLC精製に供して、示されている生成物を得た。

【0106】

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。

【0107】

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。

【0108】

一般的LCMS分析方法:

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。流速=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F:

カラム:Acquity 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。流速=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。

【0109】

3-ブromo-6-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドの調製

【0110】

【化43】



10

20

30

40

50

無水THF(2.0L)中の1-ブロモ-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%)。

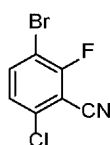
10

【0111】

3-ブロモ-6-クロロ-2-フルオロベンゾニトリルの調製

【0112】

【化44】



20

水(2.1L)中の3-ブロモ-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-ブロモ-6-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド、190.0g(91%)を得た。

【0113】

7-ブロモ-4-クロロ-1H-インダゾール-3-アミンの調製

【0114】

【化45】



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-ブロモ-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-ブロモ-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

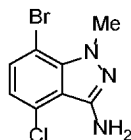
【0115】

7-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-アミンの調製

【0116】

50

【化 4 6】



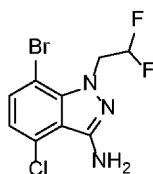
エタノール(1.08L)中の3-ブromo-6-クロロ-2-フルオロベンゾニトリル(360.0g、1.55 mol、1.0当量)の溶液に、メチルヒドラジン硫酸塩(1.11kg、7.73mol、5.0当量)を添加し、続いてトリエチルアミン(1.3L、9.3mol、6.0当量)を25～35℃で添加した。反応混合物を110℃に加熱し、その温度で15時間維持した。混合物を室温に冷却し、混合物に水(3.0L)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。固体を濾過により単離し、水で洗浄した。湿潤固体を真空下、50℃で12～15時間乾燥させた。物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 90:10→60:40)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

【0117】

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

【0118】

【化 4 7】



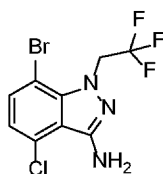
乾燥THF(1.92L)中の7-ブromo-4-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン(128.0g、0.52 mol、1.0当量)の攪拌溶液に、^tBuOK(76g、0.67mol、1.3当量)を0℃で少量ずつ添加した。反応混合物を0℃で10分攪拌し、次いで溶液に2,2-ジフルオロエチルトリフルオロ-メタンスルホネート(122.5g、0.57mol、1.1当量)を0℃でゆっくりと添加した。混合物を室温にゆっくりと加温し、次いで2時間攪拌した。混合物を氷冷水(3.0L)及びMTBE(2×1.5 L)で希釈した。有機層を分離し、水(2×1.2L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮した。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)。

【0119】

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

【0120】

【化 4 8】



乾燥DMF(700mL)中の7-ブromo-4-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン(70g、284 mmol、1.0当量)の攪拌溶液に、Cs₂CO₃(184g、568 mmol、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分撹拌した。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分撹拌し、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℃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。

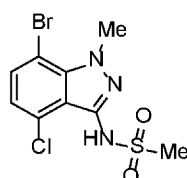
【0121】

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

10

【0122】

【化49】



CH₂Cl₂(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分撹拌し、次いで0℃に冷却し、メタンスルホニルクロリド(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時間撹拌し、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時間撹拌し、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, CDCl₃) 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 (M+H)⁺ = 337.80.

20

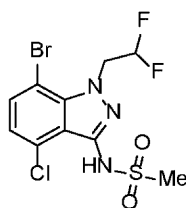
30

【0123】

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

【0124】

【化50】



40

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)の撹拌溶液に、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分撹拌し、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、

50

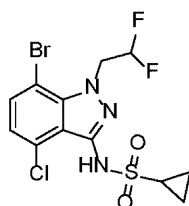
3.0当量)をゆっくりと添加した。反応混合物を室温に加温し、次いで2時間撹拌した。反応の完了後(TLCによりモニターした)、混合物をDCM(2×2.5L)及び水(2.0L)で希釈した。有機層を分離し、水(2×1.5L)、ブライン(1.5L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をエタノール(320mL)に溶解し、溶液にNaOH水溶液(20% w/w、320mL)を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応の完了後(TLCによりモニターした)、混合物を水(1.0L)で希釈し、HCl水溶液(1.0M)を使用してpH2~3に酸性化した。得られた固体を濾過により収集した。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(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).

【0125】

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の調製

【0126】

【化51】



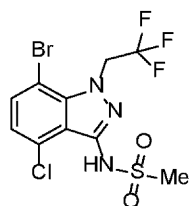
乾燥ピリジン(100mL)中の7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-アミン(10g、0.032mol、1.0当量)の撹拌溶液に、シクロプロピルスルホニルクロリド(18.1g、0.128mol、4.0当量)を添加した。反応混合物を室温で48時間撹拌した。混合物を水(400mL)で希釈し、MTBE(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3×300mL)、ブライン(300mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗物質をヘキサン(15V)で摩砕して、N-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチ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

【0127】

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の調製

【0128】

【化52】



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)の撹拌溶液に、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分撹拌した後、溶液を0℃に冷却した。溶液にメタンスルホニルクロリド(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時間撹拌した。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

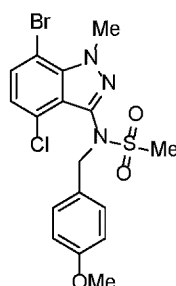
された後、混合物をDCM(200mL)及び水(200mL)で希釈した。有機層を単離し、水(500mL)、ブライン(300mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物をエタノール(600mL)に溶解し、溶液にNaOH水溶液(20%w/w、600mL)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応の完了後(モノ脱メシル化、TLCによりモニターした)、溶液を水(300mL)で希釈し、HCl水溶液(1.0M)を使用してpH2~3に酸性化した。得られた固体を濾過により単離し、次いで水で洗浄した。固体を真空下、50~55°Cで乾燥させた。固体物質を、ヘキサン:EtOAc(95:5、15V)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を薄黄色固体、55.1g(75%)として得た。

【0129】

N-(7-ブロモ-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

【0130】

【化53】



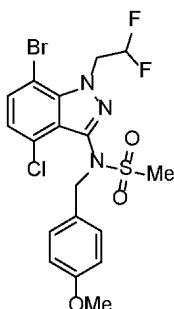
DMF(980mL)中のN-(7-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(49g、0.144mol、1.0当量)の混合物に、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(23.54mL、0.17mol、1.2当量)を添加した。混合物に炭酸セシウム(61.3g、0.18mol、1.3当量)を添加した。混合物を80°Cに加熱し、その温度で2時間維持した。反応の完了後(TLCによりモニターした)、混合物を水(2.0L)に注ぎ入れた。混合物をEtOAc(2×1.5L)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1.0L)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、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-ブロモ-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, CDCl_3) 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)。

【0131】

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の調製

【0132】

【化54】



DMF(460mL、10V)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

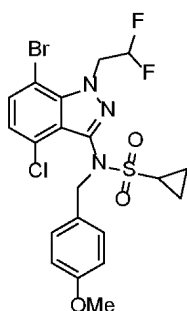
ゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(45.7g、0.117mol、1.0当量)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(22.1g、0.141mol、1.2当量)の攪拌溶液に、炭酸セシウム(49.8g、0.152mol、1.3当量)を添加した。反応混合物を80℃に加熱し、同じ温度で2時間攪拌した。反応の完了後(TLCによりモニターした)、混合物を室温に冷却し、次いで水(2.0L)に注ぎ入れた。混合物をEtOAc(2×1.5L)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1.0L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗物質をシリカゲルカラム精製(ヘキサン:EtOAc 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。

【0133】

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

【0134】

【化55】



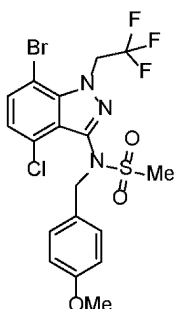
DMF(150mL)中のN-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロ-プロパンスルホンアミド(15g、0.036mol、1.0当量)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(6.79g、0.043mol、1.2当量)の攪拌した混合物に、炭酸セシウム(15.32g、0.047mol、1.3当量)を添加した。反応混合物を80℃に加熱し、その温度で2時間攪拌した。反応の完了後(TLCによりモニターした)、混合物を水(300mL)に注ぎ入れ、生成物をMTBE(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(300mL)で洗浄し、Na₂SO₄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。

【0135】

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

【0136】

【化56】



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

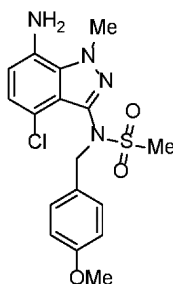
で10分攪拌し、次いで混合物に1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(2.77g、17.724 mmol、1.2当量)をゆっくりと添加した。反応混合物を80℃に加熱し、その温度で2時間維持した。反応の完了後(TLCによりモニターした)、混合物を室温に冷却し、次いで氷冷水(60mL)及び酢酸エチル(60mL)で希釈した。有機層を単離し、水(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗物質を、ヘキサン:EtOAc(97:3、15V)を使用して摩砕して、N-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-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。

【0137】

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

【0138】

【化57】



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.

【0139】

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

【0140】

10

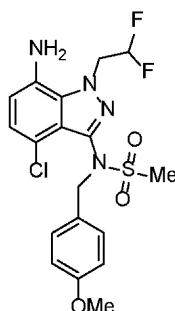
20

30

40

50

【化58】



10

NMP(745mL)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)-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。

20

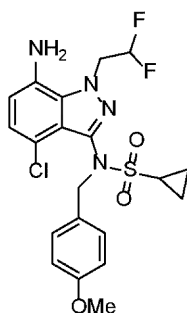
【0141】

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

【0142】

【化59】

30



NMP(512mL)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)-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

40

50

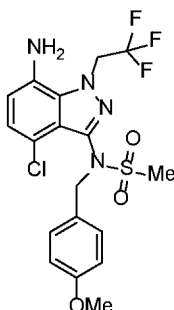
→80:20)に供して、表題化合物、N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミドをオフホワイトの固体、14.2g(50%)として得た。

【0143】

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

【0144】

【化60】



10

NMP(45mL)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)-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。

20

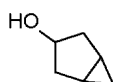
30

【0145】

ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オールの調製

【0146】

【化61】



40

【0147】

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

50

液体、180gとして得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

【0148】

ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンの調製

【0149】

【化62】



10

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、 N_2 雰囲気下で、デス-マーチンペルヨージナン(954g、225mmol)を 0°C で少量ずつ添加した。混合物を 27°C に加熱し、次いで16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO_2 、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、 $8 \times 1\text{L}$)で洗浄した。合わせた水性相をDCM($5 \times 1\text{L}$)で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下(浴温度: 20°C)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°C 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, CDCl_3) 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.

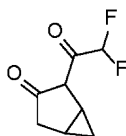
20

【0150】

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

【0151】

【化63】



30

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 N_2 雰囲気下、 -78°C で添加した。溶液を -78°C 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°C の温度を維持した。反応混合物を 27°C に加熱し、次いで1時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO_2 、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($3 \times 1000\text{mL}$)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1000mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 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, CDCl_3) 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).

40

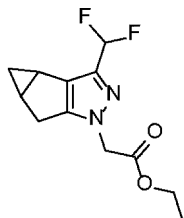
【0152】

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

【0153】

50

【化 6 4】



【 0 1 5 4】

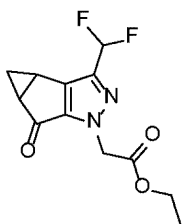
エタノール(2L)中の2-(2,2-ジフルオロアセチル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン(180 g、910mmol)の攪拌溶液に、エチル2-ヒドラジニルアセテート塩酸塩(422g、2729mmol)、続いて硫酸(20mL、375mmol)をN₂雰囲気下、27℃で添加した。混合物を30分攪拌し、次いで100℃に加熱し、16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、20%アセトン/ヘキサン、R_f=0.3、UV活性)によりモニターした。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をEtOAc(2000mL)に溶解し、水(2×1L)、ブライン(1.0L)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、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 5 5】

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

【 0 1 5 6】

【化 6 5】



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℃に加熱し、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。

【 0 1 5 7】

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

【 0 1 5 8】

10

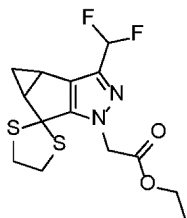
20

30

40

50

【化 6 6】



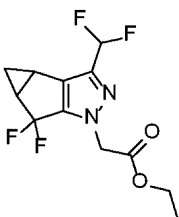
DCM(1500mL)中のエチル2-(3-(ジフルオロメチル)-5-オキソ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセテート(75g、269 mmol)の攪拌溶液に、エタン-1,2-ジチオール(43.0mL、511mmol)を窒素雰囲気下、27 °Cで添加し、続いて三フッ化ホウ素酢酸(72.6mL、511mmol)を添加した。溶液を16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、20%アセトン/Pet、R_f=0.35、UV活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を0°Cに冷却し、飽和NaHCO₃水溶液(500mL)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.

【0159】

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

【0160】

【化 6 7】



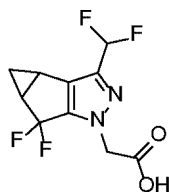
DCM(20mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(26.3g、92 mmol)の攪拌溶液に、HF-ピリジン(2.460g、24.83mmol)をN₂雰囲気下、-70°Cで添加した。溶液は30分であった。溶液に、DCM(20mL)中のエチル2-(3-(ジフルオロメチル)-4,4a-ジヒドロスピロ[シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-5,2'-1,3]ジチオラン]-1(3bH)-イル)アセテート(10g、25mmol)の溶液を添加した。反応混合物を-40 °Cに加熱し、次いでその温度で1時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、30%EtOAc/Pet、R_f=0.3、UV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.

【0161】

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

【0162】

【化68】



10

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℃に加温し、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。

20

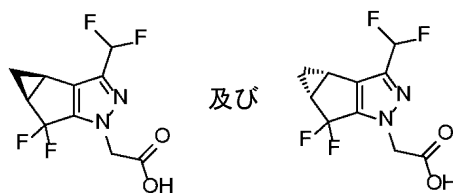
【0163】

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

【0164】

【化69】

30



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℃;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。

40

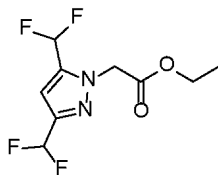
50

【0165】

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

【0166】

【化70】



10

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℃で添加した。反応混合物を100℃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 - 6.52 (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%.

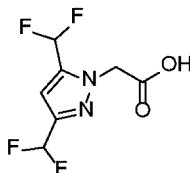
20

【0167】

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

【0168】

【化71】



30

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℃に加熱し、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%.

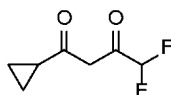
40

【0169】

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

【0170】

【化72】



50

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).

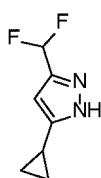
10

【0171】

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

【0172】

【化73】



20

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%.

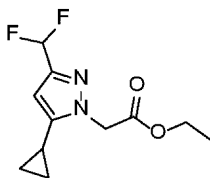
30

【0173】

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

【0174】

【化74】



40

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

50

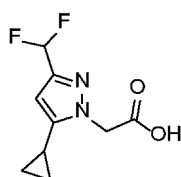
異性体の混合物、25gとして得た。物質を、以下の条件を使用するHPLCによりさらに精製した:カラム=KROMOSIL PHENYL、25×150mm、10μm;移動相A:水中10mM炭酸水素アンモニウム;移動相B:アセトニトリル;流速=25mL/分;温度=周囲温度;勾配(分/%B)=0/10、2/10、10/30、15/30、15.2/100、18/100、18.2/10。所望の生成物を含む画分をプールし、次いで減圧下で濃縮して、水性混合物を得た。この混合物を酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル2-(5-シクロプロピル-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), 0.70 - 0.56 (m, 2H). LCMS: M+H = 245.31, 純度 = 98.89%.

【0175】

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

【0176】

【化75】



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、次いで真空下で乾燥させて、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%.

【0177】

tert-ブチル(S)-(1-(7-ブロモ-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

【0178】

10

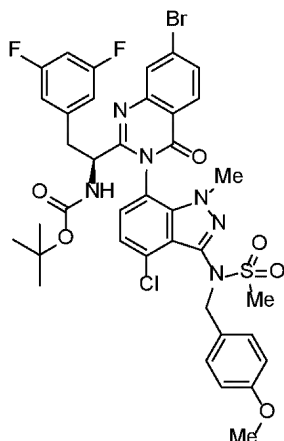
20

30

40

50

【化 7 6】



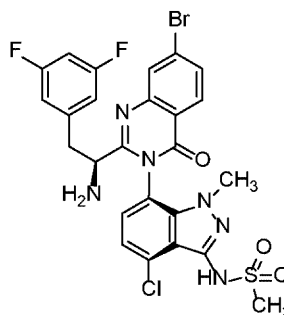
ピリジン(50mL)中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(3.82g、12.66mmol)、2-アミノ-4-ブromo安息香酸(3.01g、13.93mmol)及びN-(7-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(5g、12.66mmol)の溶液に、亜リン酸ジフェニル(9.80mL、50.6mmol)を添加した。得られた混合物を予熱した油浴(70℃)に入れ、70℃で16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。混合物を次いでEtOAc(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-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(アトロプ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]。

【0179】

(S)-N-((6P)-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

【0180】

【化 7 7】



ジクロロメタン(DCM)(50mL)中のtert-ブチル(S)-((1-(7-ブromo-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プ異性体(およそ30:70

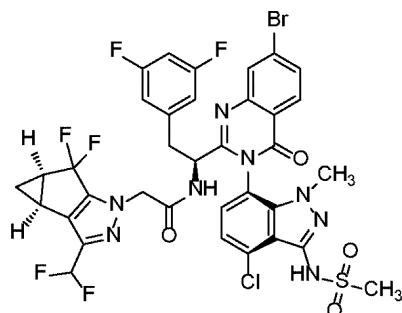
の比)の存在と一致する所望の生成物塊を含有する2つのピークを示す。混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物をEtOAc(300mL)とNaOH水溶液(1M、30mL)との間で分配した。水性相をテストし、 $\text{pH} \geq 8.0$ と決定した。有機相を単離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物をC18クロマトグラフィー(275g RediSep Goldカラム、移動相A:5:95 アセトニトリル:0.1%TFAを含有する水;移動相B:95:5 アセトニトリル:0.1%TFAを含有する水;10~60%Bの勾配、30分かけて)によりおよそ3等分に精製した。主アトロプ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 $\text{pH} 8$ 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、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮して、所望の主アトロプ異性体(S)-N-((6P)-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, $\text{DMSO}-d_6$) 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: $m/z = 637.05$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0181】

N-((S)-1-((3P)-7-ブromo-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

【0182】

【化78】



テトラヒドロフラン(THF)(30mL)中の(S)-N-((6P)-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-((3P)-7-ブromo-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

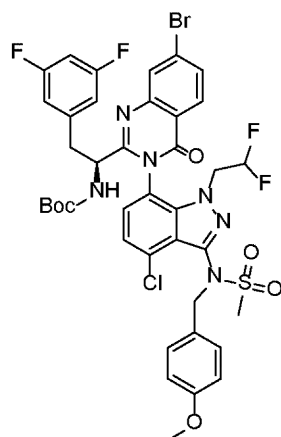
H), 3.18 (dd, $J=13.73, 6.10$ Hz, 1 H), 2.86 (dd, $J=13.58, 7.48$ Hz, 1 H), 2.52 - 2.61 (m, 1 H), 2.41 - 2.50 (m, 1 H), 1.42 - 1.50 (m, 1 H), 1.09 - 1.16 (m, 1 H). LCMS: $m/z = 883.05$ $[M+H]^+$.

【0183】

tert-ブチル(S)-(1-(7-ブロモ-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

【0184】

【化79】



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(SiO_2 、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-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%。

【0185】

(S)-N-((6P)-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

【0186】

10

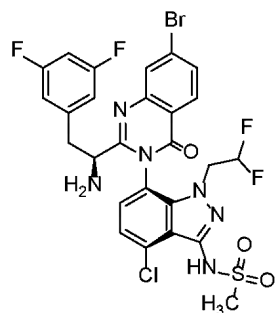
20

30

40

50

【化 80】



10

DCM(150mL)中のtert-ブチル(S)-((1-(7-ブromo-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(N 68085-33-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(アトロプ異性体)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-((6P)-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-((6P)-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(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;分離液組成=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-((6P)-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H PLC純度 = 96%.

20

30

40

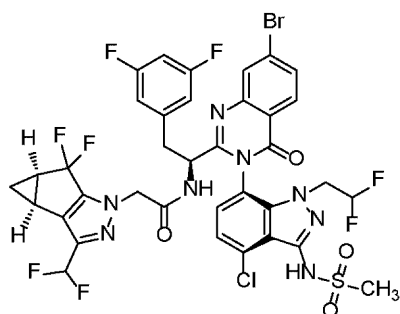
【0187】

N-((S)-1-((3P)-7-ブromo-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

50

【0188】

【化81】



10

DMF(15mL)中の(S)-N-((6P)-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水和物(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時間撹拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet. R_f=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分撹拌した。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分撹拌し、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-((3P)-7-ブromo-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, LCMS純度 = 95%, HPLC純度 = 96%, キラルHPLC純度 = 97%.

20

30

【0189】

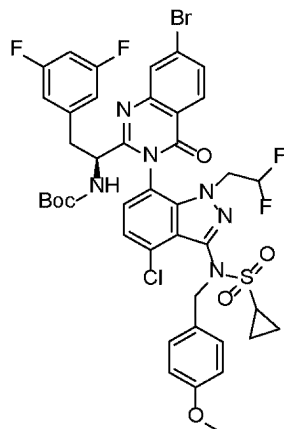
tert-ブチル(S)-((1-(7-ブromo-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメートの調製

【0190】

40

50

【化 8 2】



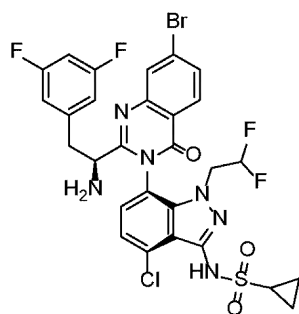
封管におけるピリジン(150mL)中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(15g、49.8mmol)及び2-アミノ-4-ブromo安息香酸(12.91g、59.7mmol)の攪拌溶液に、亜リン酸ジフェニル(35.7mL、184mmol)を26℃で添加した。反応混合物を、試薬のそれぞれの添加のためにN₂バブリングで脱気した。反応混合物を80℃に加熱し、2時間攪拌した。反応混合物を26℃に冷却し、次いでN-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプ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. R_f=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-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%。

【0191】

(S)-N-((6P)-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

【0192】

【化 8 3】



DCM(140mL)中のtert-ブチル(S)-((1-(7-ブromo-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

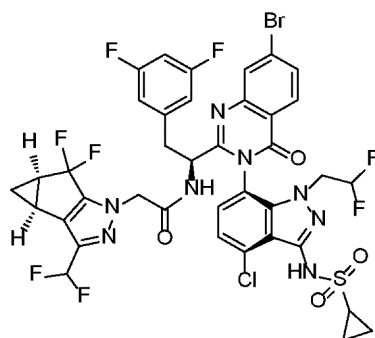
メート(14g、11.53mmol)の攪拌溶液に、TFA(140mL)をN₂雰囲気下、27℃で添加した。溶液を10分攪拌した。溶液にトリフルオロメタンスルホン酸(7.16mL、81mmol)を添加した。反応混合物を27℃で1時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、50%EtOAc/pet、R_f=0.2)によりモニターした。溶媒を穏やかな窒素流下で除去した。残留物をEtOAc(500mL)に溶解し、有機層を飽和NaHCO₃水溶液(2×150mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、オフホワイトの固体(12g)として粗化合物に濃縮乾固した。上記手順を2回以上繰り返し、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、次いで真空中で乾燥させて、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=Redi Sep 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;勾配プロファイル(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-((6P)-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)、5μ;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-((6P)-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 %.

【0193】

N-((S)-1-((3P)-7-ブromo-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

【0194】

【化84】



DMF(5mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-

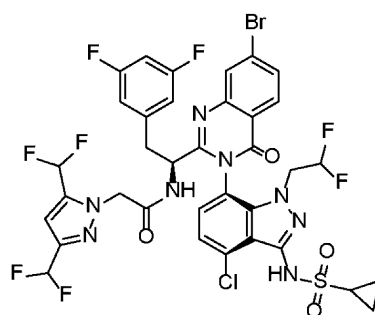
ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(500mg、0.700mmol)、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(N68084-15-A1、185mg、0.700mmol)及びHOBt(42.9mg、0.280mmol)の攪拌溶液に、N-メチルモルホリン(0.308mL、2.80mmol)及びN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-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-((3P)-7-ブromo-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%.

【0195】

(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)-7-ブromo-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

【0196】

【化85】



DMF(10mL)中の(S)-N-((6P)-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. 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(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.:EtO

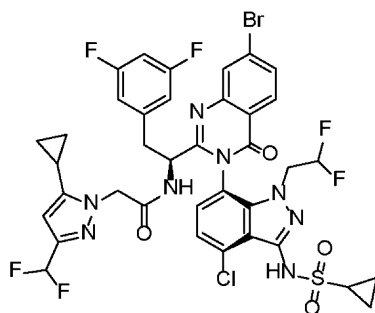
Ac、100:0→50:50)を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して、(S)-2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-((3P)-7-ブromo-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミドをオフホワイトの固体、500mg(76%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.99 - 9.94 (m, 1H), 9.31 - 9.25 (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%.

【0197】

(S)-N-(1-((3P)-7-ブromo-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

【0198】

【化86】



DMF(5mL)中の(S)-N-((6P)-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時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet. R_f=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分攪拌した。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-((3P)-7-ブromo-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%.

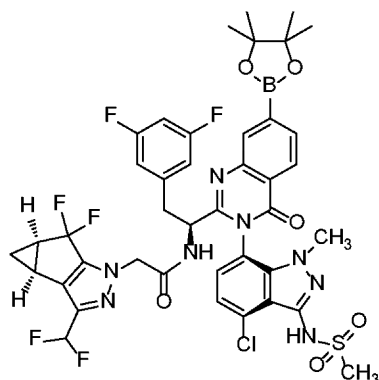
【0199】

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-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-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)アセトアミドの調製

【0200】

【化87】



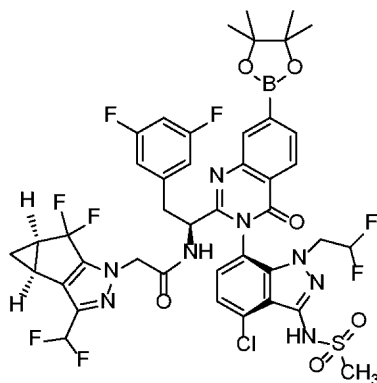
攪拌子を備えた丸底フラスコに、N-((S)-1-((3P)-7-ブromo-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(1.00g、1.13mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(431mg、1.70mmol)、酢酸カリウム(333mg、3.39mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(「Pd(dppf)Cl₂」)(83mg、0.113mmol)を添加した。フラスコをゴムセブタムで封止し、次いでアルゴン雰囲気下に置いた。フラスコにジオキサン(23mL)を添加した。反応混合物をアルゴンで脱気し、次いで反応混合物を60℃で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、セライトに吸着させた。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 10カラム体積にわたって)に供して、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)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-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(1.2g、定量的収率)を得た。LCMS:LCMS分析中ボロン酸及びボロン酸エステルの両方が観察された。条件:波長1:220nm、波長2:254nm、注入体積:5.00µl、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 1.7µm; 結果:保持時間(ボロン酸):2.112分、質量実測値:849.15(M+H);保持時間(ボロン酸エステル):2.733分、質量実測値:931.25(M+H)。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.26 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.11 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.7-6.7 (m, 3H), 6.35 (d, 2H, J=6.8 Hz), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.1-4.2 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.24 (s, 12H), 1.1-1.2 (m, 1H)

【0201】

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)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-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)アセトアミドの調製

【0202】

【化 8 8】



攪拌子を備えた乾燥丸底フラスコに、N-((S)-1-((3P)-7-ブromo-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(500mg、0.535mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(204mg、0.803mmol)、酢酸カリウム(158mg、1.606mmol)及びPdCl₂(dppf)(39.2mg、0.054mmol)を添加した。フラスコをセプタムで封止し、次いでアルゴン雰囲気下に置いた(真空/充填×3)。フラスコに1,4-ジオキサン(14mL)を添加した。混合物を脱気した(真空/アルゴンで充填×3)。混合物を次いで60℃で終夜(16時間)攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物をセライトに吸着させた。得られた粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40gシリカゲルカラム、ヘキサン:EtOAc 100:0→50:50 10カラム体積にわたって)に供した。生成物を含む画分を収集し、真空中で濃縮して、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)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-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、520mg(99%)を得た。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.2-8.3 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.40 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.28 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-6.9 (m, 4H), 6.00 (tt, 1H, J=4.1, 55.2 Hz), 4.75 (dd, 1H, J=4.8, 9.2 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.38 (dtd, 1H, J=4.2, 13.3, 15.2 Hz), 4.12 (q, 1H, J=7.2 Hz), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 1H), 3.3-3.3 (m, 3H), 3.06 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.0-2.0 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.22 (s, 12H), 1.0-1.1 (m, 1H)

【0203】

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)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-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)アセトアミドの調製

【0204】

10

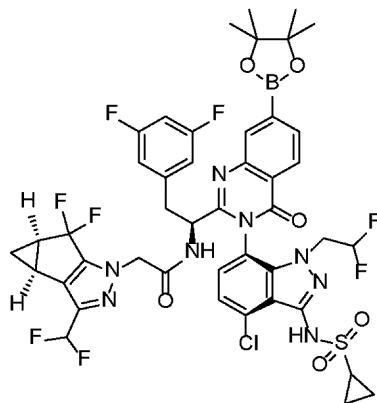
20

30

40

50

【化 8 9】



攪拌子を備えた乾燥r.b.フラスコに、N-((S)-1-((3P)-7-ブromo-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(300mg、0.312mmol)、4,4,4',4',
 5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(119mg、0.469mmol)、酢酸
 カリウム(92mg、0.937mmol)及びPdCl₂(dppf)(22.86mg、0.031mmol)を添加した
 。フラスコをセプタムで封止し、次いでアルゴン雰囲気下に置いた(真空/充填×3)。フラ
 スコにジオキサン(6.3mL)を添加した。フラスコを再度アルゴン雰囲気下に置いた(真空/
 充填×3)。得られた混合物を60℃で16時間終夜攪拌した。周囲温度に冷却したら、反応
 を真空中で濃縮し、得られた残留物をセライトに吸着させた。得られた粉末をシリカゲル
 カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 100:0→0:100 10CVにわたって)に供して
 、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)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロ
 ラン-2-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、220mg(70%)を得た。
¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.27 (d, 2H, J=6.2 Hz), 8.26 (s, 1H), 7.97
 (dd, 1H, J=1.0, 7.9 Hz), 7.41 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8
 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.55 (dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 6.01 (t, 1H,
 J=55.3 Hz), 4.74 (dd, 1H, J=4.8, 9.5 Hz), 4.68 (d, 1H, J=16.4 Hz), 4.59 (d, 1H,
 J=16.4 Hz), 4.38 (dd, 1H, J=4.2, 15.2 Hz), 4.12 (q, 1H, J=7.2 Hz), 3.91 (dd, 1
 H, J=3.9, 15.2 Hz), 3.68 (s, 1H), 3.06 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.9-2.9 (m, 1
 H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.45 (s, 12H), 1.1-1.1 (m, 2H), 1.0-1.0 (m, 3H).

【0205】

N-((S)-1-((3P)-7-ブromo-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)-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

【0206】

10

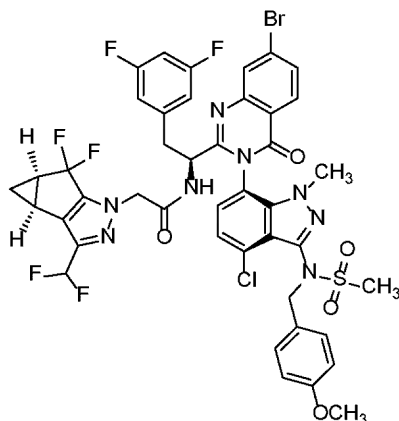
20

30

40

50

【化 90】



1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(0.276mL、2.036mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10mL)中のN-((S)-1-((3P)-7-ブromo-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(1.5g、1.697mmol)及び炭酸セシウム(0.553g、1.697mmol)の攪拌溶液に添加し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。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、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残留物を次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 95:5→70:30)に供して、N-((S)-1-((3P)-7-ブromo-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)-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、1.4g(82%)を得た。LCMS分析条件: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:0.80ml/分;溶媒A:95:5 水:0.1%TFAを含有するMeCN;溶媒B:5:95 水:0.1%TFAを含有するMeCN;カラム=Acquity UPLC BEH C18、2.1 $\times$ 100mm、1.7 μm 。LCMS分析結果:保持時間:3.536分、M+H:1003.05。

【0207】

N-((S)-1-((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-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-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)アセトアミドの調製

【0208】

10

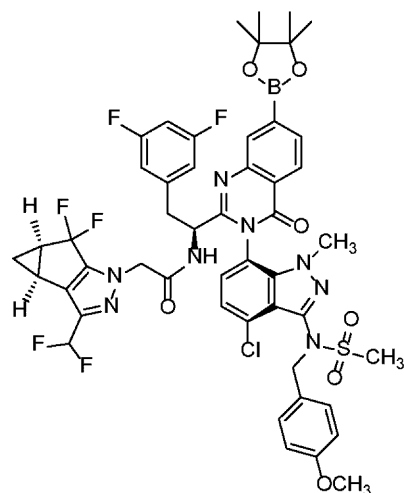
20

30

40

50

【化 9 1】



N-((S)-1-((3P)-7-ブromo-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)-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(954mg、0.950mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(362mg、1.425mmol)、酢酸カリウム(280mg、2.85mmol)及びPdCl₂(dppf)(69.5mg、0.095mmol)を合わせ、乾燥させ、Arで脱気した。次いでこれらをジオキサン(19mL)に溶解し、アルゴンで再度脱気し、得られた混合物を60℃で終夜(16時間)攪拌した。反応混合物を濃縮し、セライトに吸着させ、得られた粉末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→0:100 10CVにわたって)に供して、N-((S)-1-((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-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-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、709mg(71%)を得た。LCMS分析中、ボロン酸エステル及びボロン酸の両方が観察される。しかし、¹H-NMRは、生成物が完全にボロン酸エステルであることを示す。LCMS分析条件:波長1:220nm;波長2:254nm;注入体積:5.00 µl;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:0.1%TFAを含有するMeCN;溶媒B:5:95 水:0.1%TFAを含有するMeCN;カラム=Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7 µm。LCMS分析結果:保持時間:1.495分、M+H:969.15;保持時間:1.760分、M+H:1051.25。

【0209】

[実施例1]

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-(4,6-ジメチルピリジン-2-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

【0210】

10

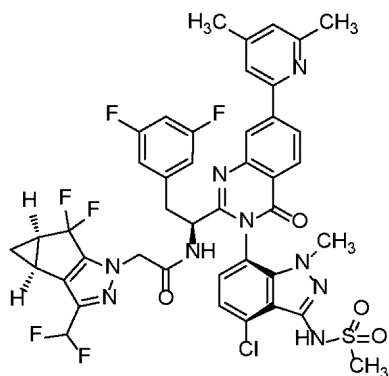
20

30

40

50

【化 9 2】



10

表題化合物は、2-ブromo-4,6-ジメチルピ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-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-(4,6-ジメチルピリジン-2-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=1.36分;観察されたイオン=910.8(M+H)。

¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.46 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.38 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.24 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.71 (t, 1H, J=54.8 Hz), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J=2.1 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.1-3.2 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 5H)

20

【0 2 1 1】

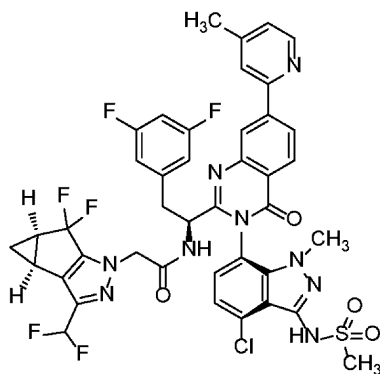
【実施例2】

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-メチルピリジン-2-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 2 1 2】

【化 9 3】



40

表題化合物は、2-ブromo-4-メチルピ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-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-メチルピリジン-2-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=896.7(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.62 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.48 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.40 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.25 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.95 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7.37 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.31 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.20 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.70 (t, 1H, J=54.8 Hz), 4.88 (d, 1H, J=5.1 Hz), 4.54 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

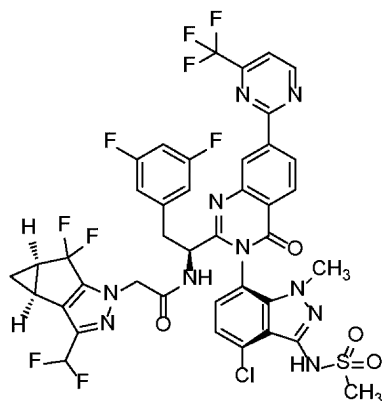
【0213】

[実施例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)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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)アセトアミドの調製

【0214】

【化94】



表題化合物は、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミ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-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-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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=1.48分;観察されたイオン=951.7(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 9.31 (d, 1H, J=5.1 Hz), 9.02 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.76 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.46 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.92 (d, 1H, J=4.8 Hz), 7.33 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.25 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.69 (t, 1H, J=54.7 Hz), 4.89 (t, 1H, J=4.6 Hz), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.14 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.4-2.5 (m, 1H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (dt, 1H, J=1.9, 3.7 Hz)

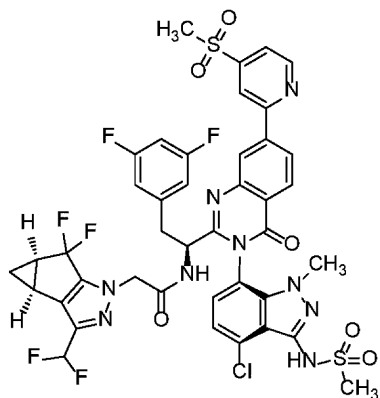
【0215】

[実施例4]

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)ピリジン-2-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

【0216】

【化 9 5】



10

表題化合物は、2-クロロ-4-(メチルスルホニル)ピ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-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)ピリジン-2-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=1.3分;観察されたイオン=960.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 9.11 (dd, 1H, J=0.9, 5.1 Hz), 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.4-8.5 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H, J=1.6, 4.9 Hz), 7.32 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.23 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 6.70 (t, 1H, J=54.7 Hz), 4.9-4.9 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

【0217】

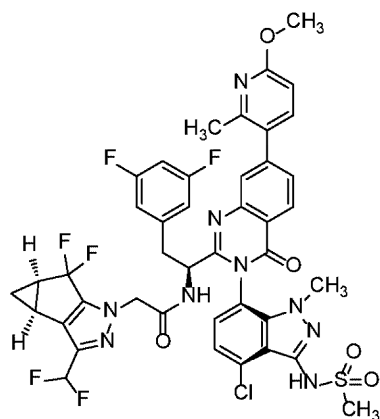
【実施例5】

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-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-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-((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

【0218】

【化 9 6】



40

表題化合物は、3-ブロモ-6-メトキシ-2-メチルピ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-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-(6-メトキシ

50

シ-2-メチルピリジン-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-((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=1.46分;観察されたイオン=926.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.36 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.85 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.69 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.22 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.6-6.8 (m, 5H), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.51 (s, 3H), 2.43 (ddd, 2H, J=4.0, 7.6, 11.3 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

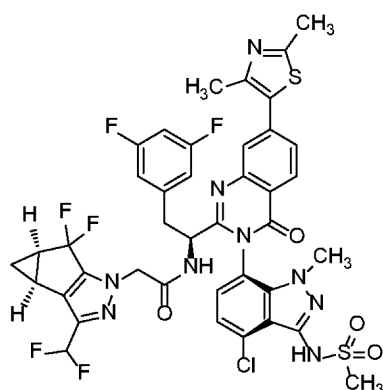
【0219】

[実施例6]

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-(2,4-ジメチルチアゾール-5-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

【0220】

【化97】



表題化合物は、5-ブromo-2,4-ジメチルチアゾールをカップリングパートナーとして使用して、一般の手順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-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-(2,4-ジメチルチアゾール-5-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=1.37分;観察されたイオン=916.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.35 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.95 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.23 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.69 (t, 1H, J=54.7 Hz), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.76 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.43 (ddd, 2H, J=3.9, 7.6, 11.2 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.00 (td, 1H, J=2.1, 3.6 Hz)

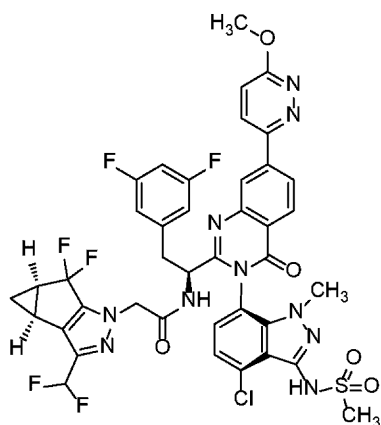
【0221】

[実施例7]

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-(6-メトキシピリダジン-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-((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

【 0 2 2 2 】

【 化 9 8 】



10

表題化合物は、3-ブromo-6-メトキシピリダジンをカップリングパートナーとして使用し、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-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-(6-メトキシピリダジン-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-((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=1.33分;観察されたイオン=913.7(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.54 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.44 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.29 (t, 2H, J=8.9 Hz), 7.39 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.32 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.21 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.69 (br t, 2H, J=54.7 Hz), 4.54 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.51 (dd, 1H, J=5.2, 13.9 Hz), 3.26 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=9.1, 14.2 Hz), 2.43 (br dd, 2H, J=3.7, 6.1 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

【 0 2 2 3 】

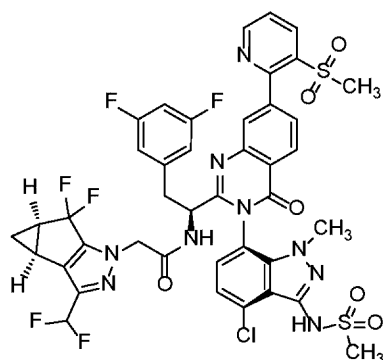
【実施例8】

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)ピリジン-2-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 2 2 4 】

【 化 9 9 】



40

表題化合物は、2-クロロ-3-(メチルスルホニル)ピ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-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

50

ルスルホニル)ピリジン-2-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=1.27分;観察されたイオン=960.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.98 (dd, 1H, J=1.8, 4.8 Hz), 8.7-8.7 (m, 1H), 8.41 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.11 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.83 (s, 1H), 7.8-7.8 (m, 1H), 7.33 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.23 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.69 (t, 1H, J=54.8 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J=1.5 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 3.01 (s, 3H), 2.43 (ddd, 2H, J=4.2, 7.7, 11.4 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

10

【0225】

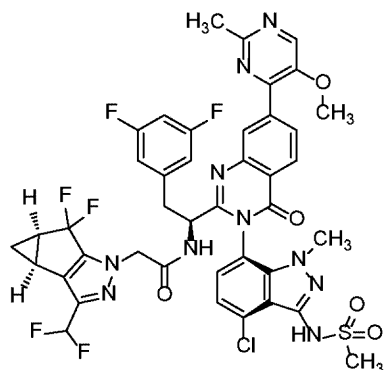
[実施例9]

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-(5-メトキシ-2-メチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0226】

【化100】

20



30

表題化合物は、4-クロロ-5-メトキシ-2-メチルピリミ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-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-(5-メトキシ-2-メチルピリミジン-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=1.32分;観察されたイオン=927.9(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.4-8.4 (m, 1H), 8.3-8.3 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.24 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 6.69 (br t, 2H, J=54.8 Hz), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.76 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

40

【0227】

[実施例10]

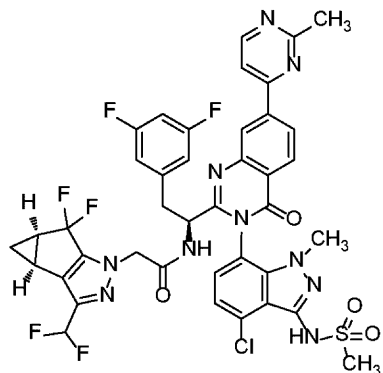
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-メチルピリミジン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセ

50

トアミドの調製

【0228】

【化101】



10

表題化合物は、4-クロロ-2-メチルピリミ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-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-メチルピリミジン-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=1.32分;観察されたイオン=897.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.86 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.70 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.4-8.5 (m, 2H), 8.01 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.24 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.70 (t, 1H, J=54.8 Hz), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.85 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (td, 1H, J=2.1, 3.6 Hz)

20

【0229】

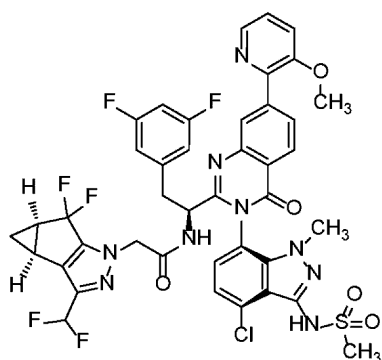
【実施例11】

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-メトキシピリジン-2-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

【0230】

【化102】



40

表題化合物は、2-クロロ-3-メトキシピ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-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-メトキシピリジ

50

ン-2-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=912.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.3-8.4 (m, 3H), 8.12 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.71 (dd, 1H, J=1.2, 8.3 Hz), 7.53 (dd, 1H, J=4.8, 8.3 Hz), 7.32 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.21 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.79 (tt, 1H, J=2.3, 9.1 Hz), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.69 (br t, 2H, J=54.7 Hz), 4.54 (d, 2H, J=1.8 Hz), 4.00 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.1, 13.9 Hz), 2.43 (ddd, 2H, J=4.0, 7.6, 11.3 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

10

【0231】

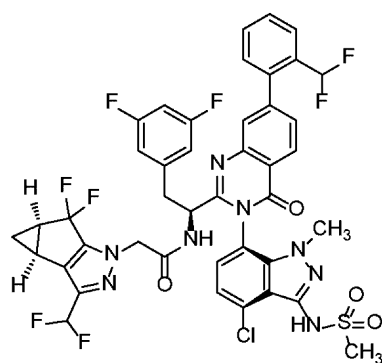
[実施例12]

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-(ジフルオロメチル)フェニル)-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

【0232】

【化103】

20



30

表題化合物は、1-ブromo-2-(ジフルオロメチル)ベンゼ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-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-(ジフルオロメチル)フェニル)-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=931.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.39 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.88 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.86 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.6-7.7 (m, 3H), 7.53 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.33 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.25 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.6-6.9 (m, 5H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.42 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11.5 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.00 (dt, 1H, J=1.9, 3.8 Hz)

40

【0233】

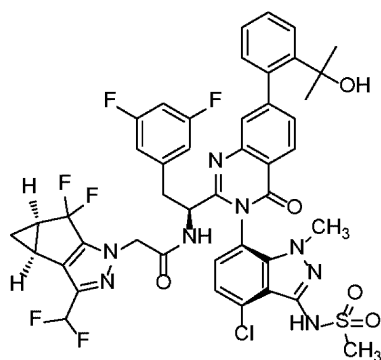
[実施例13]

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-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-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

50

【 0 2 3 4 】

【 化 1 0 4 】



10

表題化合物は、2-(2-ブロモフェニル)プロパン-2-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-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-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-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=1.42分;観察されたイオン=939.9(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.26 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.79 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.77 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7.59 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.45 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.33 (dt, 1H, J=1.2, 7.5 Hz), 7.25 (br d, 1H, J=8.0 Hz), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H, J=1.3, 7.6 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.6-6.6 (m, 1H), 6.69 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.09 (dd, 1H, J=9.1, 13.9 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 6H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

【 0 2 3 5 】

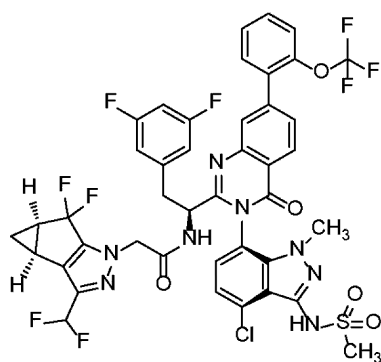
【実施例14】

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-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-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)アセトアミドの調製

30

【 0 2 3 6 】

【 化 1 0 5 】



40

表題化合物は、1-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼ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-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

50

ソ-7-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-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=1.54分;観察されたイオン=965.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.38 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 7.99 (s, 1H), 7.77 (br d, 1H, J=8.0 Hz), 7.67 (br d, 1H, J=7.2 Hz), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.31 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 7.2-7.3 (m, 1H), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.89 (br d, 1H, J=6.0 Hz), 4.54 (br s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.11 (br d, 1H, J=0.9 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (br d, 1H, J=3.6 Hz)

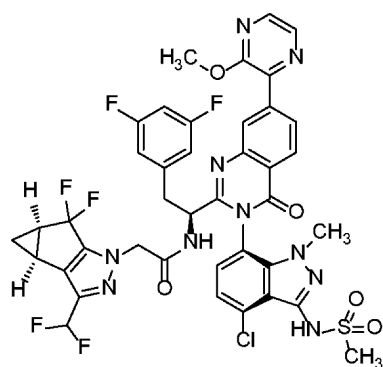
【0237】

[実施例15]

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-メトキシピラジン-2-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

【0238】

【化106】



表題化合物は、2-クロロ-3-メトキシピ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-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-メトキシピラジン-2-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=1.4分;観察されたイオン=913.6(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.3-8.4 (m, 3H), 8.30 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.32 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.69 (br t, 2H, J=54.8 Hz), 4.90 (br d, 1H, J=5.1 Hz), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

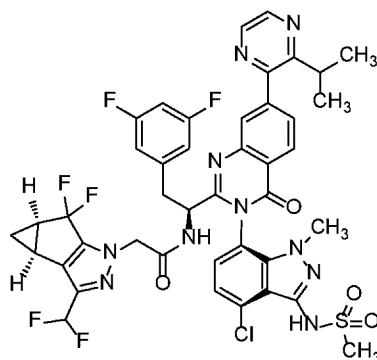
【0239】

[実施例16]

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-イソプロピルピラジン-2-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

【0240】

【化 1 0 7】



10

表題化合物は、2-クロロ-3-イソプロピルピ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-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-イソプロピルピラジン-2-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=1.41分;観察されたイオン=925.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.71 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.60 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.44 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.01 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.80 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.33 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.26 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.68 (t, 2H, J=54.8 Hz), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.33 (d, 6H, J=6.9 Hz), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

【0 2 4 1】

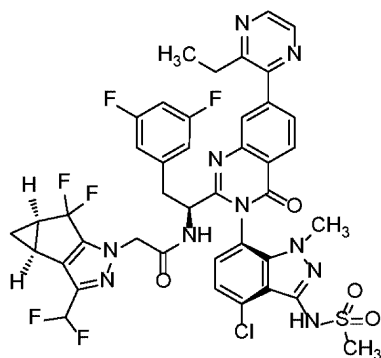
[実施例17]

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-エチルピラジン-2-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 2 4 2】

【化 1 0 8】



40

表題化合物は、2-クロロ-3-エチルピ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-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-エチルピラジン-2-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

50

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=911.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.68 (d, 1H, J=2.7 Hz), 8.63 (d, 1H, J=2.7 Hz), 8.44 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.06 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.84 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.33 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.25 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.00 (q, 2H, J=7.5 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.3 (m, 3H), 1.00 (dt, 1H, J=1.8, 3.7 Hz)

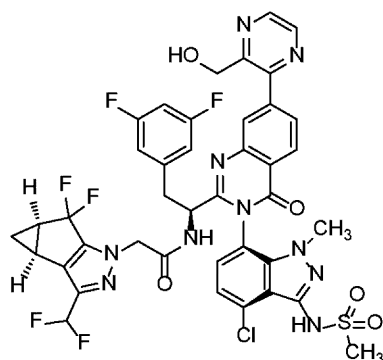
【0243】

[実施例18]

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-(ヒドロキシメチル)ピラジン-2-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

【0244】

【化109】



表題化合物は、(3-クロロピラジン-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、一般の手順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-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-(ヒドロキシメチル)ピラジン-2-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=1.21分;観察されたイオン=913.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.75 (s, 2H), 8.43 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 8.26 (s, 1H), 7.99 (br d, 1H, J=8.0 Hz), 7.32 (br d, 1H, J=8.0 Hz), 7.23 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 4.90 (br d, 1H, J=1.5 Hz), 4.5-4.6 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.00 (br d, 1H, J=3.3 Hz)

[実施例19]

【0245】

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-メトキシキノキサリン-2-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

【0246】

10

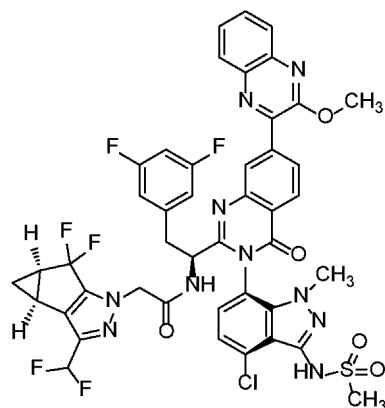
20

30

40

50

【化 1 1 0】



10

表題化合物は、2-クロロ-3-メトキシキノキサ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-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-メトキシキノキサリン-2-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=963.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.15 (d, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 7.97 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 7.81 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.71 (ddd, 1H, J=1.3, 7.0, 8.3 Hz), 7.33 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.24 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.65 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.70 (br t, 2H, J=54.7 Hz), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 3H), 4.27 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.52 (dd, 1H, J=5.2, 14.2 Hz), 3.1-3.2 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

【0 2 4 7】

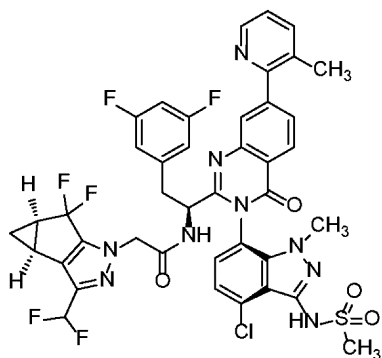
[実施例20]

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-メチルピリジン-2-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 2 4 8】

【化 1 1 1】



40

表題化合物は、2-ブromo-3-メチルピ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-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-メチルピリジン-2-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-

50

((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=1.29分;観察されたイオン=896.7(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.5-8.6 (m, 1H), 8.42 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.00 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.90 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.79 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.47 (dd, 1H, J=5.1, 7.7 Hz), 7.33 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.23 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.54 (d, 2H, J=2.1 Hz), 3.71 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.11 (dd, 1H, J=9.1, 14.2 Hz), 2.4-2.5 (m, 5H), 1.0-1.0 (m, 1H)

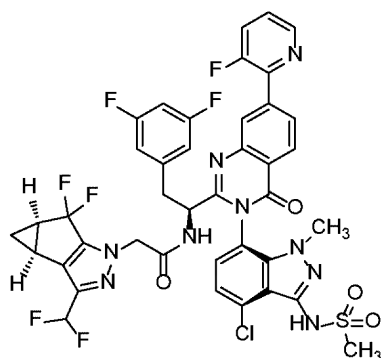
【0249】

[実施例21]

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-フルオロピリジン-2-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

【0250】

【化112】



表題化合物は、2-クロロ-3-フルオロピ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-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-フルオロピリジン-2-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=900.7(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.64 (td, 1H, J=1.5, 4.7 Hz), 8.46 (t, 1H, J=1.5 Hz), 8.42 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.24 (td, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 7.84 (ddd, 1H, J=1.5, 8.4, 11.3 Hz), 7.6-7.6 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.23 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.69 (br t, 2H, J=54.7 Hz), 4.9-4.9 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.3-3.3 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0251】

[実施例22]

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-フルオロ-6-メチルピリジン-2-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

【0252】

10

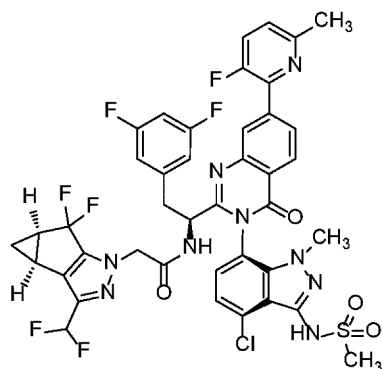
20

30

40

50

【化 1 1 3】



10

表題化合物は、2-クロロ-3-フルオロ-6-メチルピ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-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-フルオロ-6-メチルピリジン-2-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=1.44分;観察されたイオン=914.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.44 (t, 1H, J=1.3 Hz), 8.40 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.23 (td, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 7.69 (dd, 1H, J=8.5, 10.9 Hz), 7.42 (dd, 1H, J=3.3, 8.6 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.69 (t, 2H, J=54.8 Hz), 4.55 (d, 2H, J=5.1 Hz), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.1, 14.2 Hz), 2.67 (s, 3H), 2.43 (td, 2H, J=3.6, 7.4 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

【0 2 5 3】

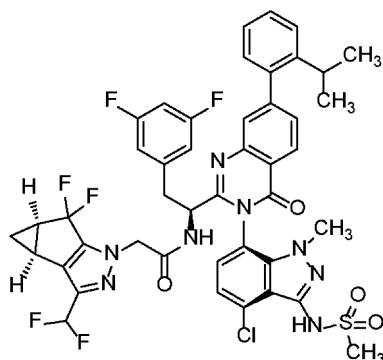
[実施例23]

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-イソプロピルフェニル)-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 2 5 4】

【化 1 1 4】



40

表題化合物は、1-ブromo-2-イソプロピルベンゼン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-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-イソプロピルフェニル)-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

50

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=1.59分;観察されたイオン=923.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.35 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.79 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.6-7.6 (m, 1H), 7.5-7.5 (m, 1H), 7.46 (dt, 1H, J=1.3, 7.5 Hz), 7.2-7.3 (m, 4H), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.1-3.1 (m, 2H), 2.42 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11.3 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.24 (d, 6H, J=6.9 Hz), 1.0-1.0 (m, 1H)

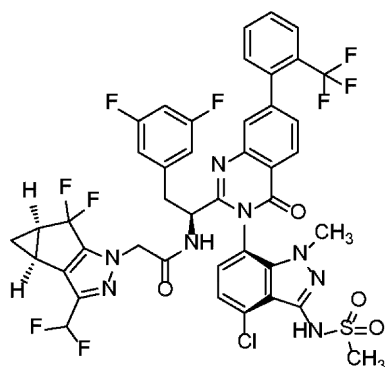
【0255】

[実施例24]

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-(トリフルオロメチル)フェニル)-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)アセトアミドの調製

【0256】

【化115】



表題化合物は、1-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ベンゼ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-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-(トリフルオロメチル)フェニル)-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=1.51分;観察されたイオン=949.9(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.35 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.91 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.85 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7.78 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.70 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.62 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 7.53 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.32 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.25 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.00 (td, 1H, J=2.1, 3.6 Hz)

【0257】

[実施例25]

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-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-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

【0258】

10

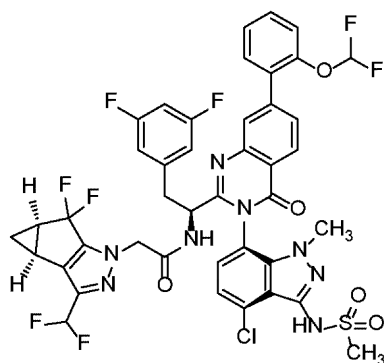
20

30

40

50

【化 1 1 6】



10

表題化合物は、1-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)ベンゼ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-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-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-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=1.46分;観察されたイオン=947.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.35 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.02 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.79 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.62 (dd, 1H, J=1.6, 7.6 Hz), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.45 (dt, 1H, J=1.2, 7.6 Hz), 7.40 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.32 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.6-7.0 (m, 5H), 4.87 (s, 1H), 4.53 (d, 2H, J=2.4 Hz), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.42 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11.5 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

【0 2 5 9】

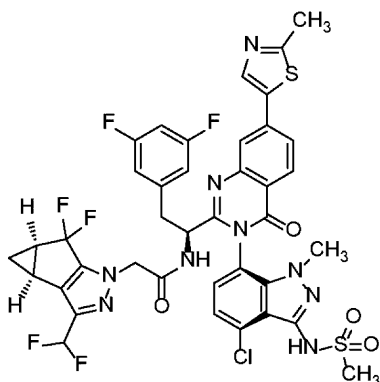
[実施例26]

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-メチルチアゾール-5-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 2 6 0】

【化 1 1 7】



40

表題化合物は、5-ブromo-2-メチルチアゾ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-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-メチルチアゾール-5-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=1.46分;観察されたイオン=947.8(M+H)。

50

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=902.7(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.32 (br d, 1H, J=8.0 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (br d, 1H, J=8.0 Hz), 7.30 (br d, 1H, J=7.2 Hz), 7.20 (br d, 1H, J=8.0 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.5-4.6 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.1 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.44 (br dd, 2H, J=3.0, 6.0 Hz), 1.37 (br d, 1H, J=6.3 Hz), 1.0-1.0 (m, 1H)

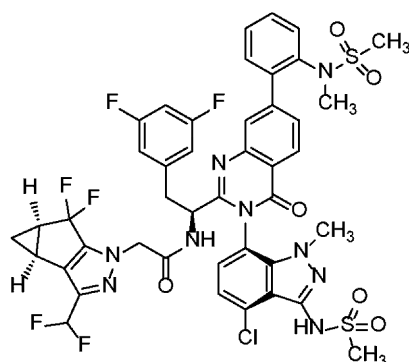
【0261】

[実施例27]

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-(N-メチルメチルスルホンアミド)フェニル)-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

【0262】

【化118】



表題化合物は、N-(2-ブロモフェニル)-N-メチルメタンスルホンアミ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-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-(N-メチルメチルスルホンアミド)フェニル)-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=988.9(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.34 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.99 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.74 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.6-7.6 (m, 3H), 7.31 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.20 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.69 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=3.0 Hz), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 6H), 3.11 (dd, 1H, J=9.1, 13.9 Hz), 2.9-3.0 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.36 (br d, 1H, J=7.5 Hz), 1.0-1.0 (m, 1H)

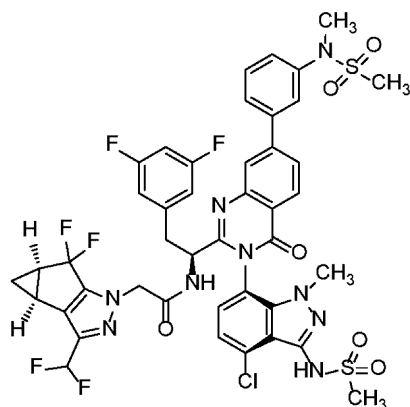
【0263】

[実施例28]

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-(N-メチルメチルスルホンアミド)フェニル)-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

【0264】

【化 1 1 9】



10

表題化合物は、N-(3-ブロモフェニル)-N-メチルメタンスルホンアミ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-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-(N-メチルメチルスルホンアミド)フェニル)-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=1.36分;観察されたイオン=988.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.39 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.14 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7.97 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.90 (t, 1H, J=1.8 Hz), 7.80 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.64 (t, 1H, J=7.7 Hz), 7.6-7.6 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.70 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J=6.0 Hz), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.36 (br d, 1H, J=7.5 Hz), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

【0 2 6 5】

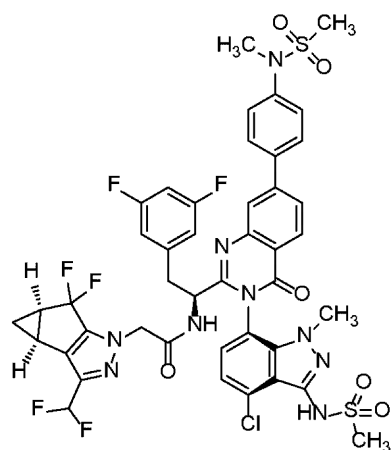
[実施例29]

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-(N-メチルメチルスルホンアミド)フェニル)-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 2 6 6】

【化 1 2 0】



40

表題化合物は、N-(4-ブロモフェニル)-N-メチルメタンスルホンアミドをカップリング

50

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-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-(N-メチルメチルスルホンアミド)フェニル)-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=988.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.37 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.14 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.97 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.9-7.9 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.20 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.69 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=3.6 Hz), 3.63 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.1, 14.2 Hz), 2.99 (s, 3H), 2.43 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11.5 Hz), 1.36 (br d, 1H, J=7.5 Hz), 1.01 (td, 1H, J=2.1, 3.6 Hz)

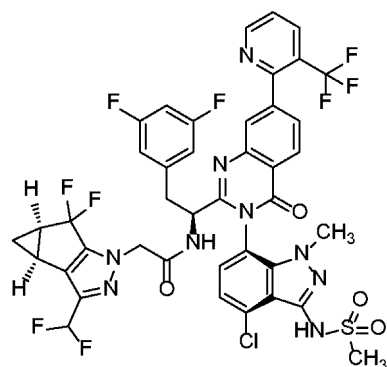
【0267】

[実施例30]

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-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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)アセトアミドの調製

【0268】

【化121】



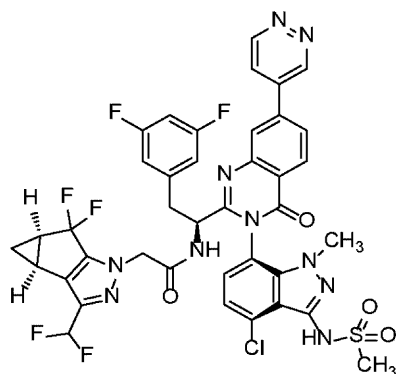
表題化合物は、2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジンカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Dに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-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=1.4分;観察されたイオン=950.8(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.95 (br d, 1H, J=4.5 Hz), 8.40 (br t, 2H, J=7.6 Hz), 7.99 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.2-7.3 (m, 1H), 6.5-6.8 (m, 4H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.19 (s, 1H), 3.1-3.1 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0269】

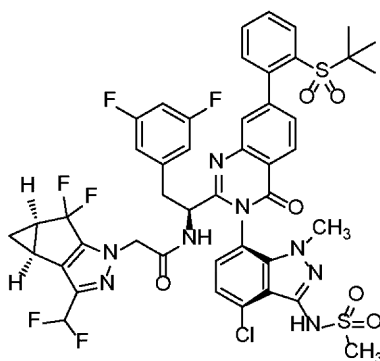
[実施例31]

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-(ピリダジン-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テ

【化 1 2 2】



【化 1 2 3】



50

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-(7-(2-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-(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=1.44分;観察されたイオン=999.5(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.43 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.28 (t, 1H, J=1.6 Hz), 8.24 (td, 1H, J=1.1, 8.5 Hz), 8.17 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.03 (td, 1H, J=1.5, 7.8 Hz), 8.00 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.89 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.57 (d, 2H, J=7.2 Hz), 3.63 (s, 3H), 3.47 (s, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.45 (br s, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

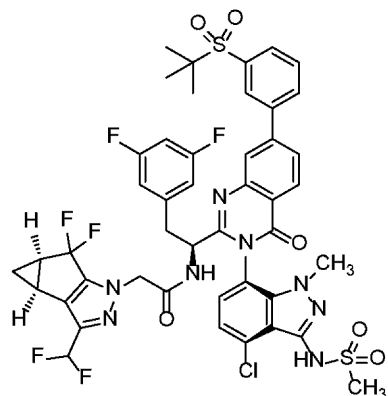
【0273】

[実施例33]

N-((S)-1-(7-(3-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-(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

【0274】

【化124】



表題化合物は、1-ブromo-3-(tert-ブチルスルホニル)ベンゼ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Dに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-(7-(3-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-(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=1.44分;観察されたイオン=1001.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.27 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.18 (dd, 1H, J=1.2, 8.0 Hz), 7.9-7.9 (m, 2H), 7.78 (dt, 1H, J=1.5, 7.7 Hz), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H, J=1.2, 7.7 Hz), 7.31 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (br d, 1H, J=6.0 Hz), 6.69 (br t, 2H, J=54.8 Hz), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.09 (dd, 1H, J=8.9, 14.0 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.37 (br d, 1H, J=7.5 Hz), 1.21 (s, 9H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0275】

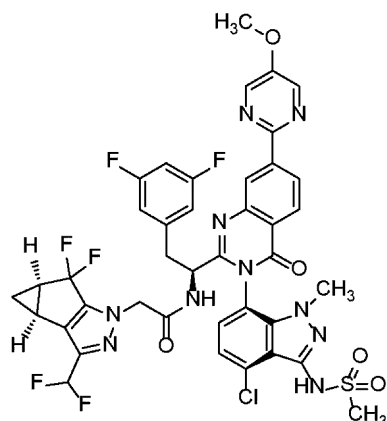
[実施例34]

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-(5-メトキシピリミジン-2-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

【0276】

【化125】



表題化合物は、2-クロロ-5-メトキシピリミジンをカップリングパートナーとして使用し、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-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-(5-メトキシピリミジン-2-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=1.4分;観察されたイオン=913.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.86 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.63 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.37 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.31 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.22 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J=2.7 Hz), 4.08 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.02 (tdd, 1H, J=2.0, 3.8, 5.6 Hz)

【0277】

[実施例35]

N-((S)-1-(7-(6-(tert-ブチル)ピリジン-2-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

【0278】

10

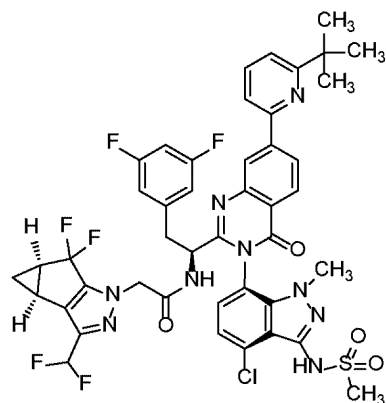
20

30

40

50

【化 1 2 6】



10

表題化合物は、2-(tert-ブチル)-6-クロロピ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Dに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-(7-(6-(tert-ブチル)ピリジン-2-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=1.65分;観察されたイオン=938.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.69 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.9-7.9 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H, J=1.2, 7.5 Hz), 7.32 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.23 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.69 (t, 1H, J=54.7 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (td, 1H, J=2.0, 3.7 Hz)

20

【0 2 7 9】

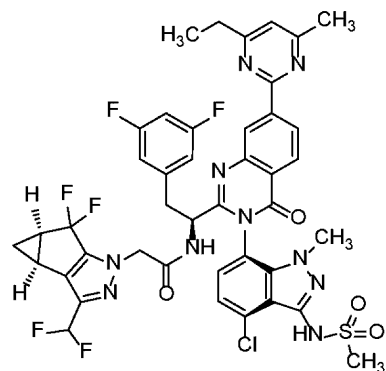
[実施例36]

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-エチル-6-メチルピリミジン-2-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 2 8 0】

【化 1 2 7】



40

表題化合物は、2-クロロ-4-エチル-6-メチルピリミ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-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-エチル-6-メチルピリミジン-2-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

50

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=1.55分;観察されたイオン=925.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.95 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.70 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 8.39 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.71 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.56 (d, 2H, J=6.0 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.92 (q, 2H, J=7.7 Hz), 2.65 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 3H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.02 (td, 1H, J=2.0, 3.7 Hz)

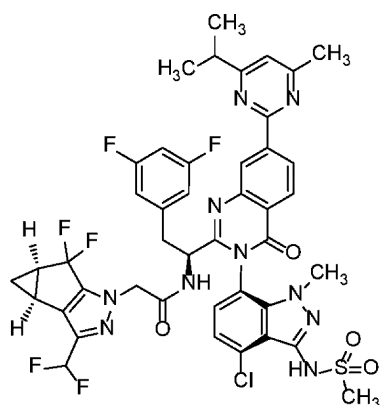
【0281】

[実施例37]

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-イソプロピル-6-メチルピリミジン-2-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

【0282】

【化128】



表題化合物は、2-クロロ-4-イソプロピル-6-メチルピリミ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-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-イソプロピル-6-メチルピリミジン-2-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=1.61分;観察されたイオン=939.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.97 (s, 1H), 8.72 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 8.40 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.2-7.3 (m, 3H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.70 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.6-4.6 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.44 (br s, 2H), 1.43 (d, 6H, J=7.2 Hz), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.02 (td, 1H, J=2.0, 3.5 Hz)

【0283】

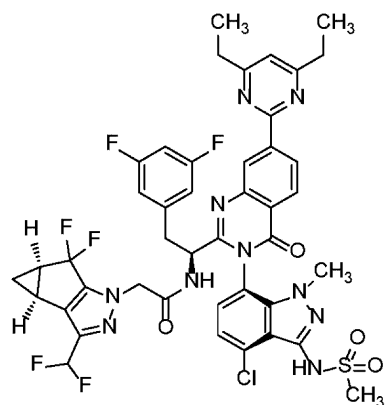
[実施例38]

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-(4,6-ジエチルピリミジン-2-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

【0284】

【化129】



10

表題化合物は、2-クロロ-4,6-ジエチルピリミ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-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-(4,6-ジエチルピリミジン-2-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=1.62分;観察されたイオン=939.5(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.97 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.73 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 8.40 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.2-7.3 (m, 3H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.71 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.93 (q, 4H, J=7.5 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.44 (t, 6H, J=7.6 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

【0285】

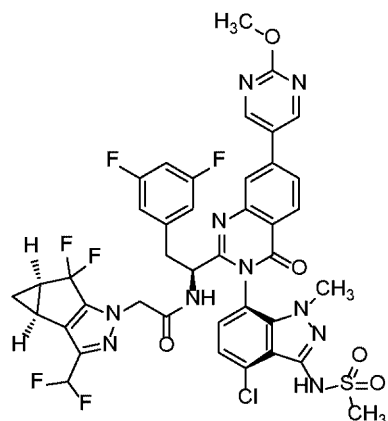
[実施例39]

30

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-メトキシピリミジン-5-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

【0286】

【化130】



40

表題化合物は、5-ブromo-2-メトキシピリミジンカップリングパートナーとして使用し

50

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-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-メトキシピリミジン-5-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=1.33分;観察されたイオン=913.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 9.07 (s, 2H), 8.41 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.18 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7.98 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.31 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.21 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.5-4.5 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.44 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11.5 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

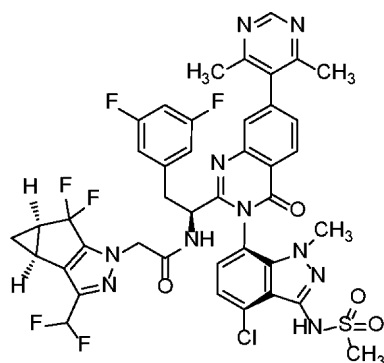
【0287】

[実施例40]

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-(4,6-ジメチルピリミジン-5-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

【0288】

【化131】



表題化合物は、5-ブromo-4,6-ジメチルピリミ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-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-(4,6-ジメチルピリミジン-5-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=1.264分;観察されたイオン=911.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.83 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.59 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.3-7.3 (m, 2H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.69 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=4.2 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.4-2.4 (m, 8H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0289】

[実施例41]

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-(6-シクロプロピルピリジン-2-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

10

20

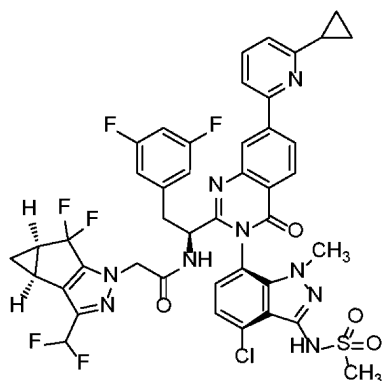
30

40

50

【0290】

【化132】



10

表題化合物は、2-クロロ-6-シクロプロピルピ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-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-(6-シクロプロピルピリジン-2-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=1.55分;観察されたイオン=922.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.58 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.4-8.4 (m, 1H), 8.3-8.3 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 4.5-4.6 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.43 (dt, 2H, J=2.1, 4.9 Hz), 2.2-2.2 (m, 1H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 2H), 1.1-1.1 (m, 2H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

【0291】

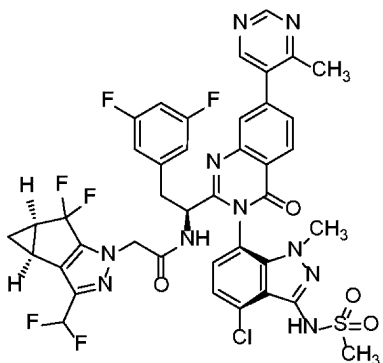
[実施例42]

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-メチルピリミジン-5-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

【0292】

【化133】



40

表題化合物は、5-ブロモ-4-メチルピリミ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-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-メチルピリミジン-5-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-

50

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=897.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 9.13 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.97 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.74 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.33 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.25 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.69 (t, 1H, J=54.7 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J=2.7 Hz), 3.65 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.2, 14.3 Hz), 2.63 (s, 3H), 2.43 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11.5 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

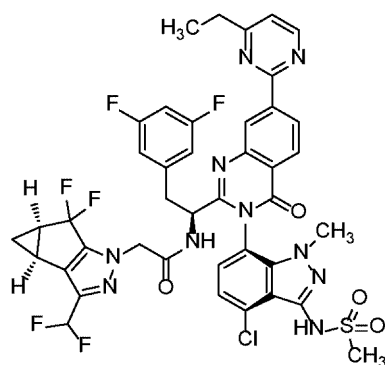
【0293】

[実施例43]

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-エチルピリミジン-2-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

【0294】

【化134】



表題化合物は、2-クロロ-4-エチルピリミ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-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-エチルピリミジン-2-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=911.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.96 (s, 1H), 8.84 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.71 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.41 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.41 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.32 (br d, 1H, J=7.4 Hz), 7.24 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.56 (d, 3H, J=5.4 Hz), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.98 (q, 2H, J=7.6 Hz), 2.43 (br d, 2H, J=4.5 Hz), 1.46 (t, 3H, J=7.6 Hz), 1.35 (s, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0295】

[実施例44]

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-(2,6-ジメチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0296】

10

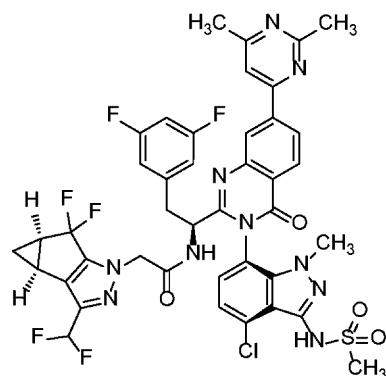
20

30

40

50

【化 1 3 5】



10

表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジメチルピリミ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-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-(2,6-ジメチルピリミジン-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Fを使用して分析した:保持時間=1.35分;観察されたイオン=911.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.67 (s, 1H), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.23 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.71 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.64 (br dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 4.54 (d, 2H, J=2.7 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.67 (d, 3H, J=11.0 Hz), 2.44 (br dd, 2H, J=4.3, 8.2 Hz), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.3-1.5 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 1H), 1.01 (br dd, 1H, J=1.9, 3.7 Hz)

20

【0 2 9 7】

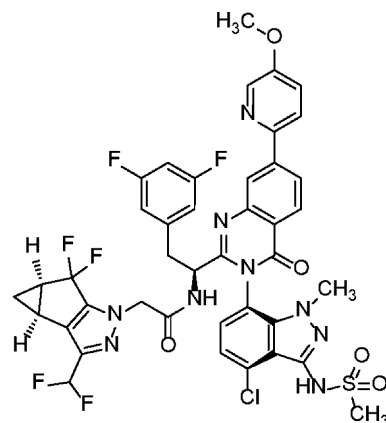
[実施例45]

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-(5-メトキシピリジン-2-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 2 9 8】

【化 1 3 6】



40

表題化合物は、2-クロロ-5-メトキシピ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-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-(5-メトキシピリジン-2-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。

50

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=912.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.46 (s, 1H), 8.47 (d, 2H, J=4.4 Hz), 8.36 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.25 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.07 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.59 (dd, 1H, J=3.0, 8.6 Hz), 7.31 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.20 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.79 (br t, 1H, J=2.4 Hz), 6.64 (dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 6.70 (t, 1H, J=54.8 Hz), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.1, 14.2 Hz), 2.43 (br dd, 2H, J=4.8, 6.9 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

10

【0299】

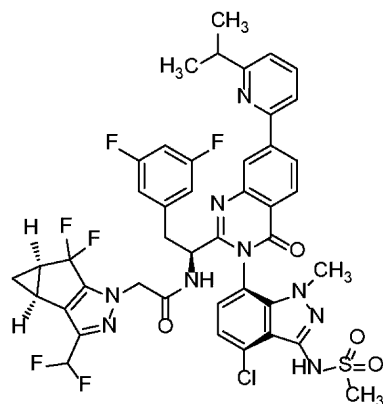
[実施例46]

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-(6-イソプロピルピリジン-2-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

【0300】

【化137】

20



30

表題化合物は、2-クロロ-6-イソプロピルピリ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-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-(6-イソプロピルピリジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.58分;観察されたイオン=924.5(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.62 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.3-8.4 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.4-7.4 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.80 (br t, 1H, J=2.4 Hz), 6.64 (dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 6.69 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.56 (d, 2H, J=5.7 Hz), 3.63 (s, 3H), 3.51 (dd, 1H, J=4.9, 14.2 Hz), 3.1-3.3 (m, 5H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.43 (d, 6H, J=7.2 Hz), 1.36 (br d, 1H, J=5.7 Hz), 1.0-1.0 (m, 1H)

40

【0301】

[実施例47]

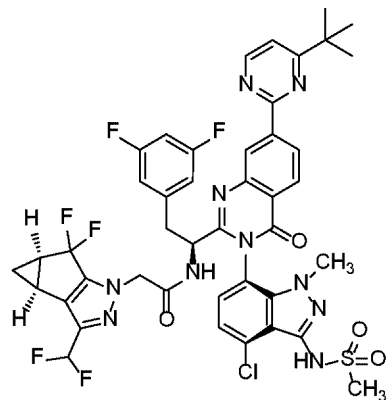
N-((S)-1-(7-(4-(tert-ブチル)ピリミジン-2-イル)-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)

50

) アセトアミドの調製

【0302】

【化138】



10

表題化合物は、4-(tert-ブチル)-2-クロロピリミ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Dに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-(7-(4-(tert-ブチル)ピリミジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.59分;観察されたイオン=939.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.62 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.4-8.4 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.23 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 6.71 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 4.56 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

【0303】

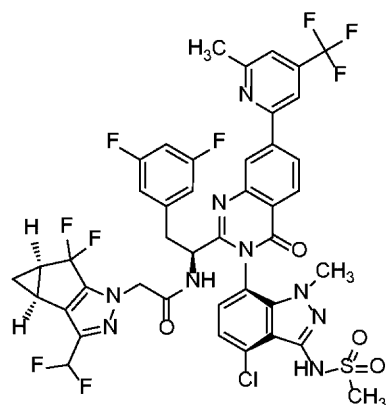
[実施例48]

30

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-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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

【0304】

【化139】



40

表題化合物は、2-クロロ-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジンをカップリングパ

50

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-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-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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=964.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.62 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.4-8.4 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.23 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 6.71 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 4.56 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

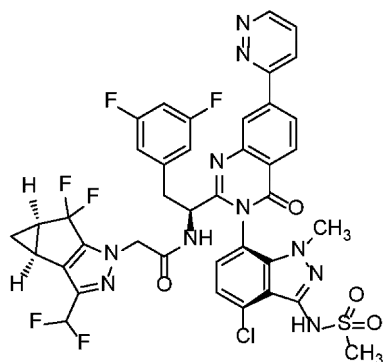
【0305】

[実施例49]

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-(ピリダジン-3-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)アセトアミドの調製

【0306】

【化140】



表題化合物は、3-クロロピリダ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-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-(ピリダジン-3-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Fを使用して分析した:保持時間=1.25分;観察されたイオン=883.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.28 (dd, 1H, J=1.5, 4.8 Hz), 8.63 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.45 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.37 (dd, 1H, J=6.9, 18.8 Hz), 8.38 (dd, 1H, J=10.3, 18.9 Hz), 7.92 (dd, 1H, J=5.1, 8.6 Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.20 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.77 (br t, 1H, J=2.4 Hz), 6.62 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.67 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J=2.4 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.33 (s, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0307】

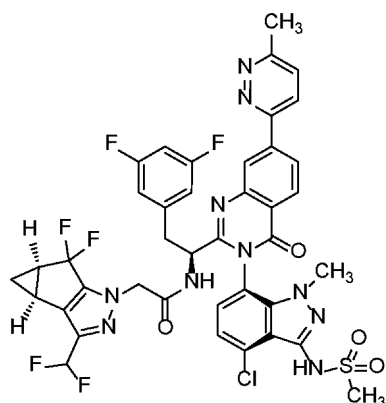
[実施例50]

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-(6-メチルピリダジン-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-((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

【0308】

【化141】



10

表題化合物は、3-クロロ-6-メチルピリダ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-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-(6-メチルピリダジン-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-((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Fを使用して分析した:保持時間=1.27分;観察されたイオン=897.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.63 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.46 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.36 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.31 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.82 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.31 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.23 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 6.70 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=1.5 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.14 (dd, 1H, J=9.4, 13.9 Hz), 2.82 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

30

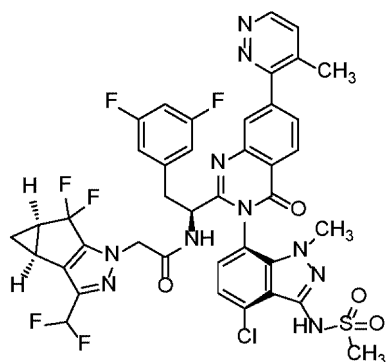
【0309】

【実施例51】

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-メチルピリダジン-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-((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

【0310】

【化142】



40

50

表題化合物は、3-クロロ-4-メチルピリダ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-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-メチルピリダジン-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-((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Fを使用して分析した:保持時間=1.25分;観察されたイオン=897.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 9.15 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.47 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.1-8.1 (m, 1H), 7.88 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.80 (d, 1H, J=5.6 Hz), 7.33 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.25 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J=2.7 Hz), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.51 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.36 (s, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

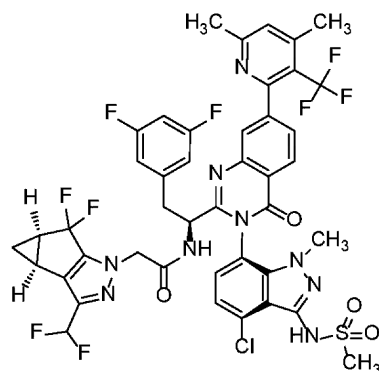
【0311】

[実施例52]

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-(4,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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

【0312】

【化143】



表題化合物は、2-クロロ-4,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)ピ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-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-(4,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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=978.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.37 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.87 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.67 (dd, 1H, J=1.8, 8.0 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.23 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.69 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.62 (br dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 4.54 (d, 2H, J=4.5 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.10 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.6-2.7 (m, 7H), 2.42 (td, 2H, J=3.7, 7.5 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (br dd, 1H, J=1.6, 3.7 Hz)

【0313】

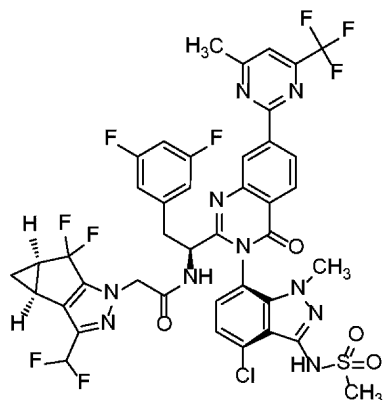
[実施例53]

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-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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

【0314】

【化144】



10

表題化合物は、2-クロロ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミ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-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-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.54分;観察されたイオン=963.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.01 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.75 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.44 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.83 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.25 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.64 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.36 (br dd, 1H, J=1.3, 7.0 Hz), 1.02 (td, 1H, J=2.0, 3.5 Hz)

20

30

【0315】

【実施例54】

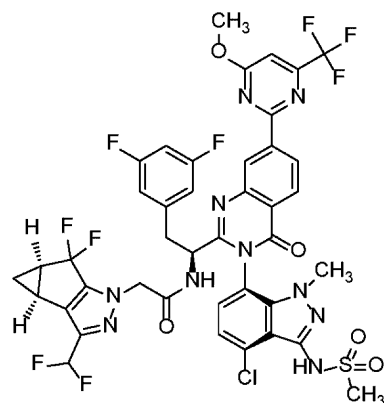
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0316】

40

50

【化 1 4 5】



10

表題化合物は、2-クロロ-4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミ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-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-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.58分;観察されたイオン=979.4(M-H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.0-9.0 (m, 1H), 8.71 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.42 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.2-7.2 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.67 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.60 (br dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.1-3.1 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.34 (br dd, 1H, J=1.3, 6.7 Hz), 0.99 (br dd, 1H, J=1.8, 3.3 Hz), 0.0-0.0 (m, 1H) 【0 3 1 7】

20

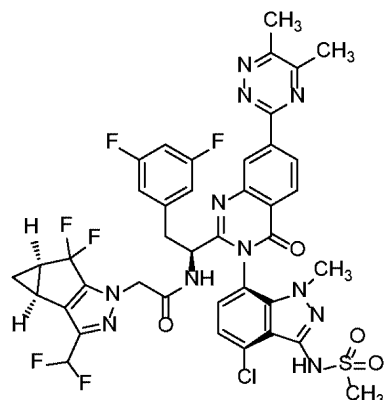
[実施例55]

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-(5,6-ジメチル-1,2,4-トリアジン-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-((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 1 8】

【化 1 4 6】



40

表題化合物は、3-クロロ-5,6-ジメチル-1,2,4-トリア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-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-(5,6-ジ

50

メチル-1,2,4-トリアジン-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-((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Fを使用して分析した:保持時間=1.36分;観察されたイオン=910.3(M-H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.95 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.69 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.42 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.28 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.21 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.68 (br t, 2H, J=54.8 Hz), 6.61 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.10 (dd, 1H, J=9.1, 14.2 Hz), 2.78 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.42 (br d, 1H, J=4.5 Hz), 1.34 (br dd, 2H, J=1.2, 6.9 Hz), 0.99 (td, 1H, J=2.1, 3.6 Hz)

10

【0319】

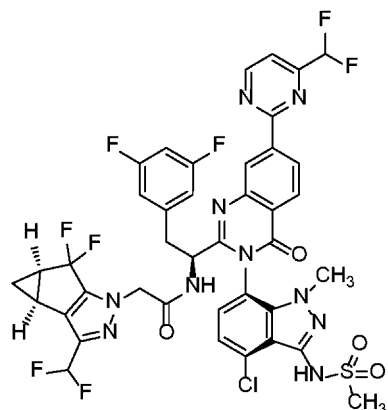
[実施例56]

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-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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

【0320】

【化147】

20



30

表題化合物は、2-クロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリミ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-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-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.43分;観察されたイオン=933.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.19 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.98 (s, 1H), 8.73 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.41 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.76 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.21 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.6-7.0 (m, 5H), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=6.3 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.34 (br dd, 1H, J=1.2, 6.9 Hz), 1.0-1.0 (m, 1H)

40

【0321】

[実施例57]

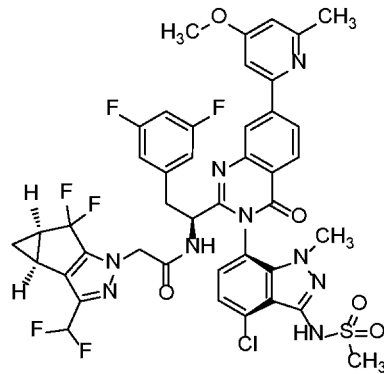
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-

50

イル)アセトアミドの調製

【0322】

【化148】



表題化合物は、2-クロロ-4-メトキシ-6-メチルピ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-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-6-メチルピリジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.2分;観察されたイオン=926.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.41 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.36 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.19 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 7.37 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.28 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.1-7.2 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, J=1.8 Hz), 6.77 (br d, 1H, J=2.4 Hz), 6.68 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.61 (br dd, 2H, J=2.4, 8.3 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.09 (dd, 1H, J=9.1, 14.2 Hz), 2.63 (d, 3H, J=17.6 Hz), 2.41 (br dd, 2H, J=4.0, 7.6 Hz), 1.34 (br d, 1H, J=5.7 Hz), 0.99 (br dd, 1H, J=1.8, 3.3 Hz)

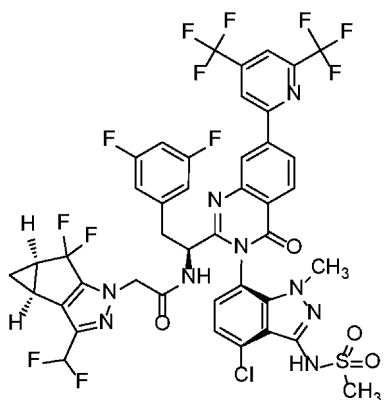
【0323】

[実施例58]

N-((S)-1-(7-(4,6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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

【0324】

【化149】



表題化合物は、2-クロロ-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ピ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Dに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-(7-(4,6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.6分;観察されたイオン=1016.5(M-H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.72 (t, 1H, J=1.2 Hz), 8.70 (s, 1H), 8.45 (d, 2H, J=1.2 Hz), 8.19 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.20 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.67 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.61 (dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=7.2 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.2, 14.3 Hz), 2.41 (br dd, 2H, J=3.6, 7.2 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.99 (br dd, 1H, J=1.8, 3.9 Hz)

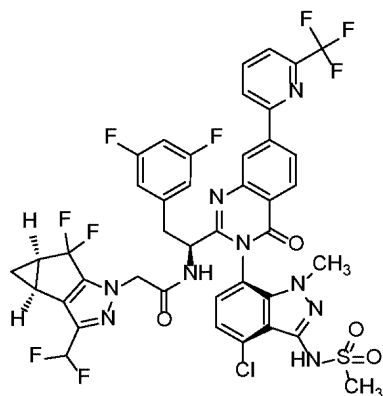
【0325】

[実施例59]

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-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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)アセトアミドの調製

【0326】

【化150】



表題化合物は、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピ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-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-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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=948.4(M-H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.66 (s, 1H), 8.4-8.4 (m, 3H), 8.22 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.88 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.28 (br d, 1H, J=8.0 Hz), 7.20 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.61 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.67 (br t, 2H, J=54.7 Hz), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.41 (br dd, 2H, J=3.7, 7.3 Hz), 1.34 (br d, 1H, J=5.4 Hz), 0.99 (br dd, 1H, J=1.9, 3.7 Hz)

【0327】

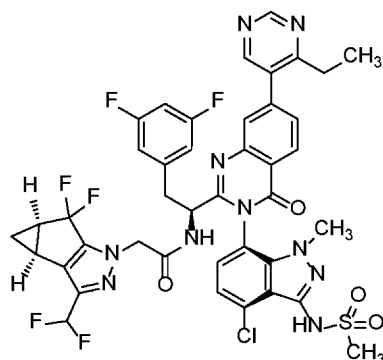
[実施例60]

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-エチルピリミジン-5-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

【0328】

【化151】



10

表題化合物は、5-ブromo-4-エチルピリミ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-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-エチルピリミジン-5-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Fを使用して分析した:保持時間=1.32分;観察されたイオン=911.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.41 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 7.90 (s, 1H), 7.69 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 7.29 (br s, 1H), 7.2-7.3 (m, 1H), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.52 (br s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.23 (br s, 3H), 3.1-3.1 (m, 1H), 2.89 (br d, 2H, J=7.7 Hz), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.34 (br d, 1H, J=6.0 Hz), 1.28 (br t, 4H, J=7.5 Hz), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

【0329】

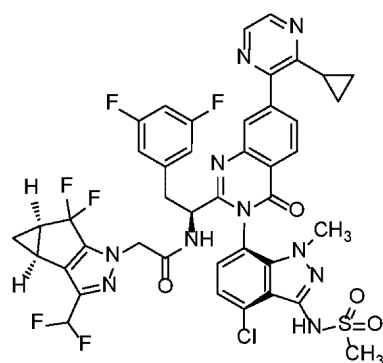
30

[実施例61]

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-シクロプロピルピラジン-2-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

【0330】

【化152】



40

表題化合物は、2-クロロ-3-シクロプロピルピラジンをカップリングパートナーとして使

50

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-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-シクロプロピルピラジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.44分;観察されたイオン=923.3 (M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.5-8.6 (m, 1H), 8.47 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.42 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.18 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.9-8.0 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.21 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.61 (dd, 2H, J=2.4, 8.0 Hz), 6.66 (t, 1H, J=54.8 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J=4.2 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.40 (br dd, 2H, J=4.3, 7.3 Hz), 2.24 (s, 1H), 1.34 (br d, 1H, J=5.7 Hz), 1.25 (qd, 2H, J=3.2, 4.7 Hz), 1.0-1.1 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 1H)

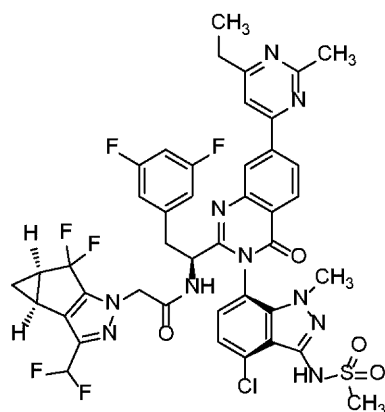
【0331】

[実施例62]

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-(6-エチル-2-メチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0332】

【化153】



表題化合物は、4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリミ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-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-(6-エチル-2-メチルピリミジン-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Fを使用して分析した:保持時間=1.43分;観察されたイオン=925.4 (M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.21 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.52 (d, 2H, J=3.3 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.48 (br dd, 3H, J=4.9, 14.2 Hz), 3.23 (s, 2H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.9-2.9 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.40 (t, 4H, J=7.6 Hz), 0.9-1.0 (m, 1H)

【0333】

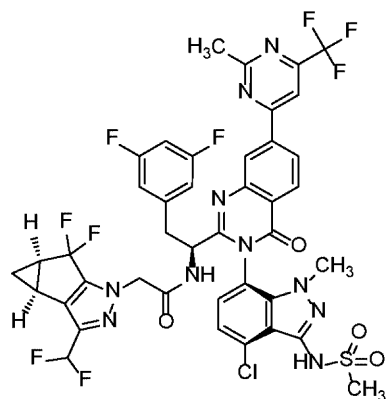
[実施例63]

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-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0334】

【化154】



10

表題化合物は、4-クロロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミ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-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-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-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=963.3(M-H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.75 (s, 1H), 8.4-8.5 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.28 (br d, 1H, J=8.0 Hz), 7.21 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.52 (d, 2H, J=4.2 Hz), 3.60 (s, 3H), 3.48 (dd, 1H, J=4.9, 14.2 Hz), 3.26 (br s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.2, 14.3 Hz), 2.92 (s, 3H), 2.42 (br dd, 2H, J=4.0, 8.2 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

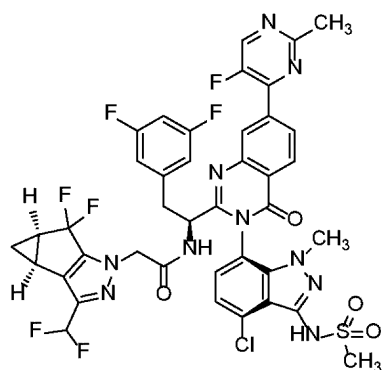
【0335】

[実施例64]

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-(5-フルオロ-2-メチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0336】

【化155】



40

50

表題化合物は、4-クロロ-5-フルオロ-2-メチルピリミ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-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-(5-フルオロ-2-メチルピリミジン-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Fを使用して分析した:保持時間=1.39分;観察されたイオン=913.4(M-H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.78 (d, 1H, J=3.3 Hz), 8.59 (s, 1H), 8.4-8.4 (m, 1H), 8.35 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.30 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.23 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.67 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.61 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J=5.7 Hz), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.48 (dd, 1H, J=4.8, 14.0 Hz), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.81 (d, 3H, J=0.9 Hz), 2.41 (br dd, 2H, J=3.9, 7.5 Hz), 1.34 (br d, 1H, J=5.7 Hz), 1.0-1.0 (m, 1H)

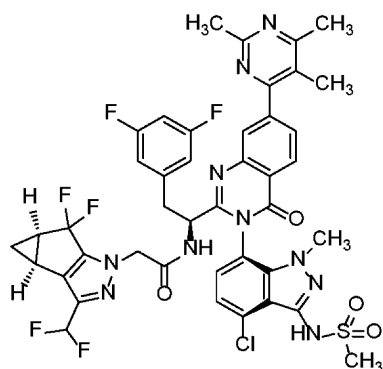
【0337】

[実施例65]

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-(2,5,6-トリメチルピリミジン-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-((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

【0338】

【化156】



表題化合物は、4-クロロ-2,5,6-トリメチルピリミ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-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-(2,5,6-トリメチルピリミジン-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-((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Fを使用して分析した:保持時間=1.32分;観察されたイオン=925.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.40 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.00 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H, J=1.5, 8.0 Hz), 7.30 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.21 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.77 (br d, 1H, J=2.4 Hz), 6.67 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.6-6.6 (m, 2H), 4.51 (d, 2H, J=2.7 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.1-3.1 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.6-2.6 (m, 3H), 2.40 (br d, 2H, J=3.9 Hz), 2.33 (s, 3H), 1.33 (s, 1H), 0.98 (br d, 1H, J=3.3 Hz)

【0339】

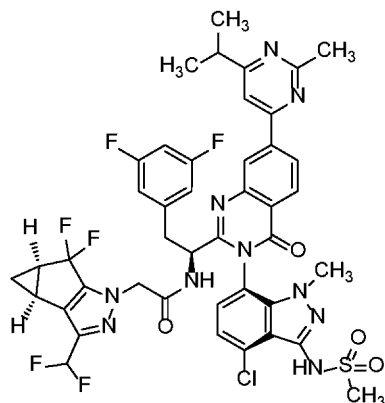
[実施例66]

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-(6-イソプロピル-2-メチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0340】

【化157】



10

表題化合物は、4-クロロ-6-イソプロピル-2-メチルピリミ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-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-(6-イソプロピル-2-メチルピリミジン-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=939.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.63 (s, 1H), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.21 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J=3.6 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.48 (dd, 2H, J=4.9, 14.2 Hz), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.1-3.1 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.42 (br dd, 2H, J=4.3, 8.2 Hz), 1.40 (d, 6H, J=6.9 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.99 (br dd, 1H, J=1.9, 3.4 Hz)

20

30

【0341】

[実施例67]

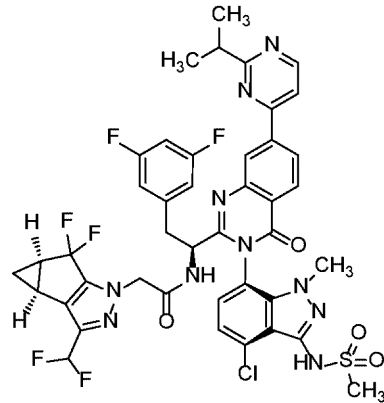
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-イソプロピルピリミジン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0342】

40

50

【化 1 5 8】



10

表題化合物は、4-クロロ-2-イソプロピルピリミ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-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-イソプロピルピリミジン-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=925.4 (M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.86 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.74 (t, 1H, J=1.2 Hz), 8.42 (d, 2H, J=1.2 Hz), 7.99 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.22 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J=6.0 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.46 (d, 6H, J=6.9 Hz), 1.33 (s, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H) 【0343】

20

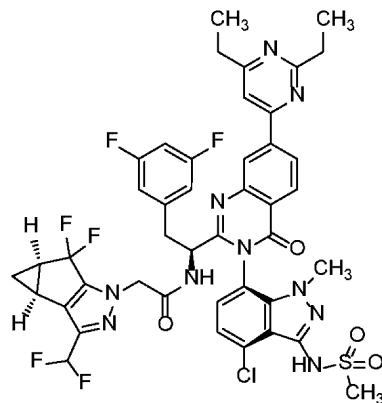
[実施例68]

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-(2,6-ジエチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

30

【0344】

【化 1 5 9】



40

表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジエチルピリミ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-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-(2,6-ジエチルピリミジン-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

50

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=939.5(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.7-8.7 (m, 1H), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.21 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.53 (d, 2H, J=5.1 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.48 (br dd, 2H, J=4.9, 14.2 Hz), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.0-3.1 (m, 3H), 2.91 (q, 2H, J=7.5 Hz), 2.41 (br dd, 2H, J=4.0, 7.9 Hz), 1.3-1.5 (m, 7H), 0.99 (br dd, 1H, J=2.1, 3.6 Hz)

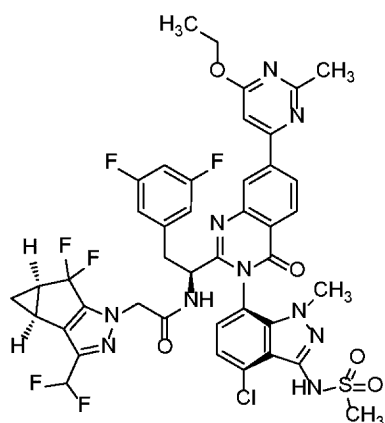
【0345】

[実施例69]

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-(6-エトキシ-2-メチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0346】

【化160】



表題化合物は、4-クロロ-6-エトキシ-2-メチルピリミ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-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-(6-エトキシ-2-メチルピリミジン-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Fを使用して分析した:保持時間=1.53分;観察されたイオン=941.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.55 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.4-8.4 (m, 1H), 8.2-8.3 (m, 1H), 7.28 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 2H), 4.5-4.5 (m, 3H), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.48 (br d, 1H, J=19.4 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.42 (ddd, 2H, J=2.2, 3.9, 5.8 Hz), 1.45 (t, 2H, J=7.2 Hz), 1.34 (s, 1H), 0.9-1.0 (m, 1H)

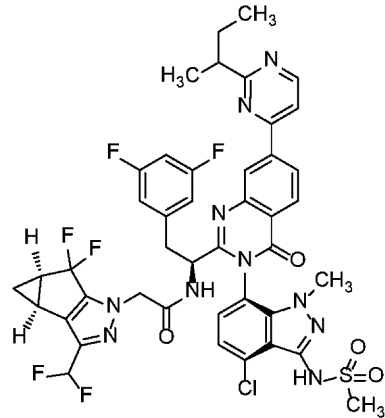
【0347】

[実施例70]

N-((1S)-1-(7-(2-(sec-ブチル)ピリミジン-4-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

【0348】

【化 1 6 1】



10

表題化合物は、2-(sec-ブチル)-4-クロロピリミ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Dに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((1S)-1-(7-(2-(sec-ブチル)ピリミジン-4-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=939.4 (M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.86 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.7-8.7 (m, 1H), 8.42 (t, 2H, J=1.3 Hz), 7.99 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.61 (dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 6.67 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=6.9 Hz), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.46 (d, 1H, J=4.8 Hz), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 2H), 2.41 (br dd, 2H, J=3.9, 7.5 Hz), 2.01 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.43 (d, 3H, J=7.2 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.9-1.0 (m, 4H)

20

【0349】

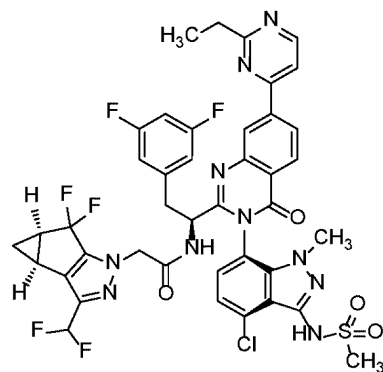
[実施例71]

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-エチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

30

【0350】

【化 1 6 2】



40

表題化合物は、4-クロロ-2-エチルピリミ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-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-エチルピリミジ

50

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=911.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.85 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.71 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.00 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.29 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 7.21 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.53 (br d, 2H, J=4.2 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.46 (br s, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 4H), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.47 (t, 3H, J=7.7 Hz), 1.34 (br d, 1H, J=6.0 Hz), 0.99 (br s, 1H)

【0351】

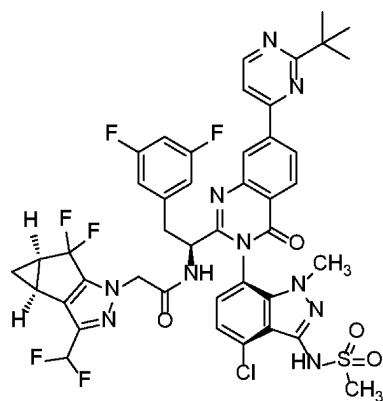
10

[実施例72]

N-((S)-1-(7-(2-(tert-ブチル)ピリミジン-4-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

【0352】

【化163】



20

表題化合物は、2-(tert-ブチル)-4-クロロピリミ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Dに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-(7-(2-(tert-ブチル)ピリミジン-4-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Fを使用して分析した:保持時間=1.56分;観察されたイオン=939.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.87 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.8-8.8 (m, 1H), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.96 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.48 (dd, 1H, J=4.8, 14.0 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.5-1.5 (m, 9H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0353】

30

[実施例73]

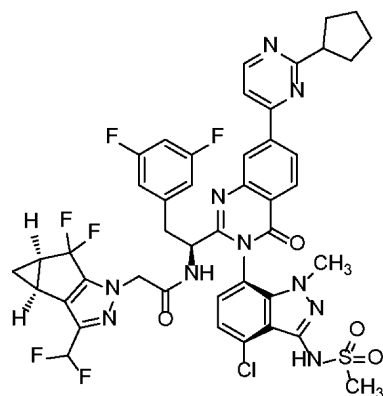
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-シクロペンチルピリミジン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0354】

40

50

【化 1 6 4】



10

表題化合物は、4-クロロ-2-シクロペンチルピリミ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-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-シクロペンチルピリミジン-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=951.5(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.84 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.72 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.97 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.54 (d, 2H, J=6.6 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 3H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.12 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.41 (br dd, 2H, J=4.0, 7.3 Hz), 2.2-2.2 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.95 (br dd, 2H, J=3.3, 5.1 Hz), 1.8-1.8 (m, 2H), 1.33 (br d, 1H, J=5.7 Hz), 0.98 (br dd, 1H, J=1.8, 3.6 Hz)

20

【 0 3 5 5】

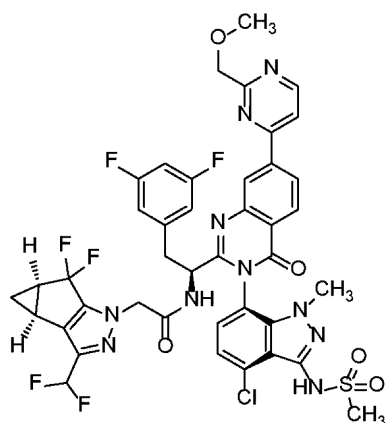
[実施例74]

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-(メトキシメチル)ピリミジン-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)アセトアミドの調製

30

【 0 3 5 6】

【化 1 6 5】



40

表題化合物は、4-クロロ-2-(メトキシメチル)ピリミ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-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-(メト

50

キシメチル)ピリミジン-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Fを使用して分析した:保持時間=1.3分;観察されたイオン=927.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.94 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.72 (s, 1H), 8.43 (d, 2H, J=1.2 Hz), 8.10 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.29 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.20 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J=3.3 Hz), 3.6-3.6 (m, 7H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.2, 14.3 Hz), 2.41 (br dd, 2H, J=4.0, 8.2 Hz), 1.33 (s, 1H), 0.98 (br dd, 1H, J=2.1, 3.6 Hz)

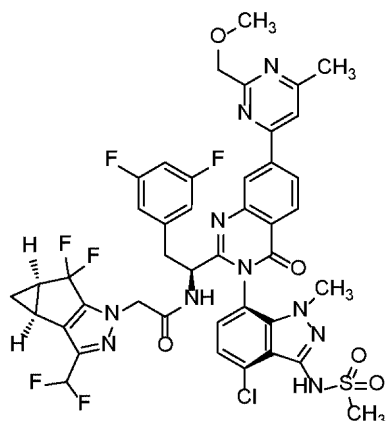
【0357】

[実施例75]

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-(メトキシメチル)-6-メチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0358】

【化166】



表題化合物は、4-クロロ-2-(メトキシメチル)-6-メチルピリミ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-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-(メトキシメチル)-6-メチルピリミジン-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Fを使用して分析した:保持時間=1.34分;観察されたイオン=941.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.70 (t, 1H, J=1.0 Hz), 8.41 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.20 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.52 (d, 2H, J=3.3 Hz), 3.6-3.6 (m, 6H), 3.48 (dd, 1H, J=5.1, 14.0 Hz), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=9.1, 13.9 Hz), 2.7-2.7 (m, 3H), 2.41 (br dd, 2H, J=4.2, 8.0 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.99 (br dd, 1H, J=1.9, 3.4 Hz)

【0359】

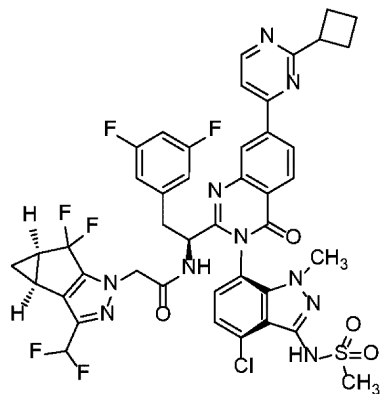
[実施例76]

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-シクロブチルピリミジン-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

) アセトアミドの調製

【0360】

【化167】



10

表題化合物は、4-クロロ-2-シクロブチルピリミ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-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-シクロブチルピリミジン-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=937.4 (M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.85 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.76 (s, 1H), 8.43 (d, 2H, J=1.5 Hz), 7.98 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.29 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.22 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.54 (d, 2H, J=6.6 Hz), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 4H), 3.48 (br dd, 2H, J=4.8, 14.0 Hz), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.2-3.2 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.4-2.4 (m, 2H), 2.2-2.2 (m, 1H), 2.06 (br d, 1H, J=1.2 Hz), 1.33 (br d, 1H, J=5.4 Hz), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

【0361】

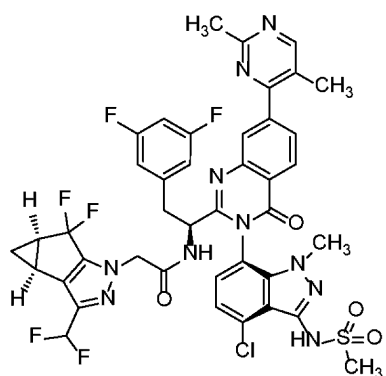
[実施例77]

30

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-ジメチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0362】

【化168】



40

表題化合物は、4-クロロ-2,5-ジメチルピリミ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-

50

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-ジメチルピリミジン-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Fを使用して分析した:保持時間=1.32分;観察されたイオン=911.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.70 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.08 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7.87 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.21 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.67 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.61 (dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J=3.6 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.47 (dd, 1H, J=5.1, 14.0 Hz), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.09 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.75 (s, 3H), 2.4-2.4 (m, 5H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

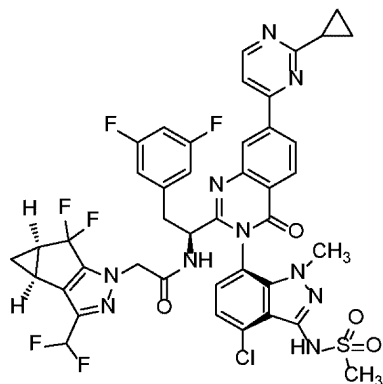
【0363】

[実施例78]

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-シクロプロピルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0364】

【化169】



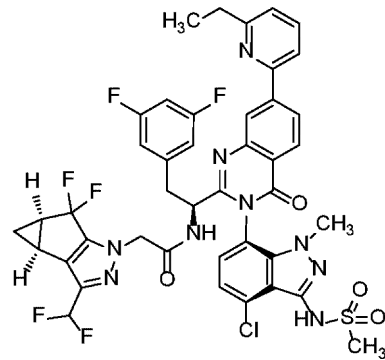
表題化合物は、4-クロロ-2-シクロプロピルピリミジンをカップリングパートナーとして使用して、一般の手順Dに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-シクロプロピルピリミジン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.43分;観察されたイオン=923.6(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.75 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.66 (s, 1H), 8.3-8.4 (m, 2H), 7.90 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J=6.0 Hz), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.2-1.4 (m, 3H), 1.1-1.2 (m, 2H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0365】

[実施例79]

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-(6-エチルピリジン-2-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

【 0 3 6 6 】
【 化 1 7 0 】



10

表題化合物は、2-ブロモ-6-エチルピ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-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-(6-エチルピリジン-2-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=910.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.53 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.37 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.29 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.9-7.9 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H, J=2.2, 6.4 Hz), 7.28 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.18 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.68 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.61 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J=4.2 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.10 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.95 (q, 2H, J=7.5 Hz), 2.41 (br dd, 2H, J=4.0, 7.6 Hz), 1.41 (t, 3H, J=7.6 Hz), 1.34 (br d, 1H, J=5.7 Hz), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

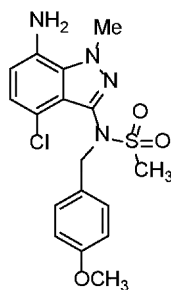
【 0 3 6 7 】

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代替調製

30

【 0 3 6 8 】

【 化 1 7 1 】



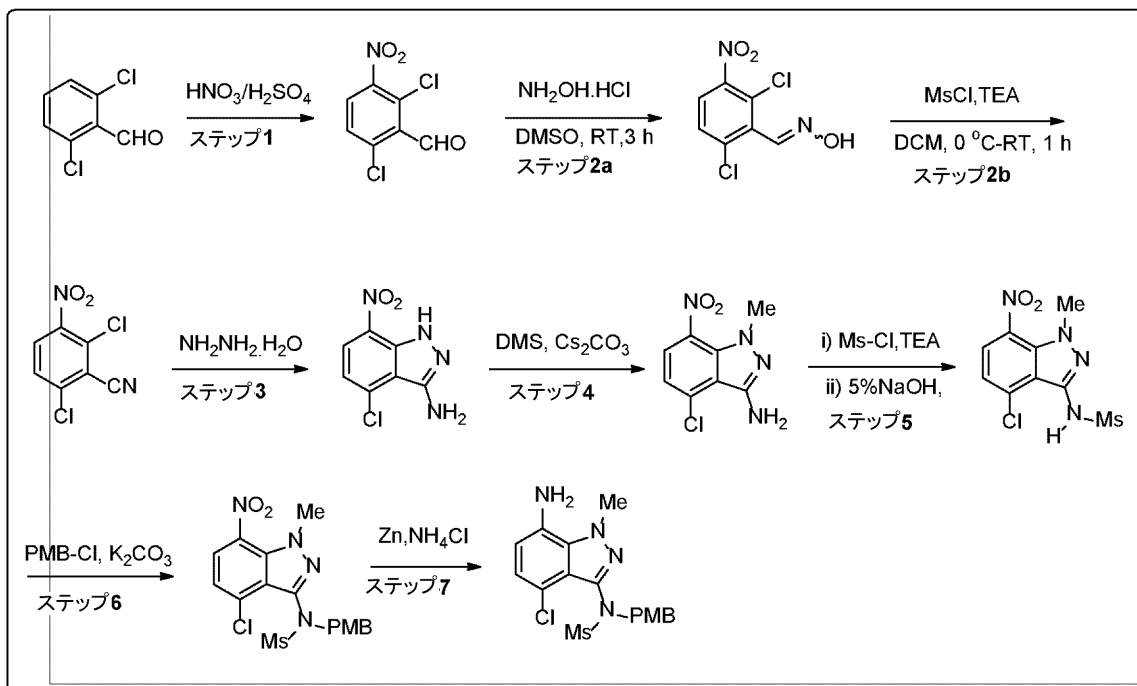
40

合成スキーム:

【 0 3 6 9 】

50

【化 1 7 2】



10

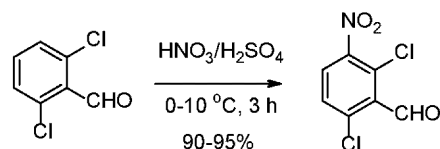
20

【 0 3 7 0】

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

【 0 3 7 1】

【化 1 7 3】



30

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).

40

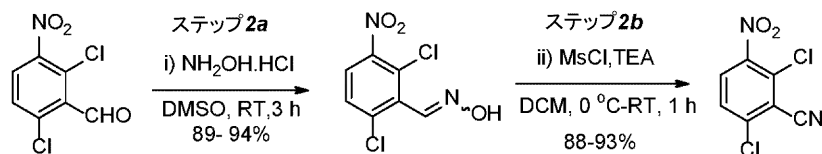
【 0 3 7 2】

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 3 7 3】

50

【化 1 7 4】



(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。

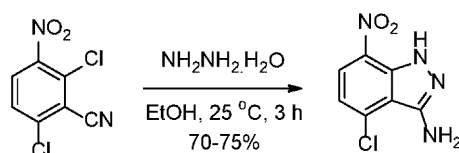
(ステップ2b) 0~5℃のDCM(9.04L、8.0V)中の粗オキシム(上記の調製物、1.13kg、4.80mol、1.0当量)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(「TEA」、1.02kg、10.09mol、2.1当量)を添加した。5分間攪拌した後、メタンスルホニルクロリド(0.60kg、5.29mol、1.1当量)を15℃でゆっくりと添加した(観察:添加中に発熱が認められる)。次いで、反応塊を室温で30~45分間攪拌した。反応(反応の進行をTLC;移動相:ヘキサン中20%酢酸エチルによりモニターした)の完了後、反応塊を水(6.78L、6.0V)で希釈し、有機層を分離し、水層をDCM(3.4L、3.0V)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

【0 3 7 4】

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

【0 3 7 5】

【化 1 7 5】



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

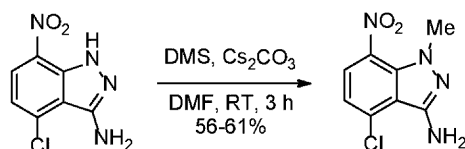
オープン内にて50℃で7～8時間(水分含有率が1.5%未満に達するまで)乾燥させて、乾燥生成物、4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン(549.0g、収率75%)を赤レンガ色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.36 (bs, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 4.73 (bs, 2H).

【0376】

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

【0377】

【化176】



10

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-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).

20

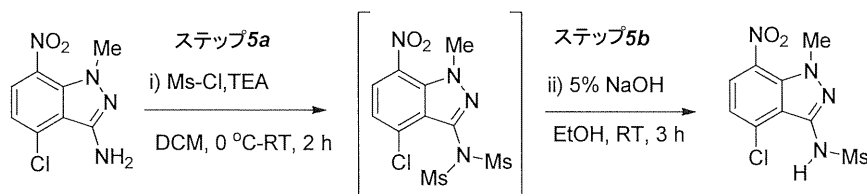
【0378】

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

30

【0379】

【化177】



40

(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

50

-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。

(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).

10

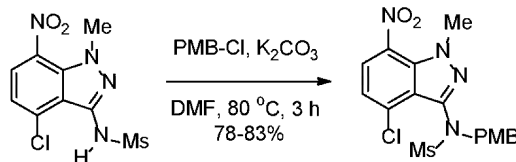
【0380】

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

20

【0381】

【化178】



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).

30

40

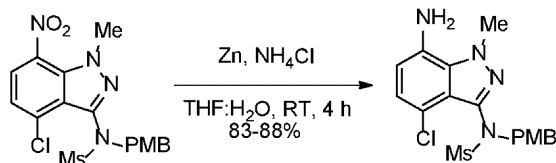
【0382】

50

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

【0383】

【化179】



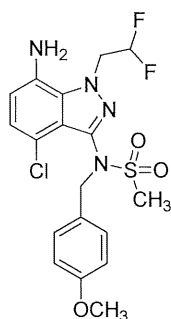
室温のTHF(3.50L、10.0V)及び水(7.0L、20.0V)の混合物中の亜鉛粉(540.0g、8.23 mol、10.0当量)の攪拌懸濁液に、塩化アンモニウム(NH₄Cl)(449.0g、8.23mol、10.0当量)を添加した。混合物に、THF(7.0L、20.0V)中のN-(4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(350g、0.823 mol、1.0当量)を添加した。反応混合物を室温で3~4時間攪拌した。反応(インプロセスTLC/HPLCによりモニターした)の完了後、混合物を酢酸エチル(3.5L、10.0V)及び水(1.12 L、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を通して濾過し、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).

【0384】

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:

【0385】

【化180】



合成スキーム:

【0386】

10

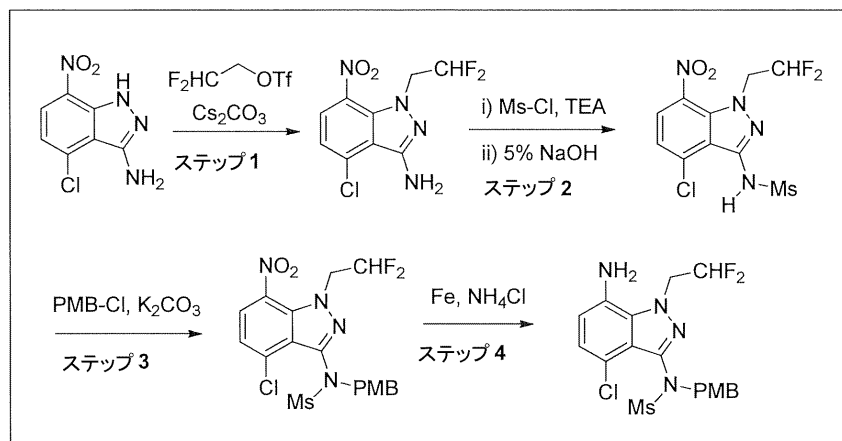
20

30

40

50

【化 1 8 1】



10

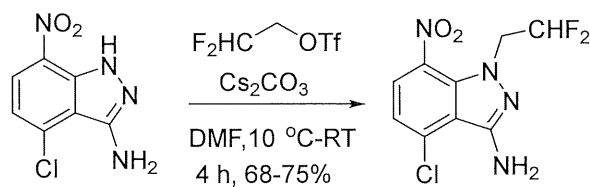
【 0 3 8 7】

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

【 0 3 8 8】

【化 1 8 2】

20



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(Cs_2CO_3)(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(540mL、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, CDCl_3): δ 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.00 (tt, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, 1H), 4.76 - 4.84 (m, 4H).

30

【 0 3 8 9】

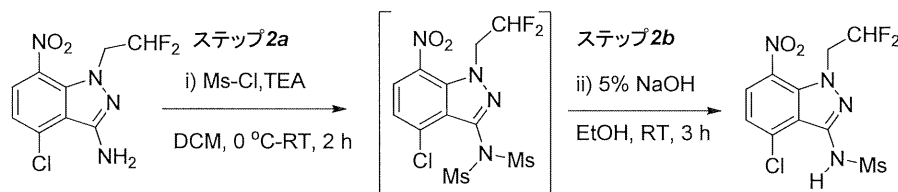
ステップ2: N-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【 0 3 9 0】

40

50

【化183】



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。

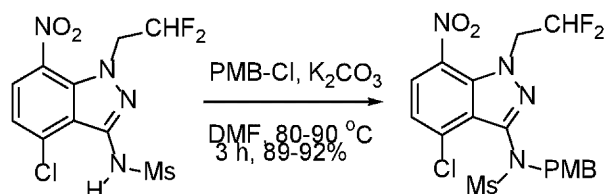
ステップ2b: 室温のエタノール(1.7L、10.0V)中のN-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド(上記で調製した物質の全体)の攪拌溶液に、5%NaOH水溶液(1.19L、7.0V)をゆっくりと添加した[注記:滴下漏斗によるゆっくりとした添加が好ましい]。反応塊を同じ温度で3時間攪拌した。反応[TLC分析のための試料調製:反応溶液のアリコート(約1mL)を2.0N HCl水溶液で酸性化してpH2~3に到達させ、次いで混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をTLCにより分析した]の完了後、反応塊を0~5℃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プン内にて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)。

【0391】

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

【0392】

【化184】



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

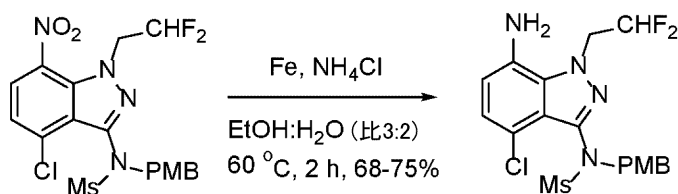
ロメチル)-4-メトキシベンゼン(67.6mL、0.5mol、1.1当量)の混合物に、炭酸カリウム(93.8g、0.59mol、1.3当量)を添加した。反応混合物を80~90℃に加熱し、同じ温度で3時間維持した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、混合物を氷冷水(4.8L、60.0V)に注ぎ入れた[注記:生成物が沈殿する際の凝集を回避するために、激しく攪拌しながらゆっくりとクエンチすることが好ましい]。得られた固体を濾過により単離し、水(480mL、3.0V)で洗浄し、次いで固体をヘキサン(320mL、2.0V)で洗浄した。真空濾過を1~2時間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。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).

【0393】

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

【0394】

【化185】



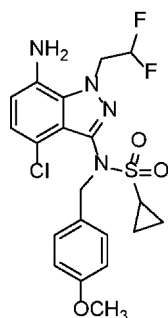
室温のEtOH(650mL、5.0V)及び水(780mL、6.0V)の混合物中の鉄粉(76.5g、1.37mol、5.0当量)の攪拌懸濁液に、塩化アンモニウム(118.0g、2.18mol、8.0当量)を添加した。混合物に、EtOH(520mL、4.0V)中のN-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(130g、0.27mol、1.0当量)を添加した。反応混合物を60℃に加熱し、次いで2時間攪拌した。反応(インプロセスTLC/HPLCによりモニターした)の完了後、混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(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(650mL、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、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(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, CDCl₃): 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, J₁ = 3.8 Hz, J₂ = 7.7 Hz, 1H), 4.98-4.69 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).

【0395】

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

【0396】

【化186】

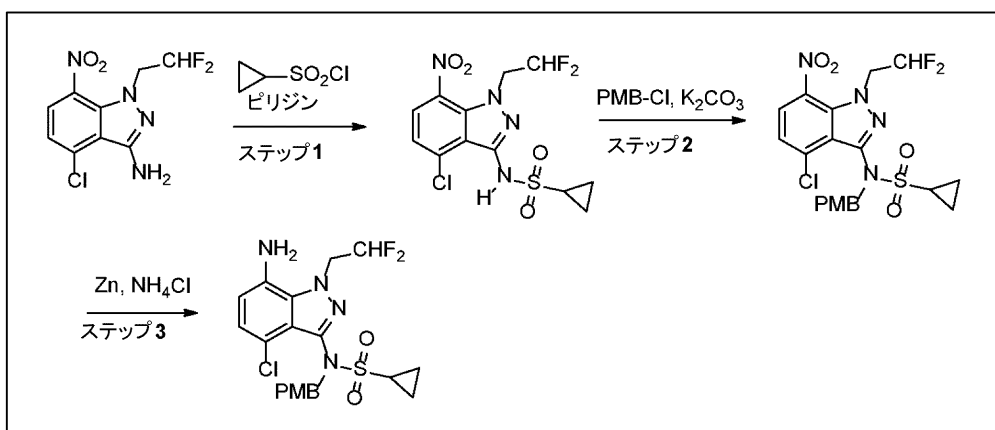


10

合成スキーム:

【0397】

【化187】



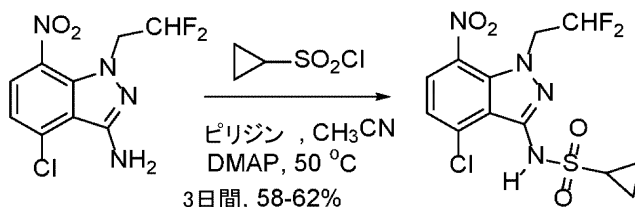
20

【0398】

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

【0399】

【化188】



40

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

50

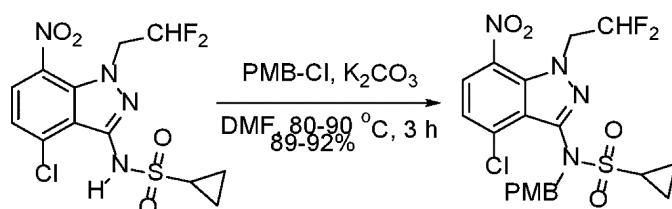
HCl水溶液(600mL、4.0V)、続いて10%ブライン溶液(1.5L、10.0V)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮して、N-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(124.0g、61%)を粘性液体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.04 (tt, J₁ = 3.8 Hz, J₂ = 7.7 Hz, 1H), 5.05 (td, J₁ = 3.8 Hz, J₂ = 14.4 Hz, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 1.65 - 1.42 (m, 2H), 1.19 - 1.13 (m, 2H).

【0400】

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

【0401】

【化189】



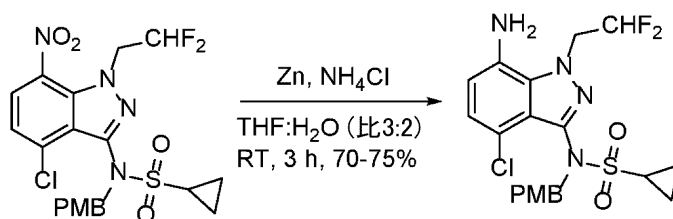
室温のDMF(1.0L、10.0V)中のN-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(100.0g、0.20mol、1.0当量)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(39.2mL、0.22mol、1.1当量)の混合物に、炭酸カリウム(128g、0.33mol、1.3当量)を添加した。反応混合物を80~90℃に加熱し、その温度で3時間維持した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、混合物を氷冷水(3.0L、30.0V)に注ぎ入れた[注記:生成物が沈殿する際の凝集を回避するために、激しく攪拌しながらゆっくり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, J₁ = 3.7 Hz, J₂ = 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).

【0402】

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

【0403】

【化190】



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、2.4m

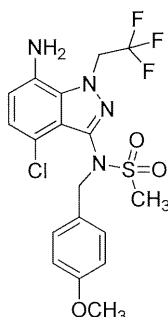
ol、10.0当量)の攪拌懸濁液に、塩化アンモニウム(129.0g、2.40mol、10.0当量)を添加した。混合物に、THF(2.4L、20.0V)中のN-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド(120g、0.2mol、1.0当量)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(インプロセスTLC/HPLCによりモニターした)の完了後、混合物を酢酸エチル(1.2L、10.0V)及び水(360mL、3.0V)で希釈した。混合物を15分間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、セラ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、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(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°C)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, CDCl₃): 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, J₁ = 3.7 Hz, J₂ = 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).

【0404】

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

【0405】

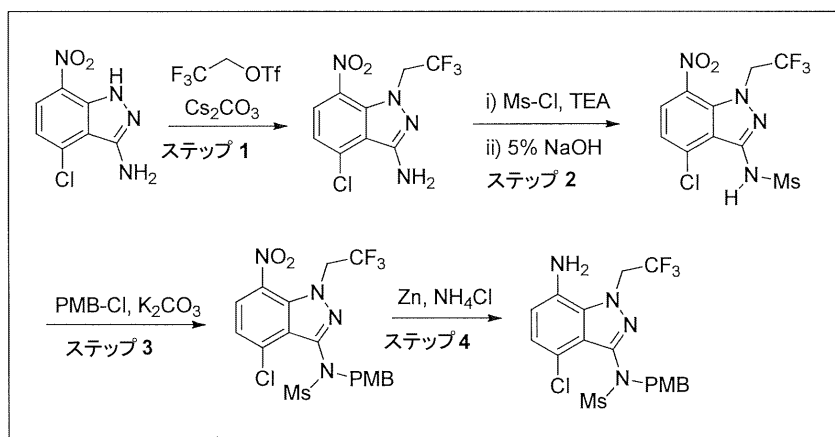
【化191】



合成スキーム:

【0406】

【化192】

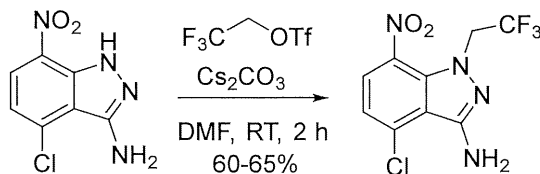


【0407】

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

【0408】

【化193】



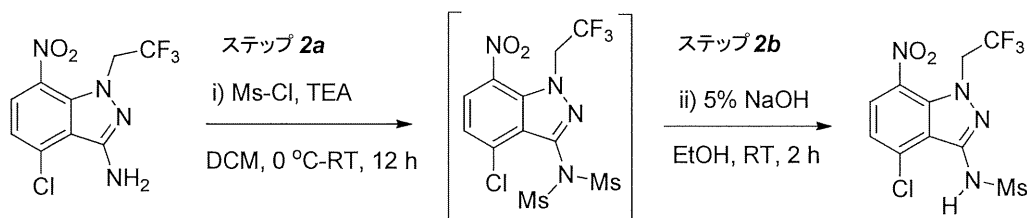
10～15℃のDMF(500mL、10.0V)中の4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン(50g、0.23mol、1.0当量)の攪拌溶液に、反応塊を20℃未満に維持するのに十分な速度で炭酸セシウム(Cs₂CO₃)(153.3g、0.47mol、2.0当量)を添加した。混合物を5～10分間攪拌し、次いで10～15℃の攪拌混合物に、反応塊を20℃未満に維持するのに十分な速度で2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(60.18g、0.26mol、1.1当量)を添加した(注記:より良好な位置選択性を得るために、ゆっくりとした添加が好ましい)。反応塊を室温にゆっくりと加温し、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).

【0409】

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

【0410】

【化194】



(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。

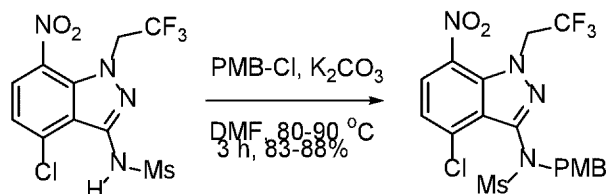
(ステップ2b): 室温のエタノール(200mL、10.0V)中のN-(4-クロロ-7-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド(上記で調製した物質の全体)の攪拌溶液に、5%NaOH水溶液(140mL、7.0V)をゆっくりと添加した[注記:滴下漏斗によるゆっくりとした添加が好ましい]。反応塊を同じ温度で2時間攪拌した。反応[TLC分析のための試料調製:反応溶液のアリコート(約1.0ml)を2.0N HCl水溶液の添加により酸性化してpH2~3に到達させ、次いで混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相をTLCにより分析した]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熱し、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)で洗淨し、続いてヘキサン(60mL、3.0V)で洗淨した。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).

【0411】

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

【0412】

【化195】



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)で洗淨し、次いで固体をヘキサン(150mL、3.0V)で洗淨した。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)で洗淨した。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).

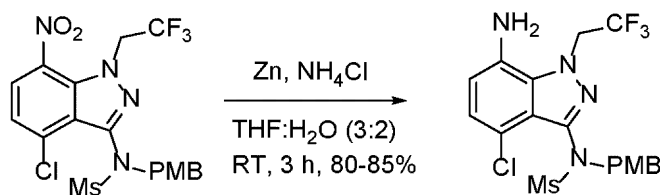
【0413】

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

【0414】

【化196】



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℃)内にて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).

【0415】

実施例80～151を調製するために使用する一般的手順、一般的分析方法及び一般的精製方法を上記に又は以下に詳細に記載する。それぞれの具体的な実施例に供給される実験手順により、その化合物を調製及び精製するために使用される一般的方法が特定される。

【0416】

一般的手順I:

攪拌子を備えたバイアルに、Pd(OAc)₂(0.1当量)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスファン(0.2当量)、K₃PO₄(3当量)及びN-((S)-1-(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-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-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(1当量、典型的には50～100mg)を添加した。バイアルに、適切なハロゲン化アリール又はハロゲン化ヘテロアリール(3当量)を添加した。バイアルにセプタムキャップで蓋をし、次いでアルゴン雰囲気下に置いた(真空/充填×3)。バイアルにTHF:水(4:1)を添加して、ボロン酸エステル中の反応体積0.05Mを得た。反応混合物を真空/アルゴン充填(×3)により脱気した。反応混合物を周囲温度、45℃又は60℃のいずれかで終夜(約18時間)攪拌した。周囲温度に冷却したら、反応混合物を濃縮し、残留物をHPLC精製に供して、示されている生成物を得た。

【0417】

一般的手順J:

攪拌子を備えたバイアルに、Pd(OAc)₂(0.1当量)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシ

-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスファン(0.2当量)、 K_3PO_4 (3当量)及びN-((S)-1-(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-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-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(1当量、典型的には50~100mg)を添加した。バイアルに、適切なハロゲン化アリール又はヘテロハロゲン化アリール(3当量)を添加した。バイアルにセブタムキャップで蓋をし、次いでアルゴン雰囲気下に置いた(真空/充填×3)。バイアルにTHF:水(4:1)を添加して、ボロン酸エステル中の反応体積0.05Mを得た。反応混合物を真空/アルゴン充填(×3)により脱気した。反応混合物を周囲温度、45℃又は60℃のいずれかで終夜(約18時間)撹拌した。周囲温度に冷却したら、反応混合物を濃縮し、残留物をHPLC精製に供して、示されている生成物を得た。

【0418】

一般的手順Q:

$Pd(OAc)_2$ (0.1当量)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスファン(0.2当量)、リン酸三カリウム(3当量)及びN-((S)-1-(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)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-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(1当量)を、アルゴン下で、撹拌子を備えた乾燥反応容器中で合わせた。容器に、適切なハロゲン化アリール又はヘテロアリール(3当量)を添加した。容器をアルゴンで脱気し、THF/水(4:1、0.05M)を添加した。混合物をアルゴンで脱気し、混合物を次いで周囲温度、45℃又は60℃のいずれかで終夜(およそ18時間)撹拌した。周囲温度に冷却したら、混合物をHPLC精製に供して、所望の生成物を得た。

【0419】

LCMS方法A:

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=アセトニトリル;流速=0.45mL/分;勾配{時点(分)/時点での%B(%)}=0/3、0.4/3、7.5/98、9.5/98、9.6/3、10/3;カラム温度=35℃。

【0420】

LCMS方法B:

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=アセトニトリル中0.1%ギ酸;流速=0.6mL/分;勾配{時点(分)/時点での%B(%)}=0/3、0.4/3、3.2/98、3.8/98、4.2/3、4.5/3;カラム温度=35℃。

【0421】

LCMS方法D:

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=アセトニトリル中0.1%ギ酸;流速=0.6mL/分;勾配{時点(分)/時点での%B(%)}=0/3、0.4/3、7.5/98、9.5/98、9.6/3、10/3;カラム温度=35℃。

【0422】

LCMS方法G:

カラム:Acquity UPLC BEH C18、2.1×100mm、1.7 µm粒子;溶媒A=95:5 水:MeCN 0.1%ギ酸含有;溶媒B=5:95 水:MeCN 0.1%ギ酸含有;流速=0.8mL/分;勾配{時点(分)/時点での%B(%)}=0/0、3.5/100、4.5/100;UV 検出=220nm及び254nm。

【0423】

[実施例80]

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-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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

10

20

30

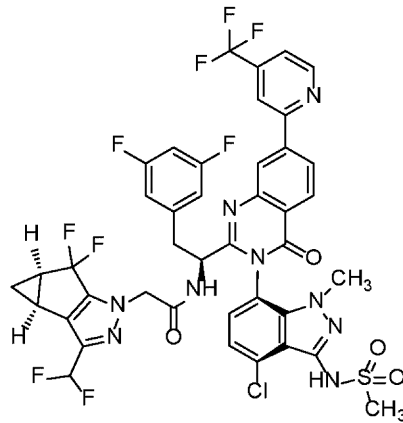
40

50

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

【0424】

【化197】



10

表題化合物は、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピ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Q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-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.59分;観察されたイオン=950.2(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 9.02 (d, J=5.07 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=1.19 Hz, 1 H), 8.35 - 8.47 (m, 3 H), 7.77 (dd, J=5.07, 0.89 Hz, 1 H), 7.17 - 7.32 (m, 2 H), 6.57 - 6.81 (m, 4 H), 4.46 - 4.57 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.49 (dd, J=14.01, 5.07 Hz, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 3.11 (dd, J=14.16, 9.39 Hz, 1 H), 2.37 - 2.46 (m, 2 H), 1.31 - 1.37 (m, 1 H), 0.96 - 1.03 (m, 1 H).

20

【0425】

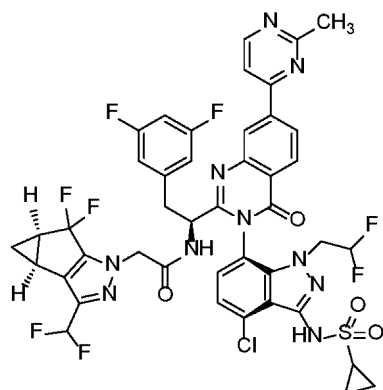
30

[実施例81]

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-(2-メチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0426】

【化198】



40

50

表題化合物は、4-クロロ-2-メチルピリミ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J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-(2-メチルピリミジン-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Fを使用して分析した:保持時間=1.38分;観察されたイオン=973.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.86 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.69 (s, 1H), 8.4-8.4 (m, 2H), 8.02 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.40 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 7.31 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.80 (tt, 1H, J=2.2, 9.1 Hz), 6.70 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.57 (br dd, 2H, J=2.1, 7.7 Hz), 6.04 (t, 1H, J=55.3 Hz), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9.2 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.4-4.5 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.9-2.9 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 3H)

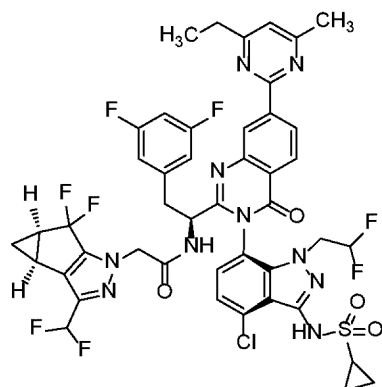
【0427】

[実施例82]

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-(4-エチル-6-メチルピリミジン-2-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

【0428】

【化199】



表題化合物は、2-クロロ-4-エチル-6-メチルピリミ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J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-(4-エチル-6-メチルピリミジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.5分;観察されたイオン=1001.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.94 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.39 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.2-7.3 (m, 2H), 6.6-6.8 (m, 4H), 6.04 (br t, 1H, J=55.3 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9.5 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.5 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, J=9.2, 14.3 Hz), 2.9-3.0 (m, 3H), 2.65 (s, 2H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 4H)

【0429】

[実施例83]

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-(4-エチル-6-メチルピリミジン-2-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

10

20

30

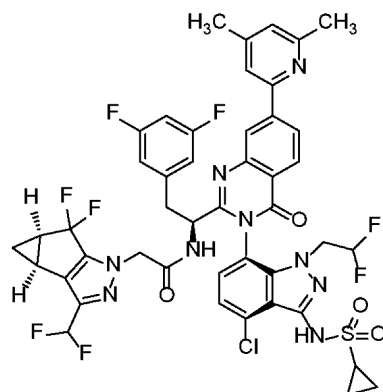
40

50

ル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4,6-ジメチルピリジン-2-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

【0430】

【化200】



10

表題化合物は、2-ブロモ-4,6-ジメチルピ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J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-(4,6-ジメチルピリジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.46分;観察されたイオン=986.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.45 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.38 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.23 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.39 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 7.27 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.24 (s, 1H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.71 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.04 (t, 1H, J=55.4 Hz), 4.77 (dd, 1H, J=5.1, 9.2 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.39 (br dd, 1H, J=4.0, 14.5 Hz), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.92 (tt, 1H, J=4.9, 7.9 Hz), 2.64 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 5H), 1.36 (dt, 1H, J=5.5, 7.5 Hz), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H)

20

30

【0431】

[実施例84]

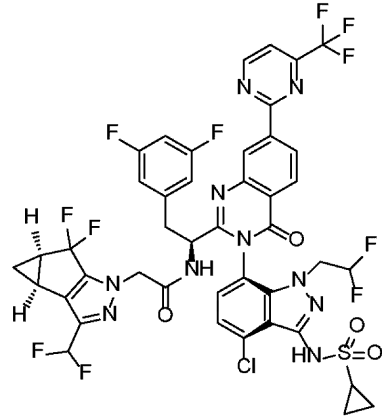
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

40

【0432】

50

【化 2 0 1】



10

表題化合物は、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミ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J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)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.33分;観察されたイオン=1027.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.32 (d, 1H, J=5.1 Hz), 9.03 (s, 1H), 8.77 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.45 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.92 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.41 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 7.33 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.69 (t, 1H, J=54.8 Hz), 6.57 (br dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 6.04 (t, 1H, J=55.3 Hz), 4.7-4.8 (m, 2H), 4.6-4.7 (m, 1H), 4.3-4.5 (m, 1H), 3.96 (br dd, 1H, J=2.8, 13.9 Hz), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.92 (tt, 1H, J=4.8, 8.0 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.36 (dt, 1H, J=6.6, 7.3 Hz), 1.1-1.1 (m, 2H), 1.0-1.0 (m, 3H)

20

【0 4 3 3】

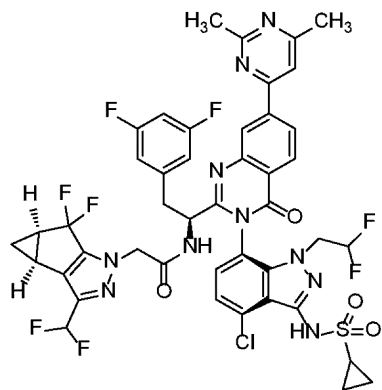
【実施例85】

30

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-(2,6-ジメチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0 4 3 4】

【化 2 0 2】



40

表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジメチルピリミ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J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

50

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-(2,6-ジメチルピリミジン-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Fを使用して分析した:保持時間=1.61分;観察されたイオン=987.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.67 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.40 (br d, 1H, J=8.0 Hz), 7.30 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.71 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.04 (br t, 1H, J=55.3 Hz), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9.2 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, J=9.4, 13.9 Hz), 2.92 (tt, 1H, J=4.8, 8.0 Hz), 2.81 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 1.0-1.0 (m, 3H)

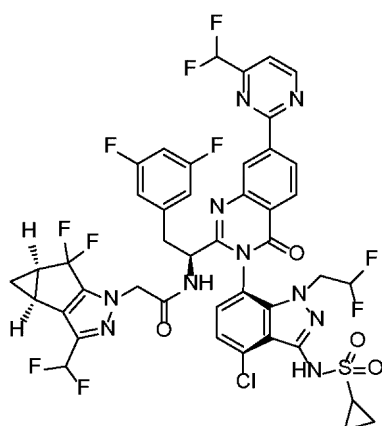
【0435】

[実施例86]

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-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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

【0436】

【化203】



表題化合物は、2-クロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリミ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J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-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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=1009.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.21 (d, 1H, J=5.1 Hz), 9.01 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.76 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 8.43 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.78 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.41 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-7.0 (m, 5H), 6.05 (br t, 1H, J=55.3 Hz), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9.5 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.4-4.5 (m, 1H), 3.96 (br dd, 1H, J=3.4, 14.8 Hz), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, J=9.5, 14.3 Hz), 2.92 (tt, 1H, J=4.8, 8.0 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 3H)

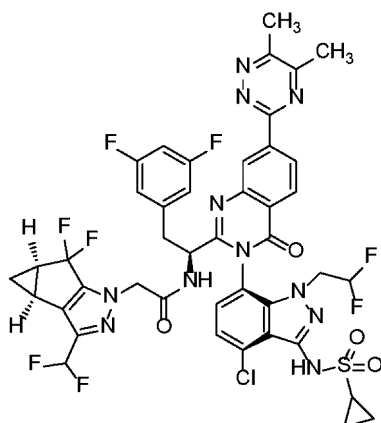
【0437】

[実施例87]

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-(5,6-ジメチル-1,2,4-トリアジン-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-((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

【0438】

【化204】



10

表題化合物は、3-クロロ-5,6-ジメチル-1,2,4-トリア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J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-(5,6-ジメチル-1,2,4-トリアジン-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-((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Fを使用して分析した:保持時間=1.54分;観察されたイオン=988.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.98 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.73 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.44 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.41 (br d, 1H, J=8.0 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 6.04 (br t, 1H, J=55.3 Hz), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9.5 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.5 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H, J=4.6, 14.2 Hz), 3.09 (dd, 1H, J=9.5, 14.3 Hz), 2.9-2.9 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H)

20

【0439】

[実施例88]

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-(6-メチルピリダジン-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-((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

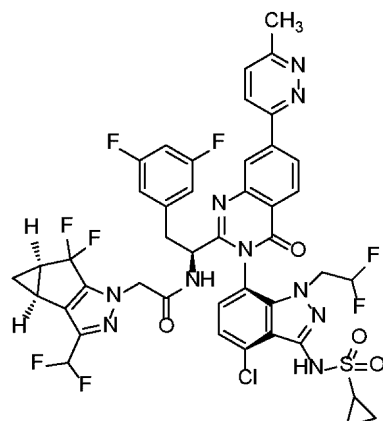
30

40

【0440】

50

【化 2 0 5】



表題化合物は、3-クロロ-6-メチルピリダ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J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-(6-メチルピリダジン-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-((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=973.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.63 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.45 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.36 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 8.31 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.83 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.40 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.31 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.05 (t, 1H, J=55.4 Hz), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9.2 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.4-4.4 (m, 1H), 3.96 (br d, 1H, J=11.3 Hz), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.9-3.0 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H)

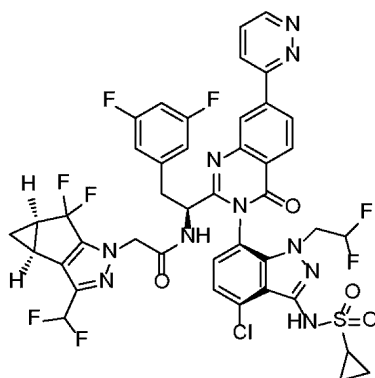
【0 4 4 1】

[実施例89]

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)-4-オキソ-7-(ピリダジン-3-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)アセトアミドの調製

【0 4 4 2】

【化 2 0 6】



表題化合物は、3-クロロピリダ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J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)-4-オキ

ソ-7-(ピリダジン-3-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=959.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.31 (dd, 1H, J=1.5, 4.8 Hz), 8.66 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.4-8.5 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 1H), 7.4-7.4 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.05 (br t, 1H, J=55.4 Hz), 4.78 (dd, 1H, J=4.8, 9.5 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.4-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.9-2.9 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.2-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H)

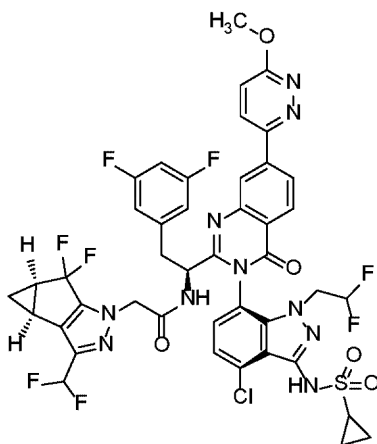
【0443】

[実施例90]

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-(6-メトキシピリダジン-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-((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

【0444】

【化207】



表題化合物は、3-クロロ-6-メトキシピリダ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J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-(6-メトキシピリダジン-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-((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=989.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.5-8.6 (m, 1H), 8.43 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.30 (s, 1H), 8.3-8.3 (m, 1H), 7.39 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.29 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-6.9 (m, 4H), 6.05 (t, 1H, J=55.3 Hz), 4.77 (dd, 1H, J=4.9, 9.4 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.95 (br dd, 1H, J=3.6, 14.9 Hz), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.9-2.9 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 1.0-1.1 (m, 3H)

【0445】

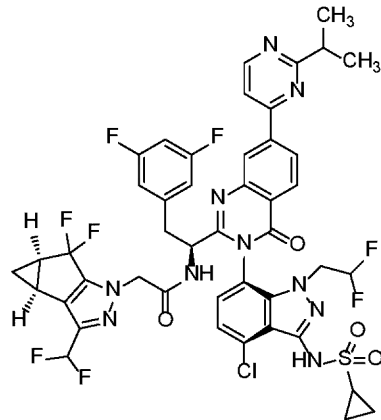
[実施例91]

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-(2-イソプロピルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0446】

【化208】



表題化合物は、4-クロロ-2-イソプロピルピリミ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J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-(2-イソプロピルピリミジン-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=1001.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.88 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.8-8.8 (m, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.02 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.41 (br d, 1H, J=7.5 Hz), 7.32 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.04 (t, 1H, J=5.4 Hz), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9.5 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.40 (br dd, 1H, J=3.6, 14.6 Hz), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.9-2.9 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.49 (d, 6H, J=6.9 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 3H)

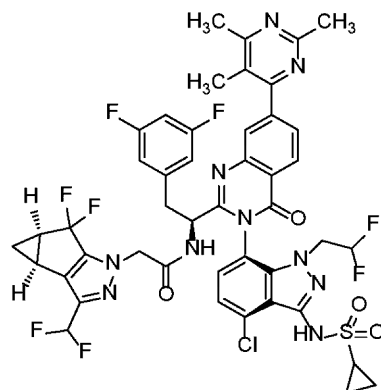
【0447】

[実施例92]

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)-4-オキソ-7-(2,5,6-トリメチルピリミジン-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-((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

【0448】

【化209】



10

20

30

40

50

表題化合物は、4-クロロ-2,5,6-トリメチルピリミ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J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)-4-オキソ-7-(2,5,6-トリメチルピリミジン-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-((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Fを使用して分析した:保持時間=1.42分;観察されたイオン=1001.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.42 (d, 1H, J=7.7 Hz), 8.02 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.8-7.8 (m, 1H), 7.41 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.05 (t, 1H, J=55.4 Hz), 4.76 (dd, 1H, J=4.8, 9.2 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.40 (br dd, 1H, J=4.0, 14.5 Hz), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.92 (tt, 1H, J=4.8, 8.0 Hz), 2.72 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.2-1.4 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 3H)

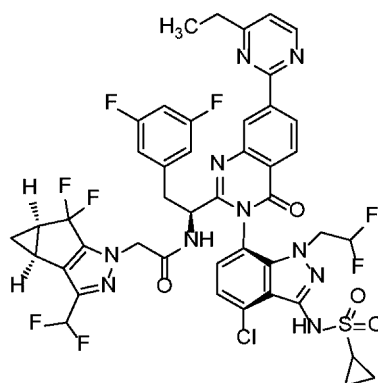
【0449】

[実施例93]

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-(4-エチルピリミジン-2-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

【0450】

【化210】



表題化合物は、2-クロロ-4-エチルピリミ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J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-(4-エチルピリミジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.33分;観察されたイオン=987.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.96 (s, 1H), 8.85 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.71 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 8.40 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.4-7.4 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.04 (br t, 1H, J=55.3 Hz), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9.5 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H, J=4.8, 14.0 Hz), 3.09 (dd, 1H, J=9.5, 14.3 Hz), 2.9-3.0 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.46 (t, 3H, J=7.6 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H)

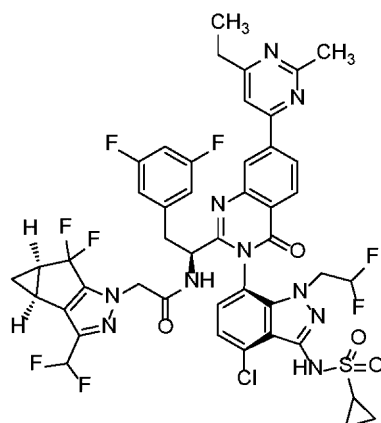
【0451】

[実施例94]

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-(6-エチル-2-メチルピリジン-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)アセトアミドの調製

【0452】

【化211】



10

表題化合物は、4-クロロ-6-エチル-2-メチルピ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J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-(6-エチル-2-メチルピリジン-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=1001.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.66 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.4-7.4 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.71 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.04 (t, 1H, J=55.3 Hz), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9.5 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.40 (br dd, 1H, J=3.3, 14.6 Hz), 3.95 (br dd, 1H, J=3.6, 14.9 Hz), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.9-3.0 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 4H), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 3H)

20

【0453】

[実施例95]

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-(3-(メチルスルホニル)ピリジン-2-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

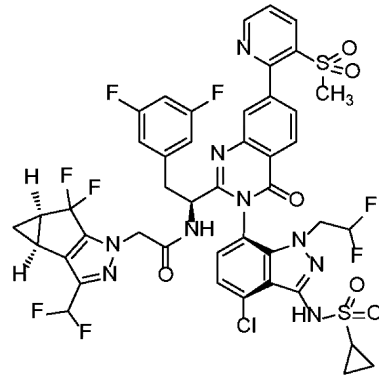
【0454】

30

40

50

【化 2 1 2】



10

表題化合物は、2-クロロ-3-(メチルスルホニル)ピ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J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-(3-(メチルスルホニル)ピリジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.34分;観察されたイオン=1036.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.98 (dd, 1H, J=1.5, 4.8 Hz), 8.69 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 8.41 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.13 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.34 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.69 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.06 (t, 1H, J=55.3 Hz), 4.79 (dd, 1H, J=4.8, 9.5 Hz), 4.6-4.6 (m, 2H), 4.4-4.5 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.9-3.0 (m, 4H), 2.43 (ddd, 2H, J=4.0, 7.6, 11.3 Hz), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H)

20

【0 4 5 5】

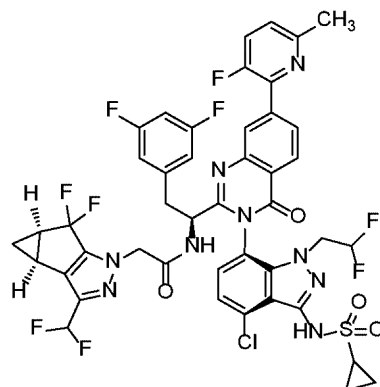
[実施例96]

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-(3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-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 4 5 6】

【化 2 1 3】



40

表題化合物は、2-クロロ-3-フルオロ-6-メチルピ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J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-(3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-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。

50

ール-7-イル)-7-(3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.46分;観察されたイオン=990.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.44 (t, 1H, J=1.3 Hz), 8.40 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.23 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.70 (d, 1H, J=8.5, 10.9 Hz), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.30 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.69 (t, 1H, J=54.8 Hz), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.05 (t, 1H, J=55.4 Hz), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9.5 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.40 (br dd, 1H, J=3.9, 15.2 Hz), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.92 (tt, 1H, J=4.8, 8.0 Hz), 2.67 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.36 (dt, 1H, J=5.4, 7.5 Hz), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 3H)

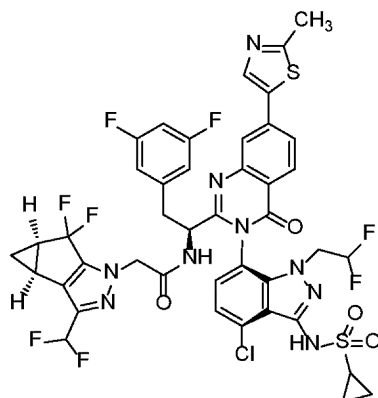
【0457】

[実施例97]

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-(2-メチルチアゾール-5-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

【0458】

【化214】



表題化合物は、5-ブロモ-2-メチルチアゾ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J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-(2-メチルチアゾール-5-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Fを使用して分析した:保持時間=1.44分;観察されたイオン=978.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.37 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.35 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.17 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.40 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 7.30 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.80 (tt, 1H, J=2.4, 9.2 Hz), 6.69 (t, 1H, J=54.8 Hz), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.04 (t, 1H, J=55.3 Hz), 4.7-4.8 (m, 2H), 4.6-4.6 (m, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.95 (br dd, 1H, J=3.0, 14.0 Hz), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.92 (tt, 1H, J=4.8, 8.0 Hz), 2.64 (d, 3H, J=1.2 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H)

【0459】

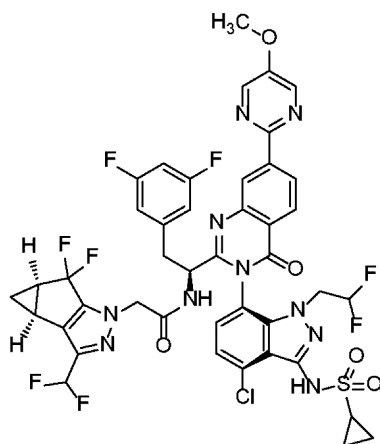
[実施例98]

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-(2-メチルチアゾール-5-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

ル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(5-メトキシピリミジン-2-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

【0460】

【化215】



表題化合物は、2-クロロ-5-メトキシピリミ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J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-(5-メトキシピリミジン-2-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=989.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.86 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.64 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.36 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.40 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.04 (t, 1H, J=55.3 Hz), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9.5 Hz), 4.69 (d, 1H, J=16.7 Hz), 4.61 (d, 1H, J=16.7 Hz), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.92 (tt, 1H, J=4.8, 8.0 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 3H)

【0461】

[実施例99]

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-(2-メトキシピリミジン-5-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

【0462】

10

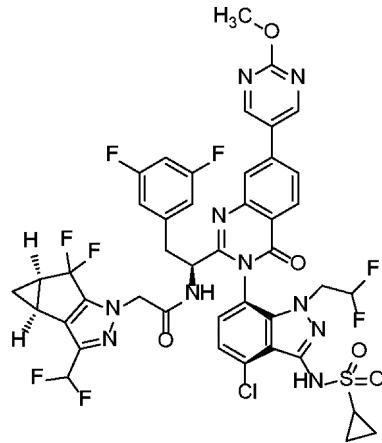
20

30

40

50

【化 2 1 6】



表題化合物は、5-ブロモ-2-メトキシピリミ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J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-(2-メトキシピリミジン-5-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Fを使用して分析した:保持時間=1.56分;観察されたイオン=989.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.08 (s, 2H), 8.41 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.18 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.99 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.39 (br d, 1H, J=7.5 Hz), 7.27 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.69 (t, 1H, J=54.8 Hz), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.04 (t, 1H, J=55.4 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.76 (dd, 1H, J=4.8, 9.2 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.92 (tt, 1H, J=4.8, 8.0 Hz), 2.44 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11.2 Hz), 1.2-1.4 (m, 1H), 1.1-1.2 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H)

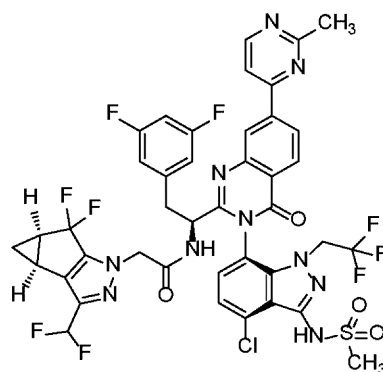
【 0 4 6 3】

【実施例100】

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-(2-メチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【 0 4 6 4】

【化 2 1 7】



表題化合物は、4-クロロ-2-メチルピリミ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Q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-(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-(2-メチルピリミジン-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=963(M-H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.86 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.68 (t, 1H, J=1.0 Hz), 8.42 (d, 2H, J=1.2 Hz), 8.01 (d, 1H, J=4.8 Hz), 7.4-7.5 (m, 2H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.71 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.5-6.5 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 3H), 4.66 (s, 1H), 4.21 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.86 (s, 3H), 2.45 (br dd, 2H, J=4.2, 8.3 Hz), 1.37 (br dd, 1H, J=1.0, 6.7 Hz), 1.0-1.0 (m, 1H)

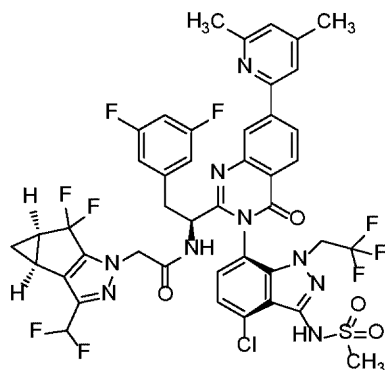
【0465】

[実施例101]

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-(4,6-ジメチルピリジン-2-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

【0466】

【化218】



表題化合物は、2-ブromo-4,6-ジメチルピ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Q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-(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-(4,6-ジメチルピリジン-2-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=978.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.42 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.33 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.20 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.41 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.22 (s, 1H), 6.4-6.8 (m, 4H), 4.6-4.8 (m, 4H), 4.18 (dd, 1H, J=8.3, 16.1 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.01 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.35 (br dd, 1H, J=1.8, 8.0 Hz), 0.99 (dt, 1H, J=1.8, 3.7 Hz)

【0467】

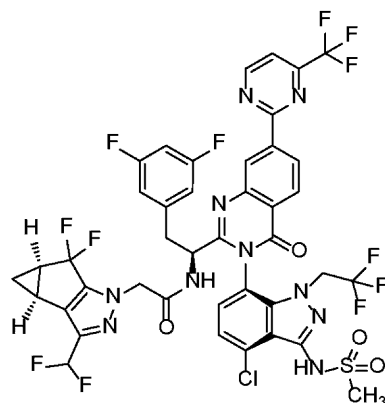
[実施例102]

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)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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)アセトアミドの調製

【0468】

【化219】



10

表題化合物は、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミ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Q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-(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)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.56分;観察されたイオン=1019.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.29 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.99 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.74 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.40 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.90 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.4-7.4 (m, 2H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.67 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.4-6.5 (m, 2H), 4.6-4.8 (m, 4H), 4.20 (dd, 1H, J=8.5, 16.2 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.02 (dd, 1H, J=9.5, 14.3 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.99 (dt, 1H, J=2.2, 3.7 Hz)

20

【0469】

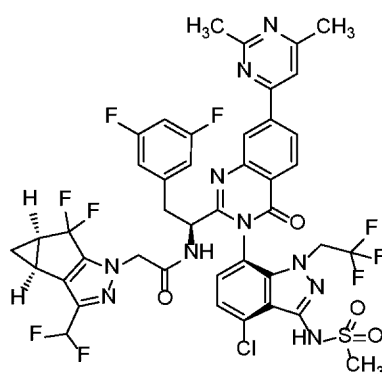
30

[実施例103]

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-(2,6-ジメチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0470】

【化220】



40

表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジメチルピリミジンをカップリングパートナーとして使用

50

して、一般的手順Q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-(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-(2,6-ジメチルピリミジン-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Fを使用して分析した:保持時間=1.42分;観察されたイオン=979.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.63 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.37 (s, 1H), 8.3-8.4 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.69 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.5-6.5 (m, 2H), 4.6-4.8 (m, 4H), 4.1-4.2 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.79 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.99 (td, 1H, J=2.1, 3.6 Hz)

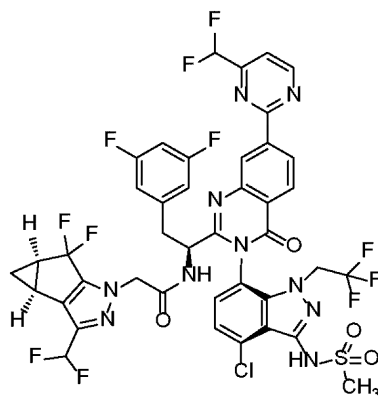
【0471】

[実施例104]

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-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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

【0472】

【化221】



表題化合物は、2-クロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリミ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Q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-(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-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.5分;観察されたイオン=999.2(M-H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.19 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.98 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.73 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.38 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.76 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.43 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-7.0 (m, 5H), 4.6-4.8 (m, 4H), 4.20 (d, 1H, J=8.0 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.02 (dd, 1H, J=9.7, 14.2 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.34 (br d, 1H, J=6.6 Hz), 0.99 (td, 1H, J=2.1, 3.6 Hz)

【0473】

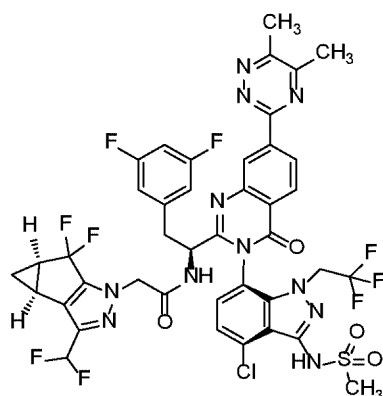
[実施例105]

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-(5,6-ジメチル-1,2,4-トリアジン-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-((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

【0474】

【化222】



10

表題化合物は、3-クロロ-5,6-ジメチル-1,2,4-トリア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Q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-(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-(5,6-ジメチル-1,2,4-トリアジン-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-((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Fを使用して分析した:保持時間=1.43分;観察されたイオン=980.1(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.97 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.72 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 8.42 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.4-7.5 (m, 2H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.71 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.51 (dd, 2H, J=1.9, 7.9 Hz), 4.7-4.8 (m, 4H), 4.22 (dd, 1H, J=8.3, 16.1 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.81 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (dt, 1H, J=1.8, 3.7 Hz)

20

30

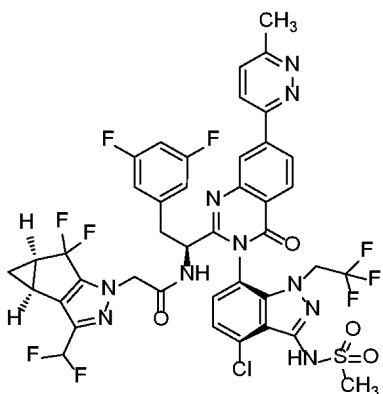
【0475】

[実施例106]

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-(6-メチルピリダジン-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-((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

【0476】

【化223】



40

50

表題化合物は、3-クロロ-6-メチルピリダ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Q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-(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-(6-メチルピリダジン-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-((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Fを使用して分析した:保持時間=1.34分;観察されたイオン=965.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.62 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.43 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.35 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 8.30 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.83 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.44 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (t, 1H, J=54.7 Hz), 6.5-6.5 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 4H), 4.22 (dd, 1H, J=8.3, 16.1 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.04 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.82 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

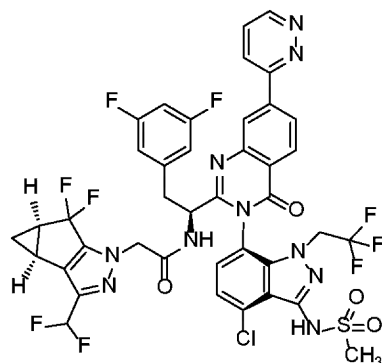
【0477】

[実施例107]

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)-4-オキソ-7-(ピリダジン-3-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)アセトアミドの調製

【0478】

【化224】



表題化合物は、3-クロロピリダ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Q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-(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)-4-オキソ-7-(ピリダジン-3-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Fを使用して分析した:保持時間=1.31分;観察されたイオン=951.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.31 (dd, 1H, J=1.5, 5.1 Hz), 8.65 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.4-8.5 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H, J=5.1, 8.6 Hz), 7.45 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 4.7-4.8 (m, 4H), 4.23 (dd, 1H, J=8.2, 16.2 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.05 (dd, 1H, J=9.5, 14.3 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (dt, 1H, J=1.9, 3.7 Hz)

【0479】

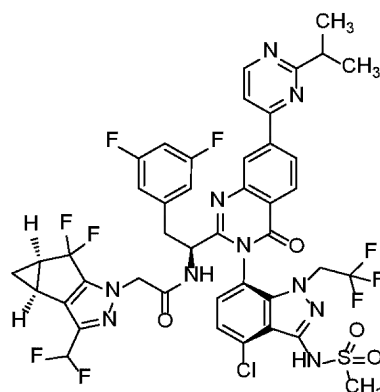
[実施例108]

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-(2-イソプロピルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0480】

【化225】



表題化合物は、4-クロロ-2-イソプロピルピリミ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Q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-(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-(2-イソプロピルピリミジン-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Fを使用して分析した:保持時間=1.54分;観察されたイオン=993.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.88 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.76 (d, 1H, J=0.9 Hz), 8.4-8.5 (m, 2H), 8.01 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.45 (br d, 1H, J=7.5 Hz), 7.39 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 4.7-4.8 (m, 4H), 4.22 (dd, 1H, J=8.5, 16.2 Hz), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.05 (dd, 1H, J=9.7, 13.9 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.49 (d, 6H, J=6.9 Hz), 1.36 (br dd, 2H, J=1.8, 7.7 Hz), 0.9-1.0 (m, 1H)

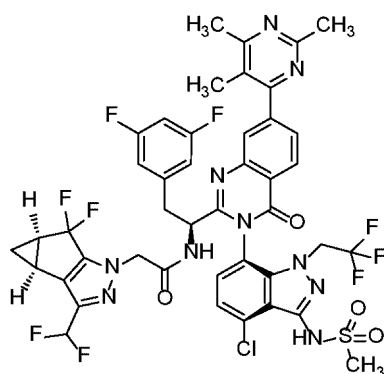
【0481】

[実施例109]

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)-4-オキソ-7-(2,5,6-トリメチルピリミジン-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-((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

【0482】

【化226】



表題化合物は、4-クロロ-2,5,6-トリメチルピリミ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Q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-(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)-4-オキソ-7-(2,5,6-トリメチルピリミジン-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-((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Fを使用して分析した:保持時間=1.39分;観察されたイオン=993.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.40 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.00 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.8-7.8 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.4-7.4 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.69 (t, 1H, J=54.8 Hz), 6.5-6.5 (m, 2H), 4.6-4.8 (m, 4H), 4.21 (dd, 1H, J=8.0, 16.4 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.03 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.72 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

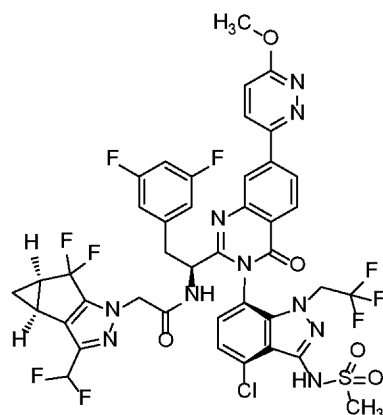
【0483】

[実施例110]

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-(6-メトキシピリダジン-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-((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

【0484】

【化227】



表題化合物は、3-クロロ-6-メトキシピリダ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Q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-(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-(6-メトキシピリダジン-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-((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=981.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.53 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.41 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.3-8.3 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 3H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (t, 1H, J=54.8 Hz), 6.5-6.5 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 4H), 4.1-4.2 (m, 4H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H, J=9.5, 14.3 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (td, 1H, J=2.1, 3.6 Hz)

【0485】

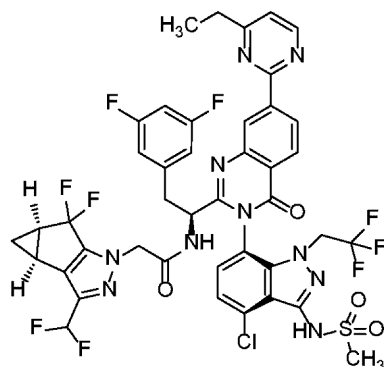
[実施例111]

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-(4-エチルピリミジン-2-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

【0486】

【化228】



10

表題化合物は、2-クロロ-4-エチルピリミ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Q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-(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-(4-エチルピリミジン-2-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=979.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.95 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.85 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.71 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 8.38 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.71 (t, 1H, J=54.7 Hz), 6.5-6.5 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 4H), 4.22 (dd, 1H, J=8.5, 16.2 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 3H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

【0487】

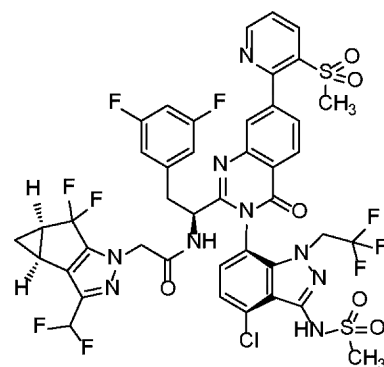
【実施例112】

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-(3-(メチルスルホニル)ピリジン-2-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

【0488】

【化229】



40

表題化合物は、2-クロロ-3-(メチルスルホニル)ピ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Q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-(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

50

-7-イル)-7-(3-(メチルスルホニル)ピリジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.35分;観察されたイオン=1028.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.98 (dd, 1H, J=1.6, 4.9 Hz), 8.69 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.39 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.11 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 6.79 (br t, 1H, J=2.4 Hz), 6.69 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.50 (br d, 2H, J=6.3 Hz), 4.7-4.8 (m, 3H), 4.6-4.7 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.96 (s, 3H), 2.44 (ddd, 2H, J=3.9, 7.5, 11.3 Hz), 1.37 (br d, 1H, J=7.5 Hz), 1.01 (br dd, 1H, J=1.8, 3.6 Hz)

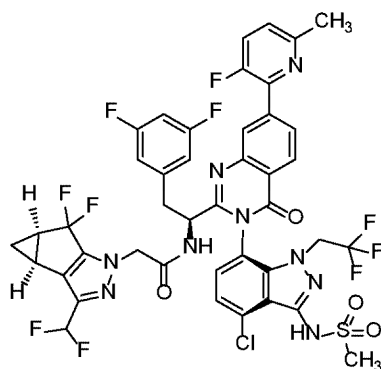
【0489】

[実施例113]

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-(3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-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

【0490】

【化230】



表題化合物は、2-クロロ-3-フルオロ-6-メチルピ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Q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-(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-(3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.53分;観察されたイオン=982.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.23 (td, 1H, J=1.3, 8.5 Hz), 7.70 (dd, 1H, J=8.5, 10.9 Hz), 7.4-7.5 (m, 3H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.50 (d, 2H, J=6.7 Hz), 4.6-4.8 (m, 4H), 4.22 (dd, 1H, J=8.3, 16.4 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.04 (dd, 1H, J=9.5, 14.3 Hz), 2.67 (s, 3H), 2.45 (td, 2H, J=3.6, 7.4 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0491】

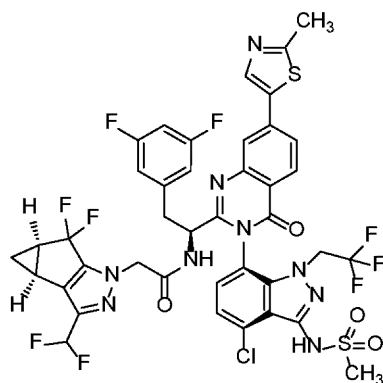
[実施例114]

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-(2-メチルチアゾール-5-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

【0492】

【化231】



10

表題化合物は、5-ブロモ-2-メチルチアゾ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Q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-(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-(2-メチルチアゾール-5-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=970.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.37 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.33 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.17 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.73 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.44 (br d, 1H, J=7.5 Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.50 (d, 2H, J=6.6 Hz), 4.7-4.8 (m, 4H), 4.2-4.3 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.03 (dd, 1H, J=9.7, 14.2 Hz), 2.64 (d, 3H, J=1.2 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (td, 1H, J=2.1, 3.6 Hz)

20

【0493】

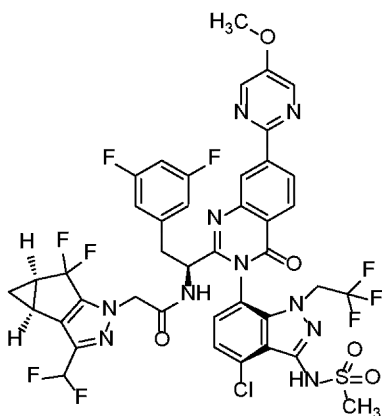
[実施例115]

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-(5-メトキシピリミジン-2-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

【0494】

【化232】



40

表題化合物は、2-クロロ-5-メトキシピリミ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Q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

50

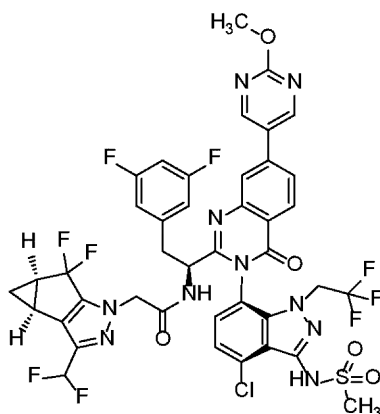
ロロ-3-(メチルスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料は、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.47分;観察されたイオン=981.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.83 (d, 1H, J=2.1 Hz), 8.68 (s, 2H), 8.61 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.32 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.42 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 7.34 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.68 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.49 (d, 2H, J=6.6 Hz), 4.6-4.8 (m, 4H), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.02 (dd, 1H, J=9.5, 14.3 Hz), 2.43 (td, 2H, J=4.0, 8.0 Hz), 1.35 (br dd, 1H, J=1.5, 6.9 Hz), 0.99 (td, 1H, J=2.1, 3.6 Hz) 【0495】

[実施例116]

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-(2-メトキシピリミジン-5-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

【0496】

【化233】



表題化合物は、5-ブロモ-2-メトキシピリミ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Q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-(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-(2-メトキシピリミジン-5-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Fを使用して分析した:保持時間=1.39分;観察されたイオン=981.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.05 (s, 2H), 8.36 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.14 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.97 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.42 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-6.8 (m, 2H), 6.48 (dd, 2H, J=1.9, 7.9 Hz), 4.7-4.8 (m, 4H), 4.19 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.42 (dt, 2H, J=4.0, 7.4 Hz), 1.35 (br d, 1H, J=7.2 Hz), 0.99 (br dd, 1H, J=2.1, 3.6 Hz)

【0497】

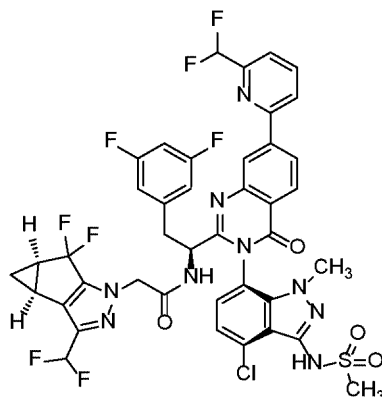
[実施例117]

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-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-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

【0498】

【化234】



10

表題化合物は、2-ブromo-6-(ジフルオロメチル)ピ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-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-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.42分;観察されたイオン=930.1(M-H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.2-9.2 (m, 1H), 8.88 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.47 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.24 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.04 (dd, 1H, J=1.8, 8.0 Hz), 7.33 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.23 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.09 (t, 1H, J=55.3 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=3.0 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.51 (dd, 1H, J=5.1, 14.0 Hz), 3.26 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.43 (dt, 2H, J=3.7, 7.5 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (br dd, 1H, J=1.8, 3.6 Hz)

20

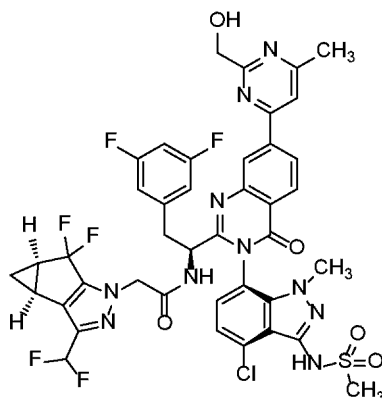
【0499】

[実施例118]

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-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0500】

【化235】



40

50

表題化合物は、(4-クロロ-6-メチルピリミジン-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-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-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピリミジン-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Fを使用して分析した:保持時間=1.31分;観察されたイオン=927.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.75 (d, 1H, J=0.9 Hz), 8.4-8.5 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.71 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.65 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.8-4.9 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=8.9, 14.0 Hz), 2.70 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.36 (br d, 1H, J=5.7 Hz), 1.01 (br dd, 1H, J=1.9, 3.4 Hz)

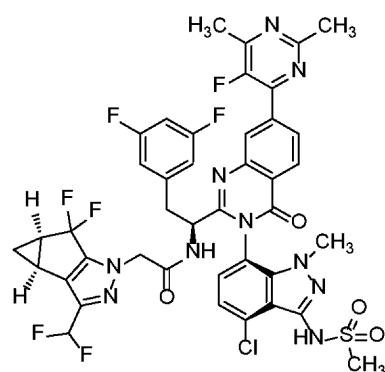
【0501】

[実施例119]

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-(5-フルオロ-2,6-ジメチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0502】

【化236】



表題化合物は、4-クロロ-5-フルオロ-2,6-ジメチルピリミ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-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-(5-フルオロ-2,6-ジメチルピリミジン-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=929.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.32 (td, 1H, J=1.3, 8.5 Hz), 7.32 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.25 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.79 (br t, 1H, J=2.4 Hz), 6.70 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.63 (dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=5.1 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.50 (dd, 1H, J=5.1, 14.0 Hz), 3.26 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.77 (d, 3H, J=0.9 Hz), 2.64 (d, 3H, J=2.7 Hz), 2.44 (br dd, 2H, J=3.9, 7.5 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.01 (br dd, 1H, J=2.1, 3.6 Hz)

【0503】

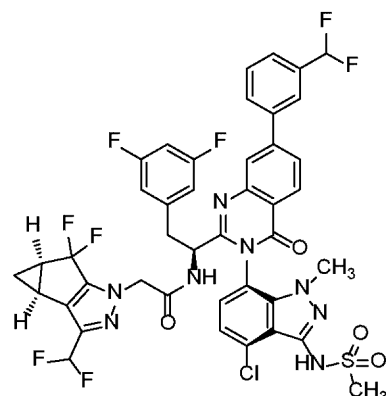
[実施例120]

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-(ジフルオロメチル)フェニル)-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

【0504】

【化237】



表題化合物は、1-ブromo-3-(ジフルオロメチル)ベンゼ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-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-(ジフルオロメチル)フェニル)-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=929 (M-H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.40 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.17 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.0-8.0 (m, 3H), 7.7-7.7 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.23 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.94 (t, 1H, J=56.0 Hz), 6.80 (br t, 1H, J=2.4 Hz), 6.70 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.64 (dd, 2H, J=2.4, 8.0 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J=4.5 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.50 (dd, 1H, J=4.9, 14.2 Hz), 3.26 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=9.2, 14.3 Hz), 2.43 (dt, 2H, J=4.2, 7.6 Hz), 1.36 (br d, 1H, J=7.5 Hz), 1.01 (br dd, 1H, J=1.9, 3.4 Hz)

【0505】

[実施例121]

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-(2-メチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0506】

10

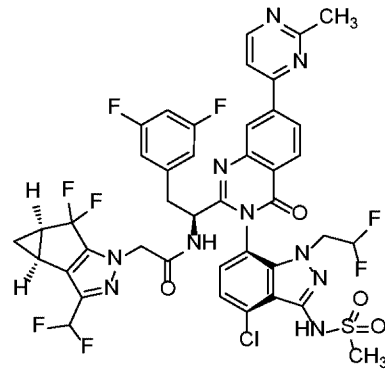
20

30

40

50

【化 2 3 8】



10

表題化合物は、4-クロロ-2-メチルピリミ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I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-(2-メチルピリミジン-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Fを使用して分析した:保持時間=1.38分;観察されたイオン=947.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.83 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.67 (s, 1H), 8.4-8.4 (m, 2H), 7.99 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.02 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 6.02 (br t, 1H, J=55.3 Hz), 4.75 (dd, 1H, J=4.8, 9.2 Hz), 4.6-4.6 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.07 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.83 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 3H), 0.99 (td, 1H, J=2.1, 3.6 Hz)

20

【0507】

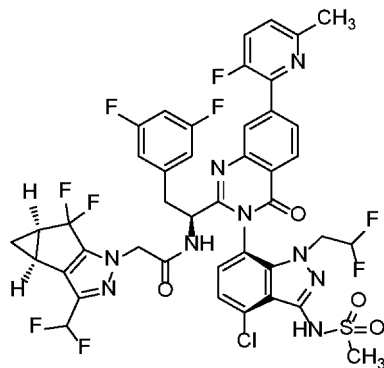
[実施例122]

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-(3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-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

【0508】

【化 2 3 9】



40

表題化合物は、2-クロロ-3-フルオロ-6-メチルピ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I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-(3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-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

50

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=964.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.42 (t, 1H, J=1.3 Hz), 8.37 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.20 (td, 1H, J=1.3, 8.5 Hz), 7.68 (dd, 1H, J=8.5, 10.9 Hz), 7.41 (dd, 1H, J=3.6, 8.6 Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.27 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.02 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 6.02 (br t, 1H, J=55.3 Hz), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.5-4.7 (m, 2H), 4.35 (br d, 1H, J=4.2 Hz), 3.8-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.07 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.64 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0509】

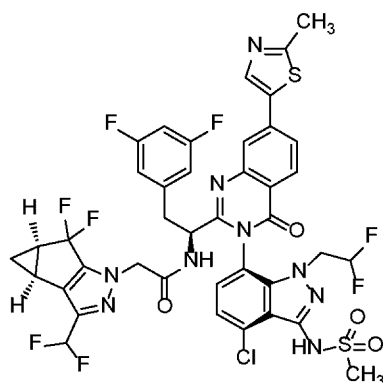
10

[実施例123]

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-(2-メチルチアゾール-5-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

【0510】

【化240】



20

表題化合物は、5-ブromo-2-メチルチアゾ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I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-(2-メチルチアゾール-5-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Fを使用して分析した:保持時間=1.5分;観察されたイオン=952.1(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.35 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.33 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.15 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.27 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.01 (br d, 1H, J=8.0 Hz), 6.01 (t, 1H, J=55.3 Hz), 4.73 (dd, 1H, J=4.8, 9.2 Hz), 4.5-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.93 (br dd, 1H, J=4.0, 15.3 Hz), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.61 (d, 3H, J=1.2 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

30

【0511】

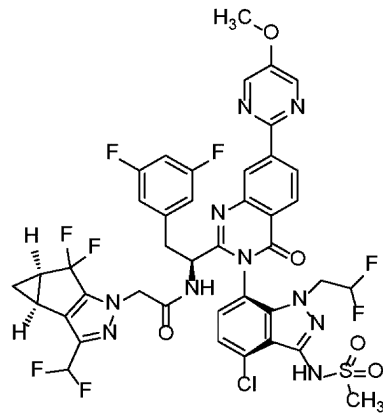
40

[実施例124]

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-(5-メトキシピリミジン-2-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

50

【 0 5 1 2 】
【 化 2 4 1 】



表題化合物は、2-クロロ-5-メトキシピリミ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I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-(5-メトキシピリミジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.46分;観察されたイオン=963.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.83 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.61 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.34 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.36 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.26 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.67 (br t, 1H, J=51.1 Hz), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.02 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 6.02 (t, 1H, J=55.4 Hz), 4.9-4.9 (m, 1H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.75 (dd, 1H, J=4.8, 9.2 Hz), 4.61 (q, 2H, J=16.4 Hz), 4.35 (br d, 1H, J=4.5 Hz), 4.05 (s, 3H), 3.94 (br d, 1H, J=11.3 Hz), 3.42 (dd, 1H, J=4.9, 14.5 Hz), 3.07 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

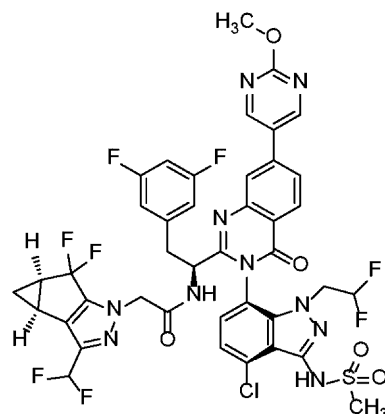
【 0 5 1 3 】

[実施例125]

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-(2-メトキシピリミジン-5-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

【 0 5 1 4 】

【 化 2 4 2 】



表題化合物は、5-ブロモ-2-メトキシピリミ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I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-(2-メトキシピリミジン-5-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Fを使用して分析した:保持時間=1.38分;観察されたイオン=963.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.05 (s, 2H), 8.38 (d, 1H, J=7.7 Hz), 8.16 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.97 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.24 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.02 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 6.02 (t, 1H, J=55.3 Hz), 4.74 (dd, 1H, J=4.8, 9.2 Hz), 4.6-4.6 (m, 2H), 4.35 (br d, 1H, J=4.2 Hz), 4.12 (s, 3H), 3.92 (br d, 1H, J=11.3 Hz), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.9-1.0 (m, 1H)

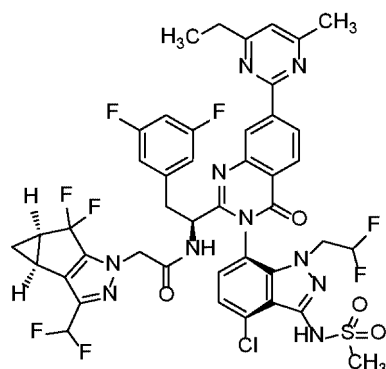
【0515】

[実施例126]

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-(4-エチル-6-メチルピリミジン-2-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

【0516】

【化243】



表題化合物は、2-クロロ-4-エチル-6-メチルピリミ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I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-(4-エチル-6-メチルピリミジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.61分;観察されたイオン=975.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.92 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.67 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 8.36 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.36 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.27 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J=6.4 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.68 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.56 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.02 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 6.02 (t, 1H, J=55.4 Hz), 4.76 (dd, 1H, J=4.9, 9.4 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.07 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.90 (q, 2H, J=7.7 Hz), 2.63 (s, 3H), 2.41 (td, 1H, J=4.5, 8.6 Hz), 1.41 (t, 3H, J=7.6 Hz), 1.34 (br dd, 1H, J=1.5, 6.9 Hz), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0517】

10

20

30

40

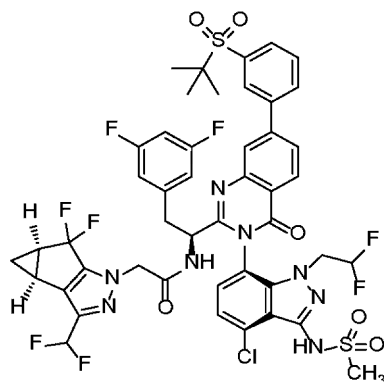
50

[実施例127]

N-((S)-1-(7-(3-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-(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

【0518】

【化244】



10

表題化合物は、1-ブromo-3-(tert-ブチルスルホニル)ベンゼ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Iに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-(7-(3-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-(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=1051.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.40 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.27 (t, 1H, J=1.6 Hz), 8.22 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.14 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.0-8.0 (m, 2H), 7.86 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.29 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.02 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 6.02 (br t, 1H, J=55.4 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.6-4.6 (m, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.06 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.9-1.0 (m, 1H)

20

【0519】

[実施例128]

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)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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)アセトアミドの調製

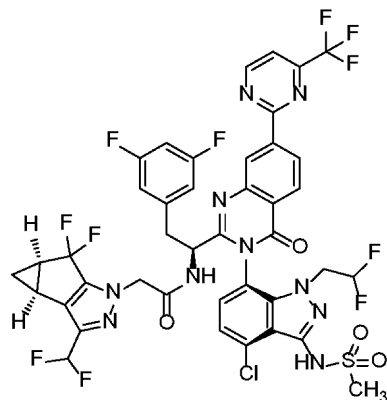
【0520】

30

40

50

【化 2 4 5】



10

表題化合物は、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミ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I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)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=

1.54分;観測されたイオン=999.3(M-H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.29 (d, 1H, J=5.1 Hz), 9.00 (s, 1H), 8.74 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 8.42 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.90 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.30 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.02 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 6.02 (t, 1H, J=55.4 Hz), 4.75 (dd, 1H, J=4.8, 9.5 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.95 (br dd, 1H, J=4.2, 15.2 Hz), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.99 (tdd, 1H, J=2.2, 3.8, 5.6 Hz)

20

【0521】

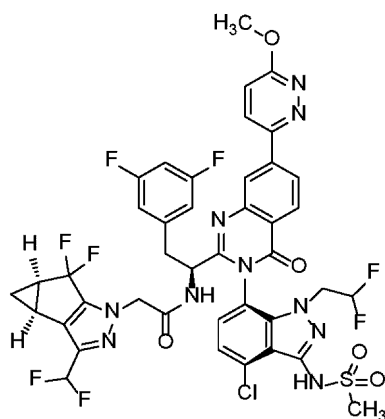
[実施例129]

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-(6-メトキシピリダジン-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-((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

【0522】

【化 2 4 6】



40

表題化合物は、3-クロロ-6-メトキシピリダ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I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

50

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-(6-メトキシピリダジン-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-((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=963.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.52 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.40 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.28 (s, 1H), 8.3-8.3 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.26 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.02 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 6.02 (t, 1H, J=55.3 Hz), 4.76 (dd, 1H, J=4.9, 9.4 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.94 (br s, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.07 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.98 (dt, 1H, J=1.9, 3.7 Hz)

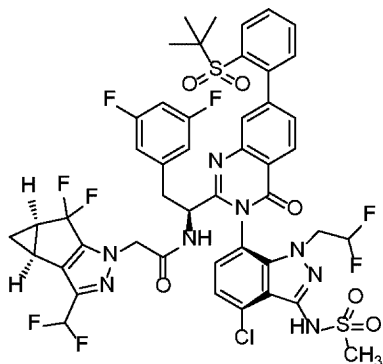
【0523】

[実施例130]

N-((S)-1-(7-(2-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-(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

【0524】

【化247】



表題化合物は、1-ブromo-2-(tert-ブチルスルホニル)ベンゼ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Iに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-(7-(2-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-(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=1051.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.23 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.16 (dd, 1H, J=1.3, 8.2 Hz), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.76 (t, 1H, J=7.7 Hz), 7.64 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.53 (dd, 1H, J=1.2, 7.5 Hz), 7.36 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.2-7.3 (m, 1H), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.04 (t, 1H, J=55.3 Hz), 4.75 (br s, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H, J=8.9, 14.0 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.17 (s, 9H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0525】

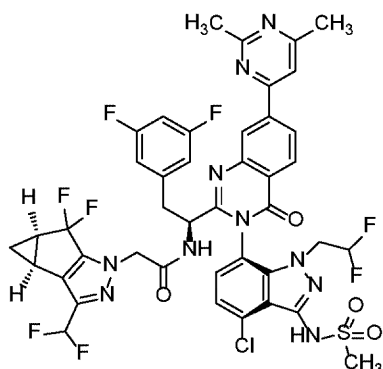
[実施例131]

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-(2,6-ジメチルピリミジン-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)アセトアミドの調製

【0526】

【化248】



表題化合物は、4-クロロ-2,6-ジメチルピリミ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I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-(2,6-ジメチルピリミジン-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=961.4(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.64 (s, 1H), 8.3-8.4 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.27 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.01 (br t, 1H, J=55.3 Hz), 4.75 (dd, 1H, J=5.1, 9.2 Hz), 4.5-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.07 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.79 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.2-1.4 (m, 1H), 0.9-1.0 (m, 1H)

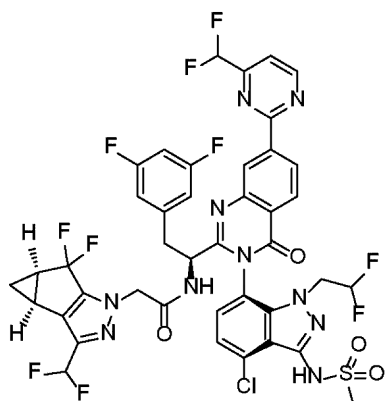
【0527】

[実施例132]

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-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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

【0528】

【化249】



10

20

30

40

50

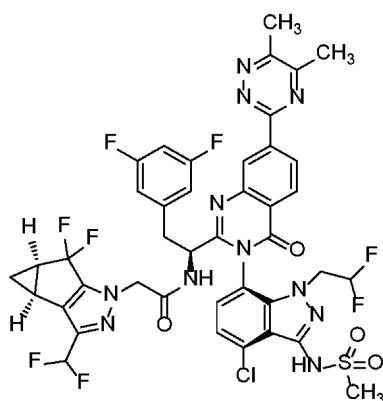
表題化合物は、2-クロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリミジンをカップリングパートナーとして使用して、一般的手順Iに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]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=983.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.19 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.99 (s, 1H), 8.7-8.7 (m, 1H), 8.40 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.76 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.29 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-7.0 (m, 5 H), 6.02 (t, 1H, J=55.4 Hz), 4.76 (dd, 1H, J=4.8, 9.2 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.95 (br dd, 1H, J=4.0, 15.1 Hz), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H) 【0529】

[実施例133]

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-(5,6-ジメチル-1,2,4-トリアジン-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-((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

【0530】

【化250】



表題化合物は、3-クロロ-5,6-ジメチル-1,2,4-トリア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I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-(5,6-ジメチル-1,2,4-トリアジン-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-((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Fを使用して分析した:保持時間=1.42分;観察されたイオン=960.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.95 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.70 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 8.41 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.29 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 6.02 (br t, 1H, J=55.4 Hz), 4.76 (dd, 1H, J=4.8, 9.5 Hz), 4.6-4.6 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.07 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.78 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0531】

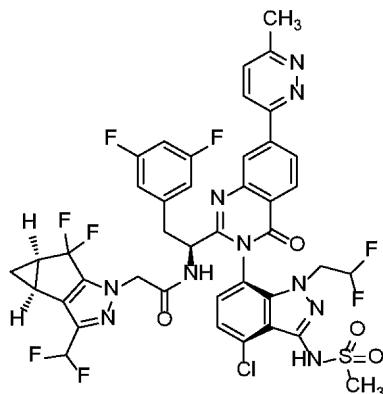
[実施例134]

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-(6-メチルピリダジン-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-((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

【0532】

【化251】



10

表題化合物は、3-クロロ-6-メチルピリダ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I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-(6-メチルピリダジン-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-((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Fを使用して分析した:保持時間=1.33分;観察されたイオン=947.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.60 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.42 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.33 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 8.28 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.80 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.36 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.27 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.55 (s, 4H), 6.02 (br t, 1H, J=55.4 Hz), 4.76 (dd, 1H, J=4.8, 9.2 Hz), 4.6-4.6 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.07 (dd, 1H, J=9.5, 14.0 Hz), 2.80 (s, 3H), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.98 (tdd, 1H, J=2.1, 3.9, 5.6 Hz)

20

30

【0533】

[実施例135]

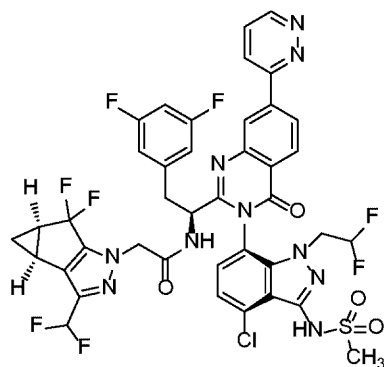
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(ピリダジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0534】

40

50

【化 2 5 2】



10

表題化合物は、3-クロロピリダ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I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)-4-オキソ-7-(ピリダジン-3-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、LC MS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.3分;観察されたイオン=933.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 9.28 (dd, 1H, J=1.6, 4.9 Hz), 8.63 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.3-8.5 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H, J=5.1, 8.6 Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.28 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.03 (br t, 1H, J=55.4 Hz), 4.76 (dd, 1H, J=4.9, 9.4 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.38 (br dd, 1H, J=4.3, 15.1 Hz), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.08 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.98 (dt, 1H, J=1.9, 3.7 Hz)

20

【0 5 3 5】

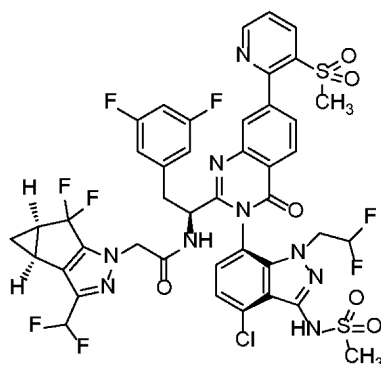
[実施例136]

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-(3-(メチルスルホニル)ピリジン-2-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 5 3 6】

【化 2 5 3】



40

表題化合物は、2-クロロ-3-(メチルスルホニル)ピ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I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-(3-(メチルスルホニル)ピリジン-2-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

50

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Fを使用して分析した:保持時間=1.34分;観察されたイオン=1010.1(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.95 (dd, 1H, J=1.6, 4.9 Hz), 8.66 (dd, 1H, J=1.5, 8.0 Hz), 8.38 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.1-8.1 (m, 1H), 7.8-7.8 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.66 (br t, 1H, J=53.9 Hz), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.04 (br t, 1H, J=55.3 Hz), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.3-4.5 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.41 (ddd, 2H, J=4.0, 7.6, 11.3 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0537】

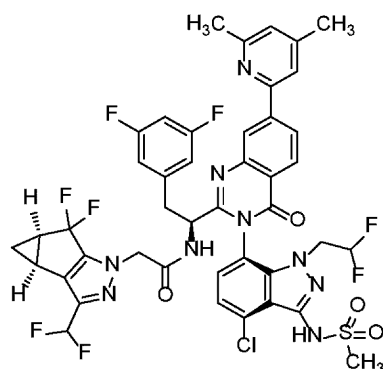
10

[実施例137]

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-(4,6-ジメチルピリジン-2-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

【0538】

【化254】



20

表題化合物は、2-ブロモ-4,6-ジメチルピ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I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-(4,6-ジメチルピリジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.46分;観察されたイオン=960.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.43 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.35 (d, 1H, J=7.7 Hz), 8.20 (dd, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.24 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.22 (s, 1H), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.02 (t, 1H, J=55.4 Hz), 4.75 (dd, 1H, J=4.8, 9.2 Hz), 4.6-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.62 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 5H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.9-1.0 (m, 1H)

【0539】

30

[実施例138]

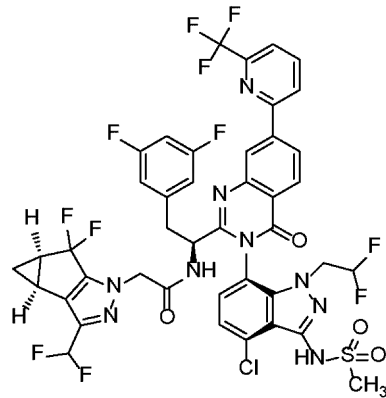
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0540】

40

50

【化 2 5 5】



10

表題化合物は、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピ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I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)-4-オキソ-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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Fを使用して分析した:保持時間=1.56分;観察されたイオン=100.3(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) シフト 8.7-8.7 (m, 1H), 8.3-8.4 (m, 3H), 8.22 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.88 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.28 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 6.02 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 6.02 (br t, 1H, J=55.3 Hz), 4.75 (dd, 1H, J=4.8, 9.2 Hz), 4.6-4.6 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.08 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.3-2.5 (m, 2H), 1.2-1.4 (m, 1H), 0.9-1.0 (m, 1H)

20

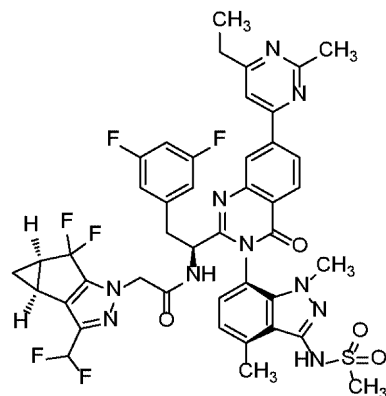
[実施例139]

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)-(3P)-7-(6-エチル-2-メチルピリミジン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アセトアミドの調製

30

【0541】

【化 2 5 6】



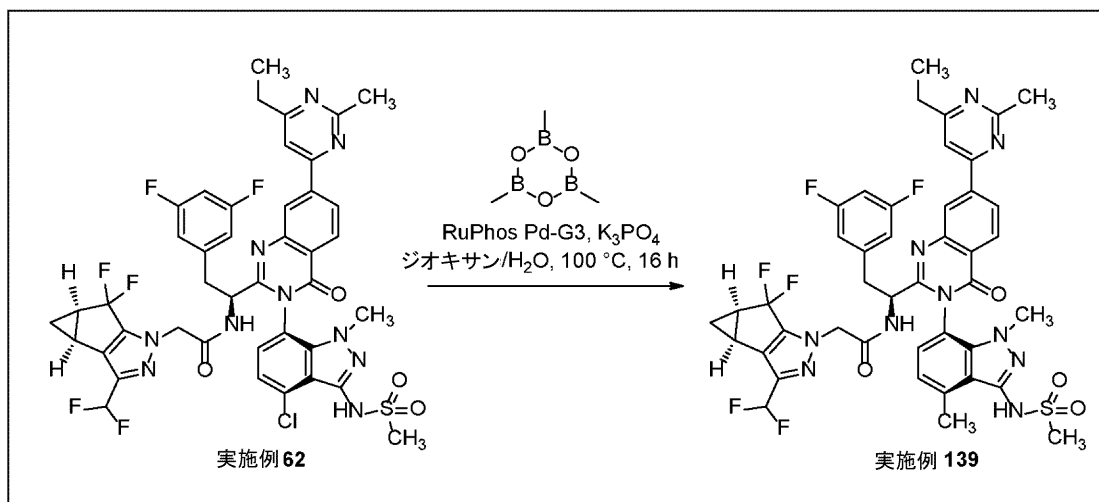
40

合成スキーム:

【0542】

50

【化 2 5 7】



【0 5 4 3】

1,4-ジオキサン(2mL)及び水(0.400mL)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-(6-エチル-2-メチルピリミジン-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(「実施例62」、50mg、0.054mmol)の攪拌溶液に、リン酸三カリウム(34.4mg、0.162mmol)を添加し、得られた反応混合物をアルゴンガス下で10分脱気した。次いで、反応混合物に、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(271mg、1.081mmol)、続いてRuPhos Pd G3(4.52mg、5.40 μmol)を27°Cで添加した。反応混合物を100°Cに加熱し、16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet.、R_f=0.4、UV活性)によりモニターした。完了したら、反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、小さなセライトパッドを通して濾過した。セライトパッドをEtOAc(5×20mL)で抽出した。合わせた濾液を水(2×10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残留物を淡黄色半固体(90mg)として得、これを、以下の条件を使用する分取HPLCにより精製した: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=X-Select-C₁₈(150×25mm、10 μ);流速=25mL/分;勾配(時間(分)/Bの%)=0/57、15/57、15.1/98、20/98、20.1/57、23/57;試料溶液(以下に溶解した)=アセトニトリル:水:THF;温度=周囲温度。生成物を含有する画分を収集し、冷凍し、次いで凍結乾燥させて、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)-(3P)-7-(6-エチル-2-メチルピリミジン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アセトアミドを白色固体として得た。1H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.42-8.34 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.82-6.51 (m, 4H), 4.81 (dd, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 4.65-4.54 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.90 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 1H). LCMS法B: 保持時間 = 2.73分; 認められたイオン = 905.55 (M+H).

【0 5 4 4】

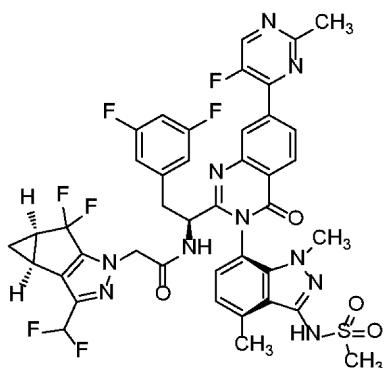
[実施例140]

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)-(3P)-7-(6-エチル-2-メチルピリミジン-4-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

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)-(3P)-7-(5-フルオロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アセトアミドの調製

【0545】

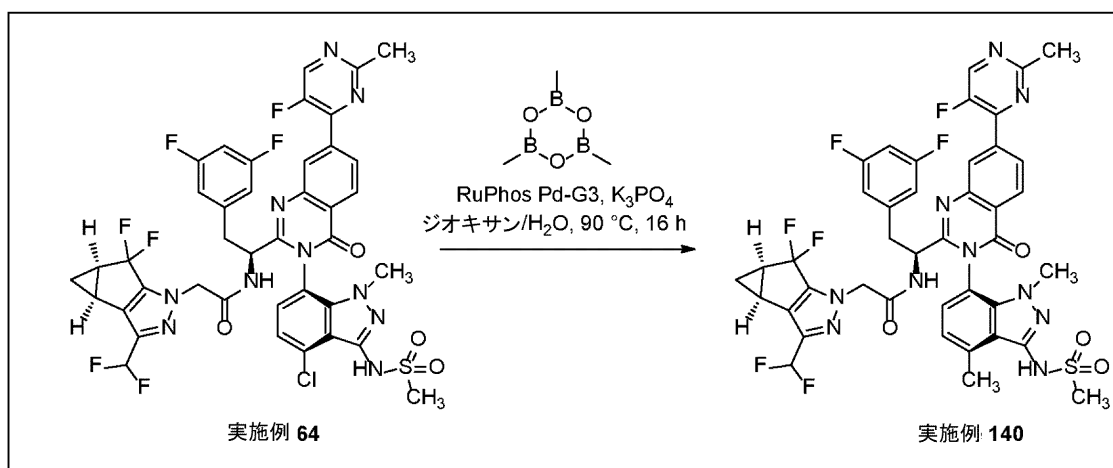
【化258】



合成スキーム:

【0546】

【化259】



1,4-ジオキサン(1mL)及び水(0.200mL)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-(5-フルオロ-2-メチルピリミジン-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(「実施例64」、20mg、0.022mmol)の攪拌溶液に、リン酸三カリウム(13.92mg、0.066mmol)を添加し、得られた反応混合物をアルゴンガス下で5分脱気した。次いで、反応混合物に、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリン(54.9mg、0.437mmol)、続いてRuPhos-Pd-G3(1.828mg、2.185μmol)を27℃で添加した。反応混合物を90℃に加熱し、16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、80%EtOAc/Pet.、R_f=0.4、UV活性)によりモニターした。完了したら、反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、小さなセライトパッドに通して濾過した。セライトパッドをEtOAc(5×20mL)で抽出した。合わせた濾液を水(2×20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残留物を淡黄色半固体(45mg)として得た。この物質を、0~60%EtOAc/Pet.で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(4gカラム)により精製した。生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、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)-(3P)-7-(5-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アセトアミドをオフホワイトの固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃O D) δ = 8.78 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79-6.50 (m, 4H), 4.83-4.79 (m, 1H), 4.64-4.53 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.58-3.42 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.06-3.00 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.43-2.37 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 1H), 1.00-0.96 (m, 1H). LCMS法D: 保持時間 = 5.09分; 認められたイオン = 895.46 (M+H).

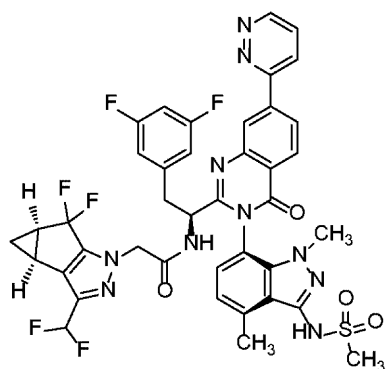
【0547】

[実施例141]

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-((3P)-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)-4-オキソ-7-(ピリダジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アセトアミドの調製

【0548】

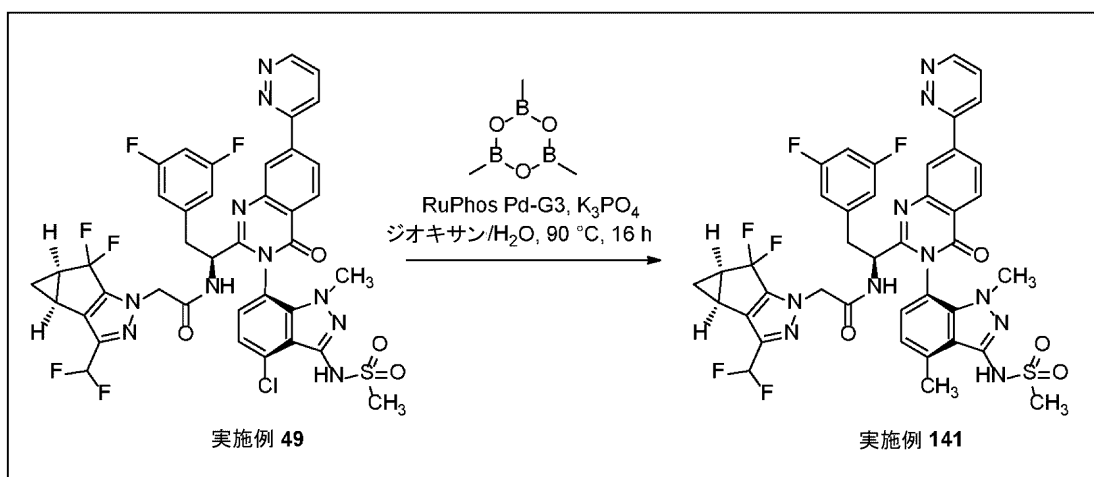
【化260】



合成スキーム:

【0549】

【化261】



1,4-ジオキサン(2mL)及び水(0.400mL)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)-4-オキソ-7-(ピリダジン-3-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(「実施例49」、45mg、0.051mmol)の

攪拌溶液にリン酸三カリウム(32.4mg、0.153mmol)を添加し、得られた反応混合物をアルゴンガス下で5分脱気した。次いで、反応混合物に、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリポリン(256mg、1.019mmol)、続いてRuPhos-Pd-G3(8.52mg、10.19 μ mol)を27°Cで添加した。反応混合物を90°Cに加熱し、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EtOAc(50mL)で希釈し、小さなセライトパッドに通して濾過した。セライトパッドをEtOAc(5×20mL)で抽出した。合わせたフィルターエートを水(2×20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残留物を淡黄色半固体(95mg)として得た。この物質を、以下の条件を使用して分取HPLCにより精製した: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=X-Select-C₁₈(250×19mm、5 μ);流速=25mL/分;勾配(時間(分)/Bの%)=0/50、14/50、14.1/98、22/98、22.1/50、25/50;試料溶液(以下に溶解した)=アセトニトリル:水:THF;温度=周囲温度。生成物を含有する画分を収集し、冷凍し、次いで凍結乾燥させて、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-((3P)-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)-4-オキソ-7-(ピリダジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アセトアミドをオフホワイトの固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 9.27 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.38-8.33 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.79-6.52 (m, 4H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.64-4.53 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 13.8, 4.6 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.00-0.97 (m, 1H). LCMS法 B: 保持時間 = 2.42分; 認められたイオン = 863.42 (M+H).

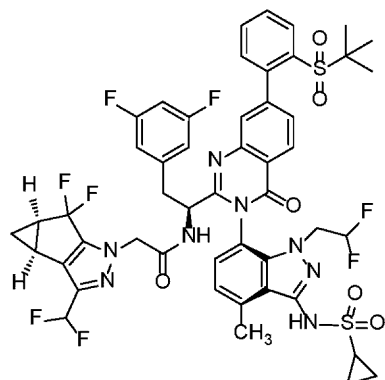
[実施例142]

【0550】

N-((S)-1-(7-(2-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-(3P)-3-(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)-4-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-((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

【0551】

【化262】



合成スキーム:

【0552】

10

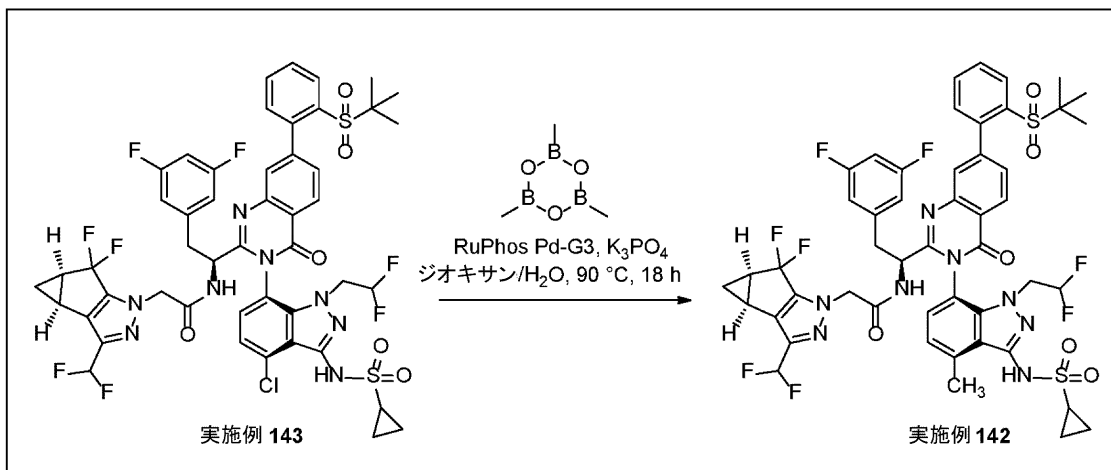
20

30

40

50

【化 2 6 3】



1,4-ジオキサン(2mL)及び水(0.4mL)中のN-((S)-1-(7-(2-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-(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(「実施例143」、40mg、0.037mmol)の攪拌溶液に、リン酸三カリウム(23.64mg、0.111mmol)を添加し、得られた反応混合物をアルゴンガス下で5分脱気した。次いで、反応混合物に、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(186mg、0.742mmol)、続いてRuPhos-Pd-G3(6.21mg、7.42μmol)を27℃で添加した。反応混合物を90℃に加熱し、18時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet.、R_f=0.4、UV活性)によりモニターした。完了したら、反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、小さなセライトパッドに通して濾過した。セライトパッドをEtOAc(5×20mL)で抽出した。合わせた濾液を水(2×10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残留物を淡黄色半固体(110mg)として得た。この物質を、以下の条件を使用して分取HPLCにより精製した: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=X-Select CSH C₁₈(250×19mm、5μ);流速=25mL/分;勾配(時間(分)/Bの%)=0/65、2/65、10/35、20/35;試料溶液(以下に溶解した)=アセトニトリル:THF;温度=周囲温度。生成物を含む画分をプールし、冷凍し、次いで凍結乾燥させて、N-((S)-1-(7-(2-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-(3P)-3-(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)-4-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-((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として得た。1H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.78-6.51 (m, 2H), 6.43 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.15-5.85 (m, 1H), 4.74-4.58 (m, 3H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 1.08-1.02 (m, 2H), 1.01-0.96 (m, 3H). LCMS法A: 保持時間 = 6.50分; 認められたイオン = 1057.2 (M+H).

【0553】

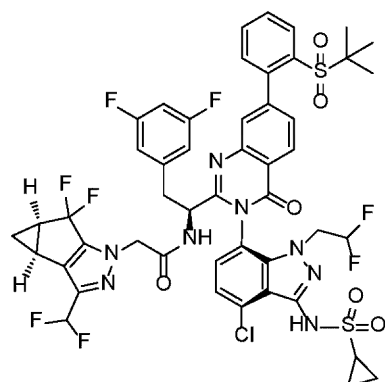
[実施例143]

N-((S)-1-((7-(2-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-(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

【0554】

【化264】



THF(4mL)及び水(4mL)中の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)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-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(250mg、0.129mmol)、1-ブロモ-2-(tert-ブチルスルホニル)ベンゼン(54.2mg、0.194mmol)の攪拌溶液に、リン酸二カリウム(67.4mg、0.387mmol)をN₂雰囲気下、26℃で添加した。混合物をN₂バブリングで10分脱気し、次いで反応混合物に、ジクロロ[9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン]パラジウム(II)(4.88mg、6.45μmol)を添加した。混合物を60℃で5時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、80%EtOAc/Pet、R_f=0.3)によりモニターした。反応の完了後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×35mL)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、粗生成物を得た。この物質を、以下の条件を使用して分取HPLCにより精製した:移動相A=水中0.1%ギ酸;移動相B=アセトニトリル;カラム=Synergy Polar(250×21mm、4.7μ);流速=18mL/分;勾配(時間(分)/Bの%)=0/15、2/15、10/50;試料溶液(以下に溶解した)=アセトニトリル:水:THF;温度=周囲温度。純粋生成物を含有する画分をプールし、冷凍し、次いで凍結乾燥させて、N-((S)-1-((7-(2-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-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として得た。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.98 (br s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.89-7.73 (m, 4H), 7.61-7.46 (m, 3H), 7.04-6.75 (m, 2H), 6.61-6.56 (m, 2H), 6.23-5.96 (m, 1H), 4.71-4.55 (m, 2H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.35-1.29 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.97-0.82 (m, 5H). LCMS法A: 保持時間 = 6.77分; 認められたイオン = 1077.00 (M+H).

【0555】

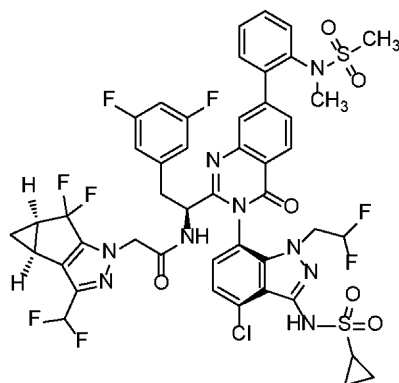
[実施例144]

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-(2-(N-メチルメチルスルホンアミド)フェニル)-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

【0556】

【化265】



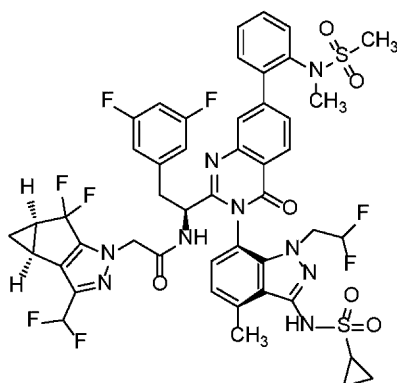
THF(4mL)及び水(4mL)中のN-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(250mg、0.213mmol)及びN-(2-ブロモフェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド(89mg、0.320mmol)の攪拌溶液に、リン酸ナトリウム(112mg、0.640mmolをN₂雰囲気下、26℃で添加した。混合物をN₂バブリングにより10分脱気した。次いで、反応混合物に、ジクロロ[9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン]パラジウム(II)(8.07mg、10.67μmol)を添加し、混合物を60℃で5時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、80%EtOAc/Pet、R_f=0.3)によりモニターした。反応の完了後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×35mL)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、粗生成物を得た。この物質を、以下の条件を使用して分取HPLCにより精製した: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=X-Select C₁₈(250×19mm、5μ);流速=16mL/分;勾配(時間(分)/Bの%)=0/40、2/40、10/50;試料溶液(以下に溶解した)=アセトニトリル:THF:MeOH;温度=周囲温度。純粋生成物を含む画分をプールし、冷凍し、次いで凍結乾燥させて、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-(2-(N-メチルメチルスルホンアミド)フェニル)-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として得た。1H-NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ=9.98(br s, 1H), 9.19(d, J=8.8Hz, 1H), 8.22(d, J=8.3Hz, 1H), 7.85-7.81(m, 2H), 7.72-7.61(m, 2H), 7.61-7.54(m, 4H), 7.06-7.76(m, 2H), 6.58(d, J=6.4Hz, 2H), 6.07(t, J=55.4Hz, 1H), 4.72(d, J=16.7Hz, 1H), 4.60(d, J=16.6Hz, 1H), 4.48-4.43(m, 1H), 4.17-4.13(m, 1H), 3.86-3.82(m, 1H), 3.41-3.35(m, 1H), 3.16(s, 3H), 3.01-2.81(m, 5H), 2.46-2.39(m, 2H), 1.36-1.31(m, 1H), 0.92-0.94(m, 4H), 0.86-0.82(m, 1H)。LCMS法B: 保持時間=2.69分;認められたイオン=1064.30(M+H)。

【0557】

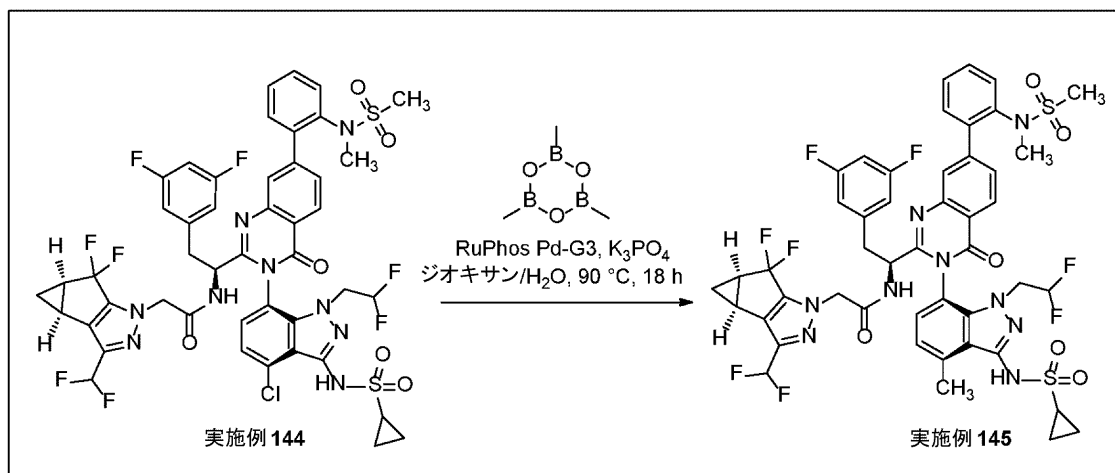
[実施例145]

N-((S)-1-((3P)-3-(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)-4-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-(N-メチルメチルスルホンアミド)フェニル)-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

【化 2 6 6】



【化 2 6 7】



1,4-ジオキサン(2mL)及び水(0.400mL)中の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-(2-(N-メチルメチルスルホンアミド)フェニル)-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(「実施例144」、40mg、0.038mmol)の攪拌溶液に、リン酸三カリウム(23.93mg、0.113mmol)をN₂雰囲気下、26℃で添加した。混合物をN₂バブリングにより10分脱気し、次いで混合物に2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリン(189mg、0.752mmol)、続いてRuPhos-Pd-G3(3.14mg、3.76μmol)を添加した。混合物を75℃で16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet、R_f=0.4)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(40mL)で希釈し、セライトパッドに通して濾過した。セライトパッドを酢酸エチル(5×20mL)で抽出した。合わせた濾液を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この物質を、以下の条件を使用して分取HPLCにより精製した: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=X-Select CSH C₁₈(150×19mm、5μ);流速=19mL/分;勾配(時間(分)/Bの%)=0/50、2/50、10/60;試料溶液(以下に溶解した)=水:アセトニトリル:THF;温度=周囲温度。純粋生成物を含有する画分をプールし、冷凍し、次いで凍結乾燥させて、N-((S)-1-((3P)-3-(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)-4-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-(N-メチルメチルスルホンアミド)フェニル)-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。

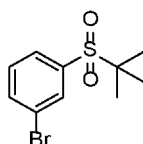
ル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドをオフホワイトの固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.96 - 9.86 (m, 1H), 9.30 - 9.24 (m, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 3H), 7.59 - 7.44 (m, 3H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.06 - 6.88 (m, 2H), 6.55 - 6.45 (m, 2H), 6.27 - 5.92 (m, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 2H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 3H), 3.04 - 2.82 (m, 5H), 2.80 - 2.58 (m, 3H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 1H), 1.08 - 0.89 (m, 4H), 0.84 - 0.76 (m, 1H). LCMS法A: 保持時間 = 6.24分; 認められたイオン = 1044.10 (M+H).

【0560】

1-ブロモ-3-(tert-ブチルスルホニル)ベンゼンの調製:

【0561】

【化268】



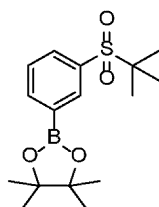
DCM(100mL)中の(3-ブロモフェニル)(tert-ブチル)スルファン(10g、24.47mmol)の攪拌溶液に、mCPBA(20g、116mmol)を窒素雰囲気下、0℃で少量ずつ添加した。反応混合物を28℃に加温し、次いで24時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、20%EtOAc/Pet.、R_f=0.3、UV活性)によりモニターした。完了したら、反応混合物を水(100mL)で希釈し、DCM(3×300mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム(2×200mL)、飽和NaHCO₃(2×200mL)、続いてブライン(500mL)で洗浄し、次いで無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗化合物をオフホワイトの固体として得た。この物質を、0~5%EtOAc/Pet.で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、1-ブロモ-3-(tert-ブチルスルホニル)ベンゼン(5g、15%)をオフホワイトの固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.02-7.99 (m, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.64 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H).

【0562】

2-(3-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの調製:

【0563】

【化269】



DMF(5mL)中の1-ブロモ-3-(tert-ブチルスルホニル)ベンゼン(500mg、1.752mmol)及びビス(ピナコール)ジボラン(667mg、2.63mmol)の攪拌溶液に、酢酸カリウム(860mg、8.76mmol)を添加した。反応混合物を窒素バブリング下で10分脱気し、次いで反応混合物に、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加体(229mg、0.280mmol)を添加した。混合物を80℃で16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、30%EtOAc/Pet.、R_f=0.5、UV活性)によりモニターした。完了したら、反応混合物を小さなセライトパッドに通して濾過した。セライトパッドをEtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた濾液を水(20mL)、ブライン(1

10

20

30

40

50

0mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(3-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(250mg、16%)を褐色液体として得た。この物質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。

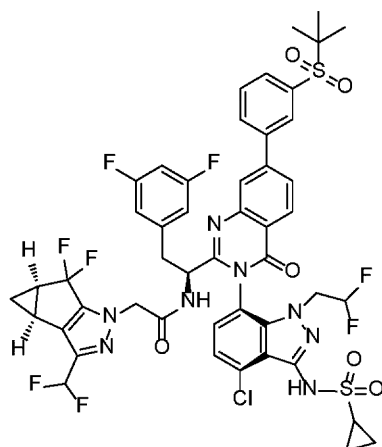
【0564】

[実施例146]

N-((S)-1-(7-(3-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-(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

【0565】

【化270】



27℃で窒素ガスバブリングにより10分脱気したTHF(5mL)及び水(0.5mL)中のN-((S)-1-((3P)-7-ブromo-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(50mg、0.051mmol)の溶液に、2-(3-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(65.7mg、0.077mmol)及びリン酸ニカリウム(44.4mg、0.255mmol)を添加した。反応混合物に、ジクロロ[9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン]パラジウム(II)(2.93mg、3.06 μmol)を添加し、混合物を次いで70℃で3時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO_2 、50%EtOAc/Pet.、 R_f =0.3、UV活性)によりモニターした。完了したら、反応混合物をセライトパッドに通して濾過した。セライトパッドをEtOAc(30mL)で抽出した。合わせた濾液を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色固体として得、これを以下の条件を使用して分取HPLCにより精製した: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=Kromosil-phenyl C_{18} (150 $\times$ 25mm、10 μ);流速=25mL/分;勾配(時間(分)/Bの%)=0/60、15/60、15.1/98、18/98、18.1/60、20/60;試料溶液(以下に溶解した)=水:アセトニトリル:THF;温度=周囲温度。生成物を含有する画分を収集し、冷凍し、凍結乾燥させて、N-((S)-1-(7-(3-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-(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として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.97 (br s, 1H), 1.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.34-8.29 (m, 2H), 8.18 (br s, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.06-6.76 (m,

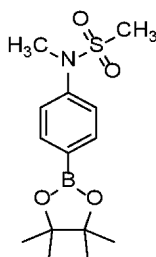
2H), 6.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.11 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.99-2.83 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 2H), 1.34 (s, 10H), 1.24 (br s, 1H), 0.97-0.82 (m, 4H). LCMS法B: 保持時間 = 2.83分; 認められたイオン = 1077.3 (M+H).

【0566】

N-メチル-N-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミドの調製:

【0567】

【化271】



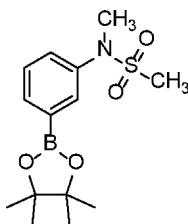
1,4-ジオキサン(5mL)中のN-(4-ブロモフェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド(1.5g、5.45mmol)の攪拌溶液に、ビス(ピナコール)ジボラン(2.077g、8.18mmol)及び酢酸カリウム(0.535g、5.45mmol)を添加した。反応混合物を窒素バブリングにより10分脱気した。反応混合物に、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加体(0.712g、0.872mmol)を添加し、混合物を次いで90℃で16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、30%EtOAc/Pet.、R_f=0.5、UV活性)によりモニターした。完了したら、反応混合物を小さなセライトパッドに通して濾過した。セライトパッドをEtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた濾液を水(20mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を褐色液体として得た。この物質を、0~10%EtOAc/Pet.で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する画分をプールし、減圧下で濃縮して、N-メチル-N-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド(200mg、9%収率)をオフホワイトの固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 1.31 (s, 12H).

【0568】

N-メチル-N-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミドの調製:

【0569】

【化272】



1,4-ジオキサン(10mL)中のN-(3-ブロモフェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド(1g、3.45mmol)の攪拌溶液に、ビス(ピナコール)ジボラン(1.315g、5.18mmol)及び酢酸カリウム(0.678g、6.91mmol)を添加した。反応混合物を窒素ガスのバブリングにより10分脱気した。反応混合物に、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加体(0.423g、0.518mmol)を添加し、混合物を次いで90℃で16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、30%EtOAc/Pet.、R_f=0.5、UV活性)によりモニターした。完了したら、反応混合物を小さなセライト

パッドに通して濾過した。セライトパッドをEtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた濾液を水(20mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を褐色液体として得た。この物質を、0～10%EtOAc/Pet.で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、N-メチル-N-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド(250mg、13%収率)を褐色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.76-7.69 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

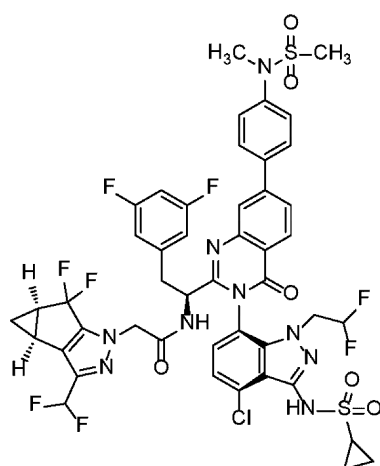
【0570】

[実施例147]

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-(4-(N-メチルメチルスルホンアミド)フェニル)-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

【0571】

【化273】



27℃であり、窒素ガスバブリングにより10分脱気したTHF(4mL)及び水(0.5mL)中のN-((S)-1-((3P)-7-ブromo-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(50mg、0.051mmol)の攪拌溶液に、N-メチル-N-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド(28.3mg、0.077mmol)及びリン酸三カリウム(108mg、0.510mmol)を添加した。反応混合物に、ジクロロ[9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサテン]パラジウム(II)(2.93mg、3.06 μmol)を添加し、混合物を次いで70℃で3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、反応混合物を小さなセライトパッドに通して濾過した。セライトパッドをEtOAc(30mL)で抽出した。合わせた濾液を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を褐色固体として得、これを、以下の条件を使用して分取HPLCにより精製した: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 C₁₈(150×25mm、10 μm);流速=25mL/分;勾配(時間(分)/Bの%)=0/50、2/50、10/70;試料溶液(以下に溶解した)=水:アセトニトリル:THF;温度=周囲温度。生成物を含有する画分をプールし、減圧下で濃縮した。残った溶液(水溶液)を冷凍し、次いで凍結乾燥させて、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-(4-(N-メチルメチルスルホンアミド)フェニル)-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として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.1-9.95 (br s, 1H), 9.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.06-6.76 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.10 (t, J = 55.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.38 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 1H), 0.93 (br s, 5H). LCMS法A: 保持時間 = 6.51分; 認められたイオン = 1064.1 (M+H).

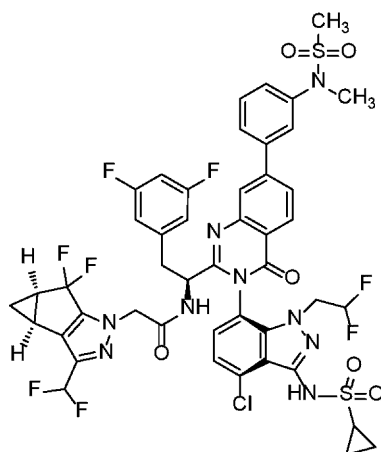
【0572】

[実施例148]

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-(3-(N-メチルメチルスルホンアミド)フェニル)-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

【0573】

【化274】



27℃であり、窒素ガスのバブリングで10分脱気したTHF(4mL)及び水(0.5mL)中のN-((S)-1-((3P)-7-ブromo-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(50mg、0.051mmol)の攪拌溶液に、N-メチル-N-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド(42.6mg、0.077mmol)及びリン酸三カリウム(108mg、0.510mmol)を添加した。反応混合物に、ジクロロ[9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン]パラジウム(II)(2.93mg、3.06 μmol)を添加し、反応混合物を次いで70℃で3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、反応混合物を小さなセライトパッドに通して濾過した。セライトパッドをEtOAc(30mL)で抽出した。合わせた濾液を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を褐色固体として得、これを、以下の条件を使用して分取HPLCにより精製した: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(150×25mm、10 μ);流速=25mL/分;勾配(時間(分)/Bの%)=0/60、15/60、15.1/98、18/98、1

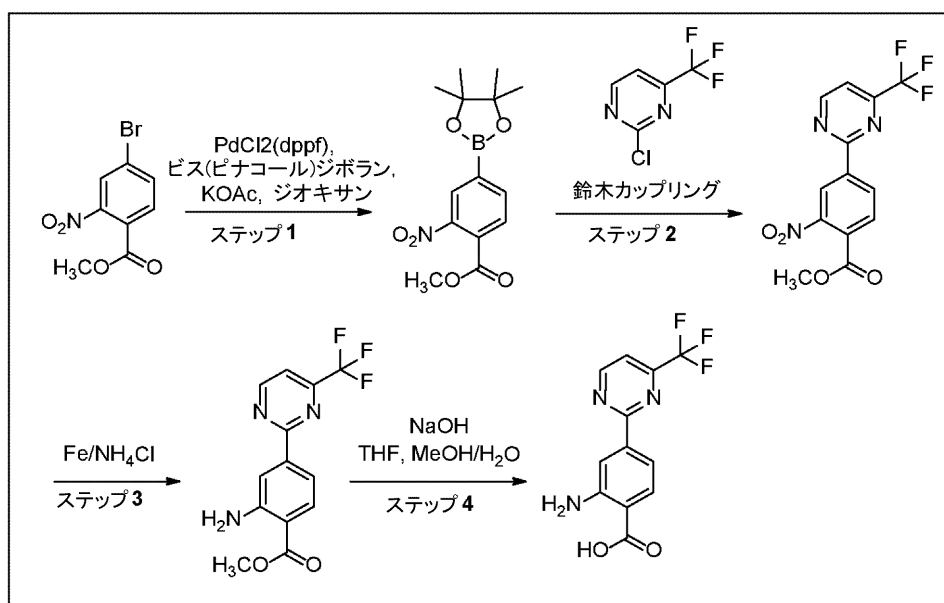
8.1/60、20/60;試料溶液(以下に溶解した)=水:アセトニトリル:THF;温度=周囲温度。生成物を含む画分をプールし、冷凍し、次いで凍結乾燥させて、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-(N-メチルメチルスルホンアミド)フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[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として得た。¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ = 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.64-7.56 (m, 2 H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81-6.52 (m, 4H), 6.18-5.86 (m, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.69-4.56 (m, 2H), 4.42-4.31 (m, 1H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 14.0, 9.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (tt, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 2.45-2.37 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 1H), 1.13-1.03 (m, 2H), 1.01-0.89 (m, 3H). LCMS法D: 保持時間 = 5.28分; 認められたイオン = 1064.09 (M+H).

【0574】

2-アミノ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)安息香酸の調製:

【0575】

【化275】



ステップ1:メチル2-ニトロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエートの調製

1,4-ジオキサン(6000mL)中の4-ブromo-2-ニトロ安息香酸メチル(600g、2307mmol)の攪拌溶液に、ビス(ピナコール)ジボラン(615g、2423mmol)及び酢酸カリウム(679g、6922mmol)をN₂雰囲気下、26℃で添加した。反応混合物を、混合物中へのN₂ガスのバブリングにより10分脱気した。反応混合物に、PdCl₂(dppf)(84g、115mmol)を添加し、混合物を次いで80℃で3時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、20%EtOAc/Pet、R_f=0.4)によりモニターした。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物をEtOAc(6000mL)に溶解し、次いで水(2400mL)で希釈した。混合物を混合し、次いでセライトパッドに通して濾過して、固体を除去した。セライトパッドをEtOAc(2400mL)で抽出した。合わせた濾液を分割し、有機層を単離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この物質を以下の通りにジエチルエーテルで摩砕した:最初に物質をEt₂O(2400mL)で摩砕し、得られたオフホワイトの固体を濾過により収集し、Et₂O(2×900mL)で洗浄し、保存した(単離された480g)。合わせた濾液をN

2ガス流下で元の体積の半分に濃縮して、そこで溶液を周囲温度未満に冷却し、オフホワイトの固体を沈殿させた。沈殿物を濾過により収集し、Et₂O(2×600mL)で洗浄し、保存した(単離された90g)。合わせた濾液をN₂ガス流下で元の体積の半分に濃縮し、そこで溶液を周囲温度未満に冷却し、オフホワイトの固体を沈殿させた。沈殿物を濾過により収集し、Et₂O(2×600mL)で洗浄し、この物質(単離された30g)を以前に単離された固体と合わせて、生成物メチル2-ニトロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエートをオフホワイトの固体、600g(83%収率)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.20-8.14 (m, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.33 (s, 12H). GCMS純度 = 97.5%.

【0576】

ステップ2:メチル2-ニトロ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ベンゾエートの調製

テトラヒドロフラン(THF)(5214mL)中のメチル2-ニトロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(600g、1954mmol)及び2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン(357mL、2931mmol)の溶液に、水(1307mL)中のリン酸三カリウム(1244g、5861mmol)の溶液をN₂雰囲気下、26℃でゆっくりと添加した。反応混合物を、混合物中へのN₂ガスのバブリングにより10分脱気した。混合物にジクロロ[9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン]パラジウム(II)(73.8g、98mmol)を添加し、次いで混合物を窒素雰囲気下、60℃で16時間撹拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、20%EtOAc/Pet, Rf=0.3)によりモニターした。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を酢酸エチル(5000mL)で希釈し、次いで水(2×2000mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をジエチルエーテル(634mL)と混合し、固体を濾過により収集し、Et₂O(634mL)で洗浄し、次いで真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体を得(単離された420g)、これを保存した。合わせた濾液(色は赤)をN₂ガス流下で元の体積の半分に濃縮し、そこでオフホワイトの固体を沈殿させた。固体を濾過により収集し、ジエチルエーテル(2×634mL)で洗浄し、単離された物質(80g)を以前に単離された固体と合わせた。ブレンドした物質を真空下で乾燥させて、メチル2-ニトロ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ベンゾエートをオフホワイトの固体、500g(75%収率)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.39 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.82-8.78 (m, 1H), 8.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H). LCMS純度 = 95.71%.

【0577】

ステップ3:メチル2-アミノ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ベンゾエートの調製

エタノール(6945mL)及び水(695mL)中のメチル2-ニトロ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ベンゾエート(500g、1528mmol)の溶液に、Fe粉末(853g、15.3mol)及びNH₄Cl(817g、15.3mol)を26℃で添加した。反応混合物を70℃で16時間撹拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、20%EtOAc/Pet Rf:0.4)によりモニターした。完了したら、反応混合物を、熱いうちにセライトパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を水(2500mL)で希釈し、次いでEtOAc(2×5000mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン溶液(3000mL)で洗浄し、次いで無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル2-アミノ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ベンゾエートを黄色固体、330g(69%収率)として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.30-9.28 (m, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). LCMS純度 = 95.51%.

【0578】

ステップ4:2-アミノ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)安息香酸の調製

メタノール(1600mL)及びTHF(1600mL)中のメチル2-アミノ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ベンゾエート(320g、1077mmol)の溶液に、5M水酸化ナトリウ

10

20

30

40

50

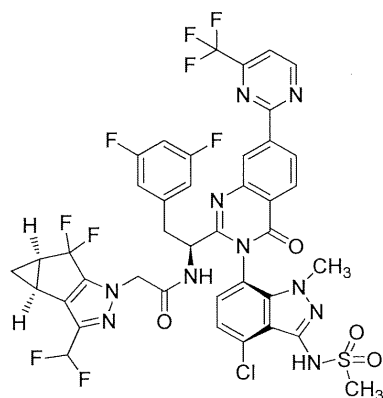
ム水溶液(646mL、3230mmol)を20℃で滴下添加した。反応混合物を60℃で16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、80%EtOAc/Pet. Rf:0.3)によりモニターした。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮して、揮発性有機物を除去し、得られた残留物を、次いで1N HCl水溶液の添加によりpH約4に酸性化した。固体を濾過により収集し、水(5000mL)で洗浄した。固体を真空下で乾燥させ、次いで50℃のオーブンで24時間さらに乾燥させて、2-アミノ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)安息香酸を黄色固体、288g(91%収率)として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.31-9.26 (m, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 1.7, 8.4 Hz, 1H). LC MS純度 = 96.71%.

【0579】

実施例3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)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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

【0580】

【化276】



合成スキーム:

【0581】

10

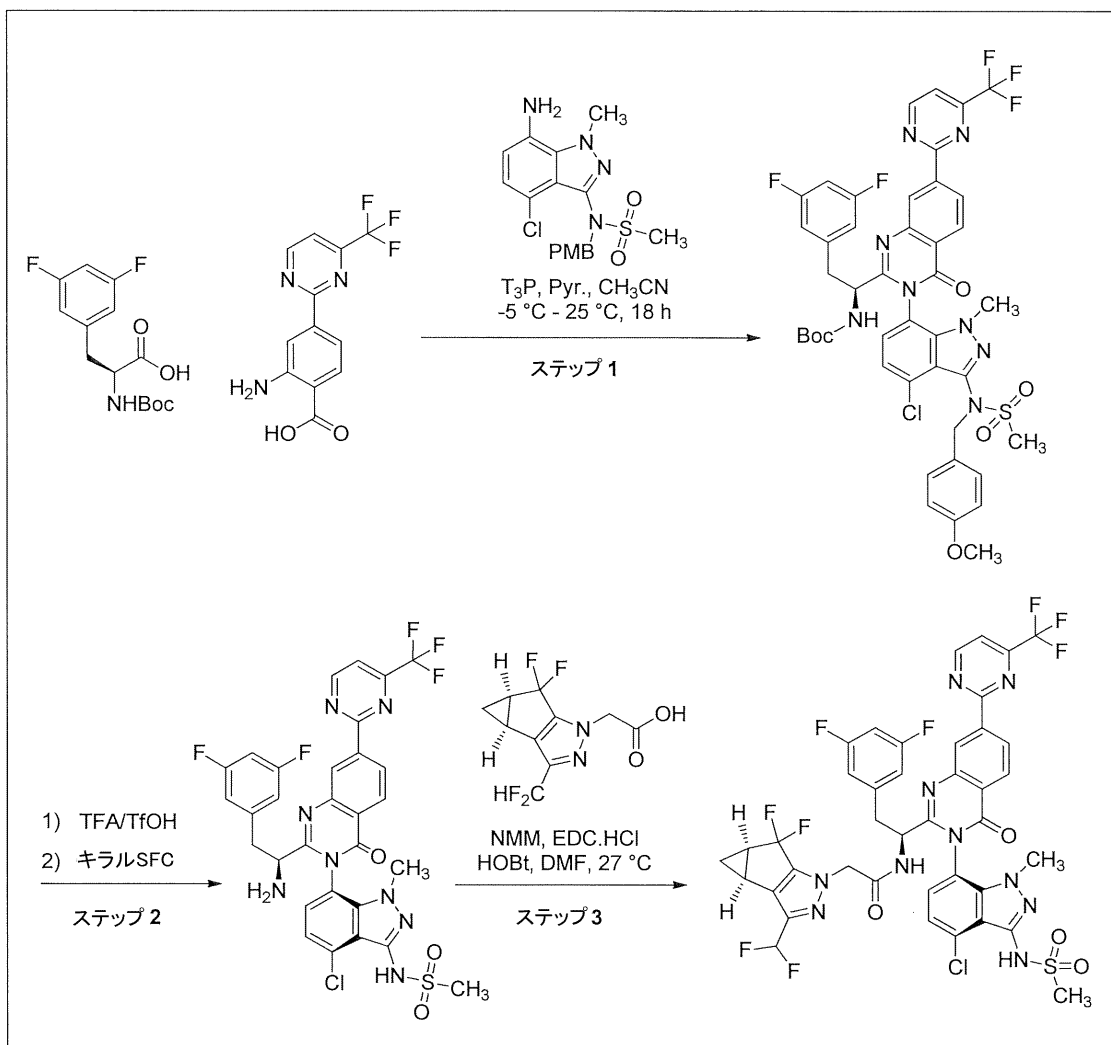
20

30

40

50

【化 2 7 7】



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)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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)カルバメートの調製

アセトニトリル(2560mL)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)及び2-アミノ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)安息香酸(79g、279mmol)の攪拌溶液に、ピリジン(49.2mL、608mmol)を添加し、混合物を次いで-5℃に冷却し、この温度で10分攪拌した。混合物にT3P(EtOAc中50%、754mL、1266mmol)を-5℃でゆっくりと添加した。反応混合物を-5℃で2時間攪拌し、次いで混合物に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(100g、253mmol)を一度に添加した。混合物をゆっくりと25℃に加温し、18時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、40% EtOAc/Pet. R_f=0.2)によりモニターした。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮して、アセトニトリル及びピリジンを除去した。得られた残留物をEtOAc(2500mL)中で希釈し、2M水酸化ナトリウム水溶液(約4000mL)、続いてブライン(4000mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この物質を、30~40%EtOAc/Pet.エーテルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含有する画分を収集し、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)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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)カルバメート(215g、87%収率、黄色固体)をホモキラルアトロプ異性体(ジアステレオマー)の混合物として得た。LCMS純度=94.91%。

【0582】

ステップ2:(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)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(1415ml、18.4mol)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)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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)カルバメート(425g、459mmol)の攪拌溶液に、トリフル酸(122ml、1378mmol)を27℃でゆっくりと添加した。溶液を窒素雰囲気下で2時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet. R_f=0.2)によりモニターした。完了したら、揮発性物質を穏やかな窒素ガス流下で除去した。得られた残留物をEtOAc(3000mL)に溶解した。有機溶液を2M水酸化ナトリウム(4000mL、pH>7の水溶液相を達成するのに十分)、続いてブライン(4000mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)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(425g、97%収率、黄色固体)を、ホモキラルアトロプ異性体(ジアステレオマー)の混合物として得た。上記手順を繰り返し、両方の例からの生成物を合わせ(合計825g)、ブレンドし、次いでDCM中5~10%MeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含有する画分をプールし、次いで減圧下で濃縮して、黄色固体、580g、アトロプ異性体(ジアステレオマー)の混合物を得た。この物質の一部(490g)をメタノール(5000mL、10V)と混合し、次いで濾過して、固体を除去し、これを保存した。濾液を減圧下で濃縮して、所望のアトロプ異性体が優位な約85:15比のアトロプ異性体である255gの生成物を得た。この物質をメタノール:アセトニトリル(10:90、およそ1.5L)に溶解した。得られた溶液を、以下の方法を使用する分取SFCクロマトグラフィーに供した:カラム=(R,R)Welk-01、30×250mm、5μ;溶離液=CO₂:メタノール(1:1);流速=100.0g/分;背圧=100.0bar;検出=254nm(UV);スタック時間=14.0分;1回の注入量=1000mg。2つのピークを別々に収集し、主ピーク(第2溶出)を減圧下で濃縮して、(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)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を黄色固体、199gとして得た。この物質は、0.5%の他のアトロプ異性体(第1溶出ピーク)で汚染されていた;したがって、物質の一部(173g)を、上記の方法に従った分取SFC精製の第2ラウンドに供した。主ピークに対応する画分をプールし、減圧下で濃縮して、(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)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を黄色固体、160gとして得た。物質は、単一の立体異性体である。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.01 (tt, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 6.81-6.72 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 1H). LCMS純度 = 95.86%。

【0583】

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)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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)アセトアミドの調製

10

20

30

40

50

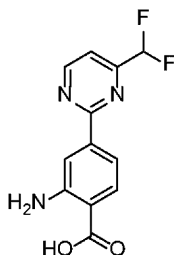
DMF(280mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)キナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(40g、56.7mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(17.99g、68.1mmol)をN₂雰囲気下、27℃で添加し、続いてEDC.HCl(13.05g、68.1mmol)、HOBt水和物(10.43g、68.1mmol)及びN-メチルモルホリン(24.95mL、227mmol)を添加した。反応を27℃で16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet. R_f=0.5)によりモニターした。完了したら、反応混合物を氷水(2000mL)で希釈し、沈殿した固体を濾過により単離し、氷水(2000mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、粗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-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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)アセトアミドをオフホワイトの固体、60g(98%収率。)として得た。LCMS純度=88.31%。上記手順をさらに3回繰り返して、合計233gの粗生成物を生成した。この粗物質を2等分でPet. エーテル中40%EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。このように得られた、精製した生成物を合わせ、イソプロパノール(1650mL)中で、95℃で2時間加熱し、次いで27℃に16時間かけてゆっくりと冷却して結晶化を促進した。得られた固体を濾過により収集し、イソプロパノール(1200mL)で洗浄し、次いで真空下で乾燥させた。微量のイソプロパノール残留物は、乳鉢及び乳棒を使用して化合物をすり潰すことにより除去し、次いで微細な固体を52℃のオーブン中で1~2時間維持し;このすり潰し及び加熱のプロセスを、残留イソプロパノールが完全に除去されるまでさらに4回繰り返して、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)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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)アセトアミドをオフホワイトの固体、132.2g(80%収率)として得た。¹H NMR (アセトン-d₆) δ: 9.40 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.88 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.69 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.41 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.14 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.86 (tt, J=9.3, 2.2 Hz, 1H), 6.73 (br d, J=6.3 Hz, 2H), 6.77 (br t, J=54.7 Hz, 1H), 4.93 (td, J=8.9, 4.8 Hz, 1H), 4.65-4.77 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (dd, J=14.3, 4.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.15 (dd, J=14.0, 9.2 Hz, 1H), 2.41-2.53 (m, 2H), 1.37-1.43 (m, 1H), 0.95-1.00 (m, 1H). LCMS法A: 保持時間 = 6.59分; 認められたイオン = 951.0 (M+H), 純度 = 99.78%.

【0584】

2-アミノ-4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)安息香酸の調製:

【0585】

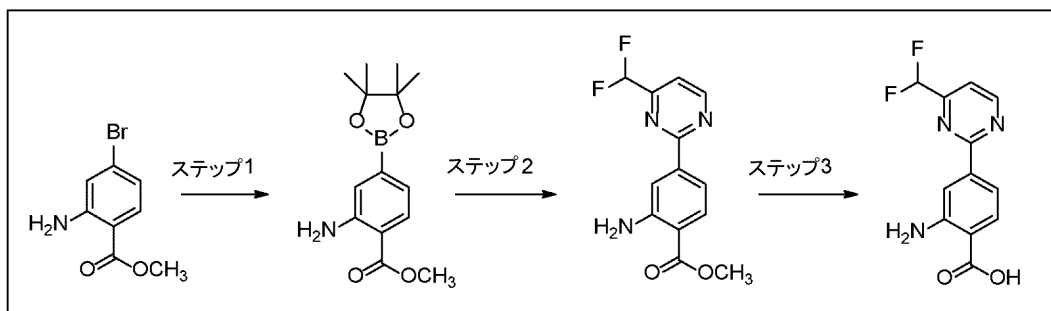
【化278】



【0586】

合成スキーム:

【化 2 7 9】



10

ステップ1:メチル2-アミノ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエートの調製

1,4-ジオキサン(100mL)中の2-アミノ-4-ブロモ安息香酸メチル(10g、43.5mmol)、4,4,4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(11.04g、43.5mmol)、PdCl₂(dppf)(1.590g、2.173mmol)及び酢酸カリウム(12.80g、130mmol)の混合物を、アルゴン下、97℃で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いでDCMで希釈した。有機層を水、続いてブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、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(330gカラム、5~30% EtOAc:Hex)により精製して、生成物メチル2-アミノ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(9.2g、76%)を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.86 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.06 (dd, J=7.90, 1.04 Hz, 1 H), 5.67 (br s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 1.37 (s, 12 H).

20

ステップ2:メチル2-アミノ-4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ベンゾエートの調製

【0587】

丸底フラスコ中で、メチル2-アミノ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(14.8g、53.4mmol)、2-クロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリミジン(8.79g、53.4mmol)、PdCl₂(キサントホス)(2.019g、2.67mmol)及び炭酸カリウム(22.14g、160mmol)を合わせた。フラスコをゴムセプタムで封止し、フラスコに1,4-ジオキサン(200mL)及び水(50.0mL)を添加した。フラスコに次いでアルゴンを再充填した(真空、次いでアルゴンを3回再充填する)。混合物を60℃で3.5時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、揮発性有機物を減圧下で除去して、水性混合物を得た。スラリーをEtOAc(300mL)に溶解し、次いで水(400mL)でさらに希釈した。混合物を混合し、次いでセライトパッドに通して濾過して、不溶性物質を除去した。有機層を次いで分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を最小量のEtOAc(100mL)に溶解し、次いでセライトと混合し、減圧下で濃縮して、流動性の高い粉末を得た。この粉末を3等分に分離し、各部を(95:5 水:MeCN+0.1%ギ酸):(95:5 MeCN:水+0.1%ギ酸)25:75→0:100で溶出する逆相クロマトグラフィー(415g RediSep Gold C18カラム)に供した。所望の生成物を含有する画分をプールし、部分的に減圧下で濃縮して、水性混合物を得た。スラリーをEtOAcと合わせ、水層を、5N NaOH水溶液の添加によりわずかに塩基性(pH8)にした。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、減圧下で濃縮して、生成物メチル2-アミノ-4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ベンゾエート(10.2g、68%)を暗黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.02 (br d, J=4.77 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.76 (br d, J=8.35 Hz, 1 H), 7.55 (br d, J=4.77 Hz, 1 H), 6.52 - 6.78 (m, 1 H), 5.88 (br s, 2 H), 3.94 (s, 3 H). LCMS法G: 保持時間 = 2.66分; 認められたイオン = 321.1 (M+MeCN).

30

40

【0588】

ステップ3:2-アミノ-4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)安息香酸の調製

50

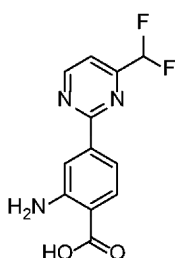
メタノール(50mL)及びTHF(50.0mL)中のメチル2-アミノ-4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ベンゾエート(12g、43.0mmol)の溶液に、5N水酸化ナトリウム水溶液(25.8mL、129mmol)を添加し、混合物を次いで60℃で1時間攪拌し、そこでLCMS分析は、反応物が完成したことを示した。混合物を室温に冷却し、次いで混合物に1M HCl水溶液(129mL、129mmol)を添加した。濃厚な黄色スラリーに、EtOAc(250mL)及び水(150mL)を添加し、そこで黄色スラリーを部分的に溶解し、有機層が濁らせた一方、水層は均一に見えた。有機層をブラインで洗浄したところ、濁ったままであった。有機層を単離し、濁った混合物が透明な黄色溶液になるまで加熱した。溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物2-アミノ-4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)安息香酸(11.3g、99%)を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.06 (d, J=5.07 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=8.35 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=1.19 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J=8.49, 1.64 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=5.07 Hz, 1 H), 6.66 - 6.91 (m, 1 H). LCMS法G: 保持時間 = 2.14分; 認められたイオン = 307.0 (M+MeCN).

【0589】

2-アミノ-4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)安息香酸の代替調製:

【0590】

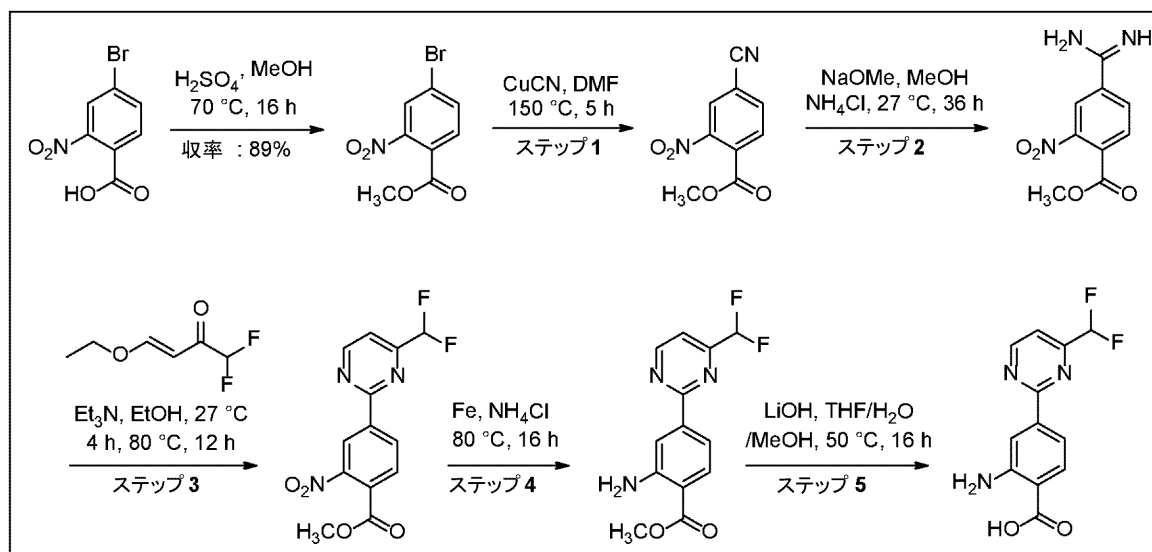
【化280】



合成スキーム:

【0591】

【化281】



4-ブromo-2-ニトロ安息香酸メチルの調製:

この化合物を、W02005037796及びJ. Am. Chem. Soc., 2018, 140(33), 10553-10561で報告されている手順に従うことにより200g規模で調製した。

【0592】

ステップ1: 4-シアノ-2-ニトロ安息香酸メチルの調製

DMF(3000mL)中の4-ブromo-2-ニトロ安息香酸メチル(340g、1307mmol)の攪拌溶

液に、シアン化銅(I)(234g、2615mmol)を窒素下、27℃で添加した。反応混合物を次いで150℃で5時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO_2 、20%EtOAc/Pet.、 $R_f=0.6$ 、UV活性)によりモニターした。完了したら、反応混合物を27℃に冷却した。

【0593】

反応混合物をEtOAc(5000mL)に注ぎ入れ、得られた混合物を5%エチレンジアミン水溶液(5000mL)で洗浄して、銅塩を除去した。有機溶液を次いで氷冷水(3×3000mL)、続いて氷冷ブライン(3000mL)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-シアノ-2-ニトロ安息香酸メチルを褐色固体、280g(83%)として得た。生成物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。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

10

注記:後処理プロセスをさらに最適化して、濾過の必要性を回避した:反応混合物をEtOAc(5000mL)に注ぎ入れ、得られた混合物を5%エチレンジアミン水溶液(5000mL)で洗浄して、銅塩を除去した。有機溶液を次いで氷冷水(3×3000mL)、続いて氷冷ブライン(3000mL)で洗浄した。残りのプロセスは、上記と同じである。

【0594】

ステップ2:メチル4-カルバムイミドイル-2-ニトロベンゾエート塩酸塩の調製

MeOH(4000mL)中の4-シアノ-2-ニトロ安息香酸メチル(280g、1358mmol)の攪拌溶液に、ナトリウムメトキシド(44.0g、815mmol)を窒素下で添加し、反応混合物を次いで27℃で16時間攪拌した。反応混合物に、塩化アンモニウム(72.6g、1358mmol)を添加し、反応混合物を次いで27℃で18時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO_2 、80%EtOAc/Pet.、 $R_f=0.1$ 、UV活性)によりモニターした。完了したら、反応混合物を濾過し、濾過ケーキをDCM中の10%MeOH(3×1000mL)で抽出した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物をガム状固体として得た。この物質をEtOAc(1000mL)で摩砕して、メチル4-カルバムイミドイル-2-ニトロベンゾエート塩酸塩、250g(56%)を黄色固体として得た。生成物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。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.01 (br s, 3H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H). LCMS純度 = 79%.

20

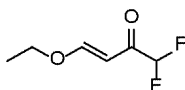
【0595】

(E)-4-エトキシ-1,1-ジフルオロブタ-3-エン-2-オンの調製:

30

【0596】

【化282】



DCM(1250mL)中の2,2-ジフルオロ酢酸無水物(179mL、1436mmol)の攪拌溶液に、ピリジン(128mL、1580mmol)及びエトキシエテン(165mL、1724mmol)の混合物を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、次いで12時間攪拌した。反応混合物を氷冷水(1000mL)の添加によりクエンチした。有機層を分離し、飽和 NaHCO_3 水溶液(1000mL)、次いでブライン(1000mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を慎重に減圧下で濃縮して(圧力 $\geq 100\text{mbar}$;浴温度 $\leq 25^\circ\text{C}$)、(E)-4-エトキシ-1,1-ジフルオロブタ-3-エン-2-オンを褐色液体、180g(80%)として得た。粗化合物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。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.89-5.63 (m, 2H), 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H). GC-MS純度 = 95%.

40

【0597】

ステップ3:メチル4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2-ニトロベンゾエートの調製

5Lオートクレーブフラスコにおいて、EtOH(2000mL)中のメチル4-カルバムイミドイ

50

ル-2-ニトロベンゾエート(200g、708mmol)の攪拌溶液に、(E)-4-エトキシ-1,1-ジフルオロブタ-3-エン-2-オン(159g、1062mmol)、続いてトリエチルアミン(296mL、2124mmol)を窒素雰囲気下、27℃で添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、20%EtOAc/Pet.、R_f=0.5、UV活性)によりモニターした。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、メチル4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2-ニトロベンゾエートを褐色液体、220g(58%)として得た。生成物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 = 9.07-9.00 (m, 1H), 8.80 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78-7.56 (m, 1H), 7.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H). HPLC純度: 58%.
【0598】

10

ステップ4:メチル2-アミノ-4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ベンゾエートの調製

EtOH(2150mL)及び水(215mL)中のメチル4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2-ニトロベンゾエート(220g、711mmol)の攪拌溶液に、塩化アンモニウム(190g、3557mmol)、続いて鉄(199g、3557mmol)を27℃で添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、20%EtOAc/Pet.、R_f=0.4、UV活性)によりモニターした。完了したら、反応混合物を、熱いうちにセライトパッドに通して濾過し、セライトパッドを次いでEtOAc(4×500mL)で抽出した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、メチル2-アミノ-4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ベンゾエートを黄色固体、230g(64%)として得た。生成物をさらに精製することは一切せず次のステップで直接使用した。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 8.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H). LCMS純度 = 56%.

20

【0599】

ステップ5:2-アミノ-4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)安息香酸の調製

THF(2300mL)、MeOH(575mL)及び水(192mL)中のメチル2-アミノ-4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ベンゾエート(230g、461mmol)の攪拌溶液に、LiOH(66.3g、2767mmol)を27℃で添加した。反応混合物を50℃で16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、40%EtOAc/Pet.、R_f=0.1、UV活性)によりモニターした。完了したら、反応混合物を27℃に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。粗残留物を水(1000mL)に溶解し、EtOAc(2×250mL)で洗浄した。水層を1N HCl水溶液でpH約6に酸性化した。沈殿した固体を濾過により収集し、水(500mL)、次いでn-ペンタン(500mL)で洗浄し、次いで乾燥させて、2-アミノ-4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)安息香酸を黄色固体、80g(63%)として得た。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 54.2 Hz, 1H). LCMS純度 = 96%.

30

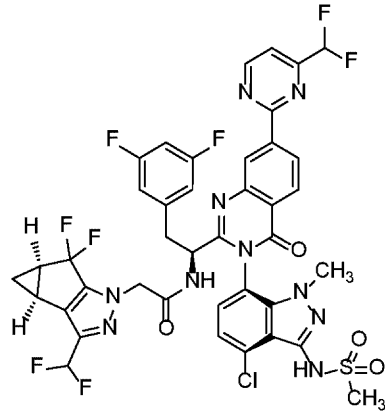
【0600】

実施例56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-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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

40

【0601】

【化 2 8 3】

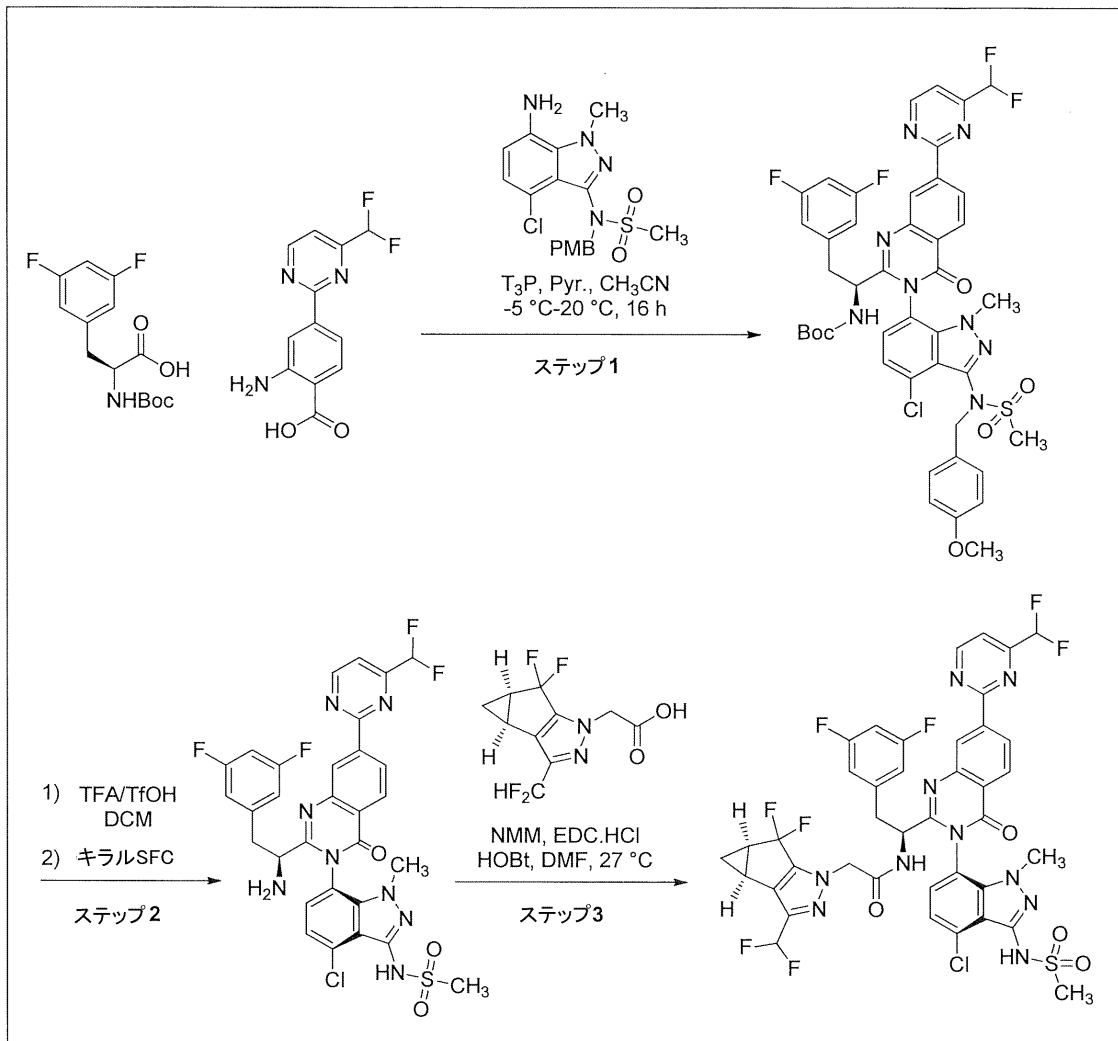


10

合成スキーム:

【 0 6 0 2】

【化 2 8 4】



20

30

40

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-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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

アセトニトリル(2.1L)中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオ

50

ロフェニル)プロパン酸(76g、253mmol)及び2-アミノ-4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)安息香酸(73.9g、279mmol)の攪拌溶液に、ピリジン(0.049L、608mmol)を添加し、反応混合物を-5℃に冷却し、同じ温度で10分攪拌した。次いで反応混合物にT3P(EtOAc中50%)(0.754L、1266mmol)を-5℃でゆっくりと添加した。混合物を-5℃で20分攪拌し、次いで27℃に加温し、次いで2時間攪拌した。反応混合物に、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(100g、253mmol)を27℃で一度に添加し、混合物を次いで18時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、40%EtOAc/Pet.、R_f=0.4、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て、アセトニトリルを除去し、次いでEtOAc(1000mL)で希釈し、水(2000mL)で洗浄した。有機層を分離し、飽和水溶液Na₂CO₃(3×500mL)、次いでブライン(500mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色ガム状液体として得、これを30~40%EtOAc/Pet.で溶出するシリカゲル上で、カラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含有する画分を収集し、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-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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(180g、78%、黄色固体)を、ホモキラルアトロブ異性体(ジアステレオマー)の混合物として得た。

【0603】

ステップ2: (S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-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

DCM(500mL)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-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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(110g、121mmol)の攪拌溶液に、TFA(374mL、4849mmol)をN₂雰囲気下、27℃で添加し、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(32.3mL、364mmol)を添加し、溶液を27℃で1時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet.、R_f=0.2)によりモニターした。揮発性物質を穏やかな窒素ガス流下で除去した。得られた残留物をEtOAc(1500mL)に溶解し、次いで1M NaOH水溶液(2×750mL)、続いてブライン(750mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物をオフホワイトの固体として得た。この物質を、80~98%EtOAc/Pet.で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含有する画分を収集し、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-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-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を黄色固体、65g(74%)として得た。生成物は、ホモキラルアトロブ異性体(ジアステレオマー)の混合物である。上記手順をさらに4回繰り返して、合計310g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-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-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を生成し、これをDCM:MeCN(30:70、3055mL)に溶解し、次いで以下の方法を使用する分取SFCに供した:カラム=(R,R)Welk-01、30×250mm、5μ;溶離液=CO₂:メタノール(1:1);流速=90.0g/分;背圧=120.0bar;検出=254nm(UV);スタック時間=16.0分;1回の注入量=800mg。分離により2つのピークが生成された。主ピーク(第2溶出)を収集し、減圧下で濃縮して、(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-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を黄色固体、170g(51%)として得た。生成物は、単一の立体異性体である。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.16-9.07 (m, 1H), 9.01-8.95 (m, 1H), 8.71-8.62 (m, 1H), 8.46-8.37 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86-6.55 (m, 2H), 6.54-6.45 (m, 3H), 3.79-3.74 (m, 3H),

10

20

30

40

50

3.71-3.63 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 4H), 2.94-2.83 (m, 1H). LCMS純度 = 94%.

【0604】

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-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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

DMF(500mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-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(50g、61.9mmol)、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(16.34g、61.9mmol)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(「HOBt水和物」、3.79g、24.74mmol)の溶液に、N-メチルモルホリン(13.60mL、124mmol)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(21.34g、111mmol)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=0.5、UV活性)によりモニターした。反応混合物を氷冷水(7L)で希釈し、次いで30分攪拌した。沈殿した固体を濾過により収集し、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、75gとして得た。LCMS純度=60%。上記手順をさらに3回繰り返して、合計185gの粗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-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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)アセトアミドを生成し、これをブレンドし、次いで30~40%EtOAc/Pet.で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、所望の生成物をオフホワイトの固体(100g、LCMS純度:97%)として得た。この物質をイソプロパノール(1000mL、10V)中に懸濁し、70℃で30分加熱し、次いで27℃で16時間かけてゆっくりと冷却して、結晶性生成物を生成した。得られた固体を濾過により収集し、次いで真空下で乾燥させて、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-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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、80g(79%)として得た。1H NMR (アセトン-d₆) δ: 9.27 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.89 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.69 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.39 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.03 (t, J=54.4 Hz, 1H), 6.86 (tt, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.70-6.76 (m, 2H), 6.78 (t, J=54.7 Hz, 1H), 4.93 (td, J=9.0, 4.6 Hz, 1H), 4.65-4.76 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (dd, J=14.2, 4.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.15 (dd, J=14.3, 9.2 Hz, 1H), 2.42-2.53 (m, 2H), 1.37-1.44 (m, 1H), 0.95-1.00 (m, 1H). LCMS法B: 保持時間 = 2.73分; 認められたイオン = 933.09 (M+H); 純度 = 99%.

【0605】

2-アミノ-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)安息香酸の調製:

【0606】

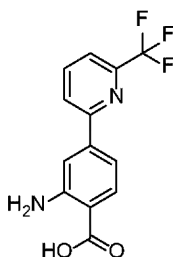
10

20

30

40

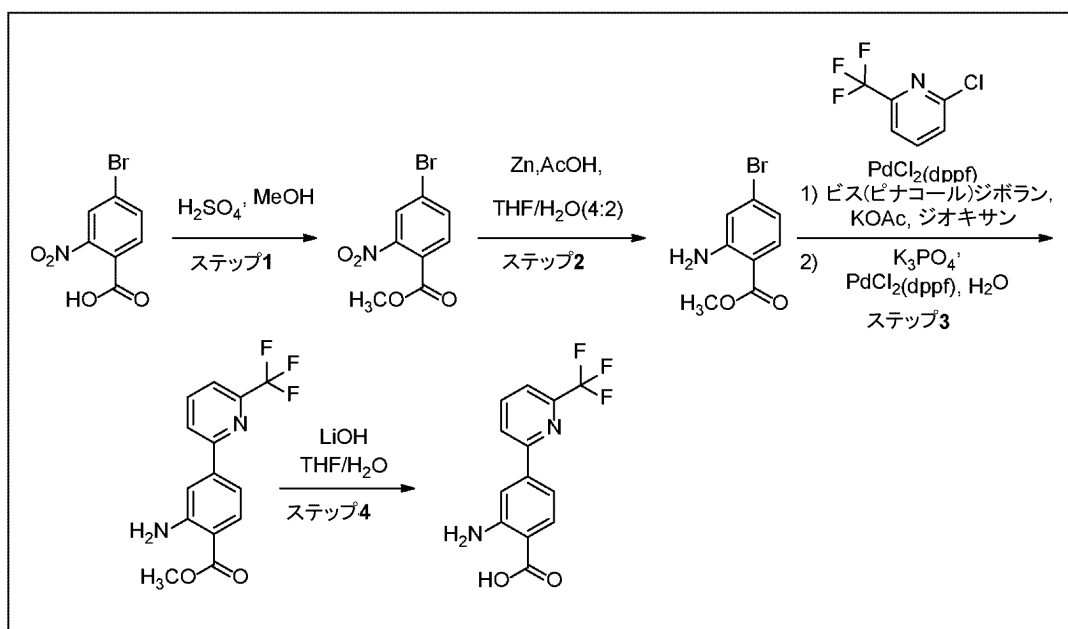
【化 2 8 5】



合成スキーム:

【 0 6 0 7】

【化 2 8 6】



ステップ1:4-ブromo-2-ニトロ安息香酸メチルの調製

メタノール(2000mL)中の4-ブromo-2-ニトロ安息香酸(500g、2032mmol)の攪拌溶液に、硫酸(500mL、9381mmol)を0℃で添加した。溶液を70℃で4時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、30%EtOAc/Pet. R_f=0.3)によりモニターした。反応の完了後、反応塊を室温に冷却し、次いで減圧下で濃縮して、メタノールを除去した。得られた残留物を水(1000mL)に注ぎ入れ、pHを、無水炭酸ナトリウムの添加によりpH9に調整した。混合物を酢酸エチル(2×1000mL)で抽出した。合わせた有機物を水(500mL)、次いでブライン溶液(500mL)で洗浄した。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、4-ブromo-2-ニトロ安息香酸メチル(520g、94%)をオフホワイトの固体として得た。1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.04-7.99 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). LCMS純度 = 95.2%.生成物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。

【 0 6 0 8】

ステップ2:2-アミノ-4-ブromo安息香酸メチルの調製

水(2000mL)中の亜鉛粉末(704g、10.8mol)の攪拌溶液に、テトラヒドロフラン(THF) (4000mL)中の4-ブromo-2-ニトロ安息香酸メチル(400g、1538mmol)の溶液を窒素雰囲気下、0℃でゆっくりと添加し、続いて酢酸(1057mL、18.5mol)を添加した。反応混合物を27℃で4時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、20%EtOAc/Pet. R_f=0.4)によりモニターした。完了したら、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、セライトパッドをEtOAc(2000mL)で抽出した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を

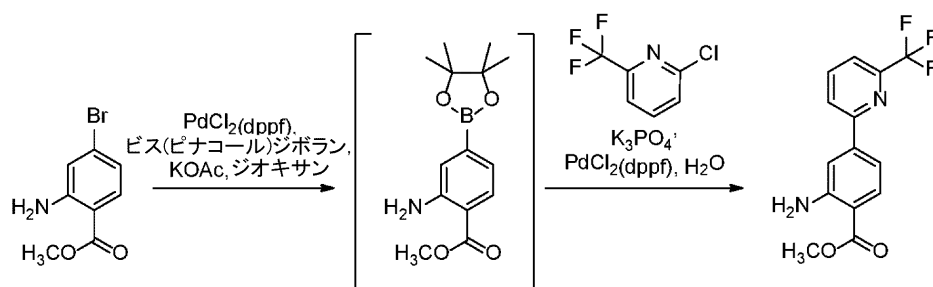
水(3000mL)で希釈し、EtOAc(2×4000mL)で抽出した。合わせた有機物を飽和 Na_2CO_3 溶液(2×3000mL)、次いでブライン(2×2000mL)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮して、2-アミノ-4-ブロモ安息香酸メチル(350g、94%)をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.76-7.65 (m, 1H), 6.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 5.91-5.63 (m, 2H), 3.86 (s, 3H). LCMS純度 = 95.0%. 生成物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。

【0609】

ステップ3: メチル2-アミノ-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾエートの調製

【0610】

【化287】



1,4-ジオキサン(7000mL)中の2-アミノ-4-ブロモ安息香酸メチル(350g、1521mmol)の攪拌溶液に、ビス(ピナコール)ジボラン(522g、2054mmol)及び酢酸カリウム(597g、6085mmol)を添加した。反応混合物を、混合物中への N_2 ガスのバブリング10分により脱気した。反応混合物に、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (78g、106mmol)を添加した。混合物を 90°C で4時間攪拌した。反応の進行を、TLCによりモニターした。反応が完了したら、混合物を室温に冷却した。混合物に2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(359g、1978mmol)、リン酸三カリウム(1130g、5325mmol)及び水(1190mL)を添加した。混合物を窒素ガスのバブリング10分により脱気した。混合物に $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (78g、106mmol)を添加した。反応混合物を 60°C で16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO_2 、20%EtOAc/Pet. R_f =0.4)によりモニターした。完了したら、反応混合物をセライトに通して濾過し、セライトパッドを次いで酢酸エチル(2000mL)で抽出した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物(550g)を褐色液体として得た。この物質を、5~30%EtOAc/Pet.で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。単離された物質をn-ペンタン(2200mL)で洗浄し、固体を濾過により収集し、次いで真空中で乾燥させて、メチル2-アミノ-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾエート(380g、83%)を、オフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (クロロホルム-d) δ : 7.99 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 7.67 (dd, J =6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J =1.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J =8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.90 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H). LCMS純度 = 98.25%.

【0611】

ステップ4: 2-アミノ-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)安息香酸の調製:

テトラヒドロフラン(THF)(5000mL)及び水(2167mL)中のメチル2-アミノ-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾエート(650g、2194mmol)の攪拌溶液に、水酸化リチウム水和物(369g、8776mmol)を窒素雰囲気下、 0°C で添加した。反応混合物を 70°C で16時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO_2 、50%EtOAc/Pet. R_f =0.4)によりモニターした。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を次いで水(5000mL)に溶解し、3N HCl(3000mL)の添加によりpH4に酸性化した。得られた沈殿物を濾過により収集し、水(4000mL)、次いでn-ヘキサン(5000mL)で洗浄し、次いで乾燥させて、2-アミノ-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)安息香酸(581g、93%)をオフ

ホワイトの固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.18 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H). LCMS純度 = 99.62%.

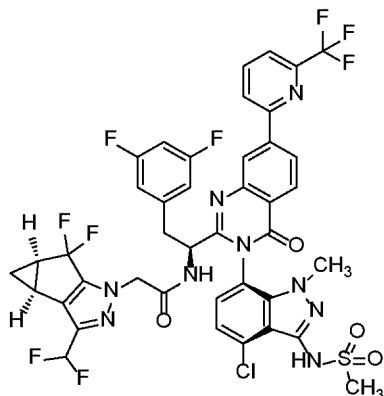
【0612】

実施例59の代替調製: N -((S) -1-((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-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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-((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

【0613】

【化288】

10



20

合成スキーム:

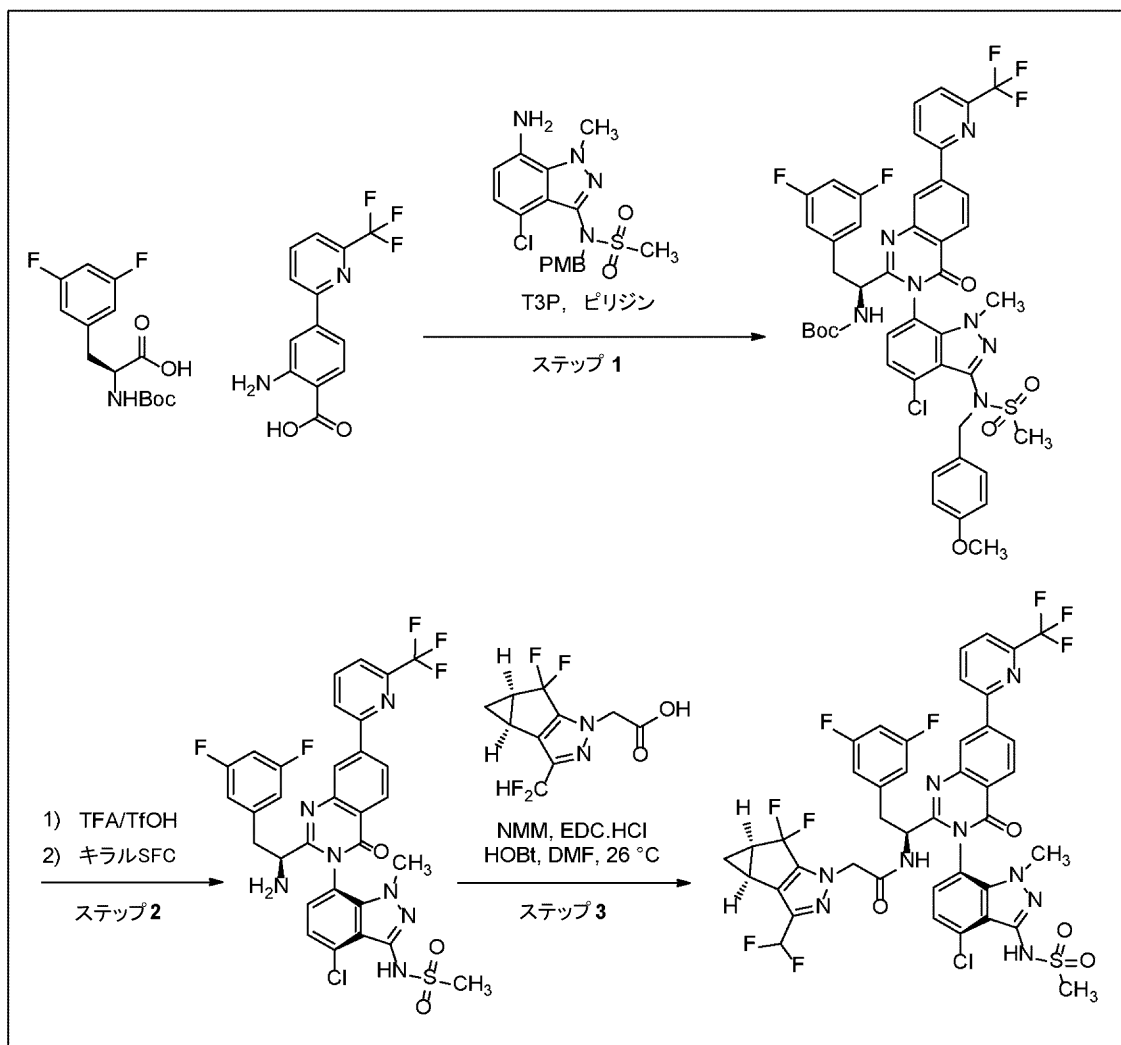
【0614】

30

40

50

【化 2 8 9】



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)-4-オキソ-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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)カルバメートの調製

アセトニトリル(3.8L)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(91g、301mmol)及び2-アミノ-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)安息香酸(94g、332mmol)の攪拌溶液に、ピリジン(0.059L、724mmol)を窒素雰囲気下、27℃で添加した。得られた混合物を-9℃に10分冷却し、次いで2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキsid(「T3P」、EtOAc中50%wt、0.888L、1507mmol)を10分かけて滴下添加した。溶液をN₂雰囲気下、-9℃で2.1時間攪拌した。溶液に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(120g、301mmol)を-9℃で添加し、そこで溶液を-5℃に加熱し、その温度で1時間攪拌しながら維持した。反応塊を次いでゆっくりと27℃に加熱し、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=0.5)によりモニターした。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物をEtOAc(5000mL)に溶解し、次いで1N NaOH溶液(2000mL)、続いてブライン(1000mL)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、粗生成物を得、これを、30~35%EtOAc/Pet.で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含有する画分をプールし、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)-4-オキソ-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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)カルバメート(252g、88%、オフホワイトの固体)を、ホモキラルアトロブ異性体(ジアステレオマー)の混合物として得た。

【0615】

ステップ2:(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-4-オキソ-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)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(815ml、10.6mol)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)-4-オキソ-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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)カルバメート(97%純度、252g、264mmol)の攪拌溶液に、トリフル酸(70.4ml、793mmol)を27°Cで添加した。溶液を窒素雰囲気下で2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。完了したら、揮発性物質を穏やかな窒素ガス流下で除去した。残留物をEtOAc(5000mL)に溶解し、次いで1N NaOH溶液(2000mL)、続いてブライン(1500mL)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、粗生成物を得、これを、DCM中5~15% MeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含む画分をプールし、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)-4-オキソ-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)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(180g、95%、オフホワイトの固体)を、ホモキラルアトロブ異性体(ジアステレオマー)の混合物として得た。物質をメタノール:アセトニトリル(40:60、3000mL)に溶解し、次いで以下の方法を使用する分取SFCにより精製した:カラム=(R,R)Welk-01、30×250mm、5μ;溶離液=CO₂:メタノール(1:1);流速=90.0g/分;背圧=120.0bar;検出=254nm(UV);スタック時間=8.8分;1回の注入量=700mg。SFC分離により、2つのピークが生成され、これを別々に収集した。主ピーク(第2溶出ピーク)を減圧下で濃縮して、(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-4-オキソ-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)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、54%)を、オフホワイトの固体として得た。生成物は、単一の立体異性体である。1H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.64-8.55 (m, 2H), 8.44-8.25 (m, 3H), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.07-6.95 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 4.8, 8.2 Hz, 1H), 3.35 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.92-2.83 (m, 1H). LCMS純度 = 99%.

【0616】

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)-4-オキソ-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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)アセトアミドの調製:

DMF(450mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-4-オキソ-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)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(45g、63.9mmol)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(20.26g、77mmol)、続いて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(「EDC-HCl」、14.70g、77mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(「HOBT水和物」、11.75g、77mmol)及びN-メチルモルホリン(28.1mL、256mmol)を27°Cで添加した。反応塊を27°Cで24時間攪拌した。反応の進行を、TLC(SiO₂、50%EtOAc/Pet. Rf=0.5)によりモニターした。完了したら、反応塊を氷水(1.5L)で希釈し、得られた沈殿物を濾過により収集

し、次いで真空下で乾燥させて、粗生成物(59g)をオフホワイトの固体として得た。この粗生成物を、手順を同じ規模で繰り返すことにより生成された別のバッチの粗生成物(61g)とブレンドした。合わせた120gの粗生成物を、20~40%EtOAc/Pet.で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含有する画分をプールし、減圧下で濃縮して、精製した生成物を得た。微量のEtOAc残留物を、乳鉢及び乳棒を使用して化合物をすり潰すこと、次いで微細な固体を50℃のオープン中でおよそ2時間維持することにより除去し、このすり潰し及び加熱プロセスを、EtOAc含有量が4000ppm未満に低下するまでさらに4回繰り返して、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)-4-オキソ-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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(85.7g、79%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (アセトン-d₆) δ: 8.60 (t, J=1.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J=0.9 Hz, 2H), 8.32 (t, J=7.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.86 (tt, J=9.3, 2.3 Hz, 1H), 6.70-6.76 (m, 2H), 6.77 (t, J=54.7 Hz, 1H), 4.93 (td, J=9.0, 4.6 Hz, 1H), 4.63-4.74 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (dd, J=14.2, 4.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.15 (dd, J=14.2, 9.4 Hz, 1H), 2.42-2.51 (m, 2H), 1.37-1.43 (m, 1H), 0.95-1.00 (m, 1H). LCMS法D: 保持時間 = 5.57分; 認められたイオン = 949.98 (M+H); LCMS純度 = 99.4%.

【0617】

IUPAC化学名:

各実施例のIUPAC化学名を以下に列挙する。現時点では、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ChemDrawを使用して化学構造に変換することができる。

【0618】

10

20

30

40

50

【表 1】

実施例	IUPAC 名
実施例 1	N-[(1S)-1-[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-(4,6-ジメチルピリジン-2-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-[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-メチルピリジン-2-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-[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-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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 4	N-[(1S)-1-[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リジン-2-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-[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-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-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
実施例 6	N-[(1S)-1-[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-(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-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 7	N-[(1S)-1-[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-(6-メトキシピリダジン-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
実施例 8	N-[(1S)-1-[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-メタンスルホニルピリジン-2-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-[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-(5-メトキシ-2-メチルピリミジン-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 10	N-[(1S)-1-[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-メチルピリミジン-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-[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-メトキシピリジン-2-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 12	N-[(1S)-1-[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-(ジフルオロメチル)フェニル]-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-[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-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-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-[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-(トリフルオロメチル)フェニル]-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-[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-メトキシピラジン-2-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-[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-[3-(プロパン-2-イル)ピラジン-2-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-[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-エチルピラジン-2-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-[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-(ヒドロキシメチル)ピラジン-2-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 19	N-[(1S)-1-[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-メトキシキノキサリン-2-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 20	N-[(1S)-1-[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-メチルピリジン-2-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-[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-フルオロピリジン-2-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-[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-フルオロ-6-メチルピリジン-2-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 23	N-[(1S)-1-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-[2-(プロパン-2-イル)フェニル]-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 24	N-[(1S)-1-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-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 25	N-[(1S)-1-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-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-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-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-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[2-(N-メチルメタンシルホンアミド)フェニル]-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 28	N-[(1S)-1-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[3-(N-メチルメタンシルホンアミド)フェニル]-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-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[4-(N-メチルメタンシルホンアミド)フェニル]-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-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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 31	N-[(1S)-1-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(ピリダジン-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
実施例 32	N-[(1S)-1-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[2-(2-メチルプロパン-2-スルホニル)フェニル]-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 33	N-[(1S)-1-[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-(2-メチルプロパン-2-スルホニル)フェニル]-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 34	N-[(1S)-1-[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-(5-メトキシピリミジン-2-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 35	N-[(1S)-1-[7-(6-tert-ブチルピリジン-2-イル)-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 36	N-[(1S)-1-[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-エチル-6-メチルピリミジン-2-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 37	N-[(1S)-1-[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-6-(プロパン-2-イル)ピリミジン-2-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 38	N-[(1S)-1-[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-(4,6-ジエチルピリミジン-2-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 39	N-[(1S)-1-[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-メトキシピリミジン-5-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 40	N-[(1S)-1-[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-(4,6-ジメチルピリミジン-5-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 41	N-[(1S)-1-[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-(6-シクロプロピルピリジン-2-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 42	N-[(1S)-1-[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-メチルピリミジン-5-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 43	N-[(1S)-1-[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-エチルピリミジン-2-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 44	N-[(1S)-1-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,6-ジメチルピリジン-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 45	N-[(1S)-1-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(5-メトキシピリジン-2-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 46	N-[(1S)-1-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-[6-(プロパン-2-イル)ピリジン-2-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 47	N-[(1S)-1-[7-(4-tert-ブチルピリミジン-2-イル)-3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-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 48	N-[(1S)-1-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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 49	N-[(1S)-1-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(ピリダジン-3-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 50	N-[(1S)-1-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(6-メチルピリダジン-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
実施例 51	N-[(1S)-1-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-メチルピリダジン-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
実施例 52	N-[(1S)-1-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[4,6-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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 53	N-[(1S)-1-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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 54	N-[(1S)-1-[3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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 55	N-[(1S)-1-[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-(5,6-ジメチル-1,2,4-トリアジン-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
実施例 56	N-[(1S)-1-[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-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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-[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-6-メチルピリジン-2-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 58	N-[(1S)-1-[7-[4,6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-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 59	N-[(1S)-1-[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-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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 60	N-[(1S)-1-[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-エチルピリミジン-5-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 61	N-[(1S)-1-[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-シクロプロピルピラジン-2-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 62	N-[(1S)-1-[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-(6-エチル-2-メチルピリミジン-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-[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-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-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 64	N-[(1S)-1-[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-(5-フルオロ-2-メチルピリミジン-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 65	N-[(1S)-1-[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-(2,5,6-トリメチルピリミジン-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 66	N-[(1S)-1-[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-メチル-6-(プロパン-2-イル)ピリミジン-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 67	N-[(1S)-1-[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-(プロパン-2-イル)ピリミジン-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	
実施例 68	N-[(1S)-1-[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-(2,6-ジエチルピリミジン-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
実施例 69	N-[(1S)-1-[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-(6-エトキシ-2-メチルピリミジン-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 70	N-[(1S)-1-[7-[2-(ブタン-2-イル)ピリミジン-4-イル]-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 71	N-[(1S)-1-[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-エチルピリミジン-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	20
実施例 72	N-[(1S)-1-[7-(2-tert-ブチルピリミジン-4-イル)-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 73	N-[(1S)-1-[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-シクロペンチルピリミジン-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 74	N-[(1S)-1-[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-(メトキシメチル)ピリミジン-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	30
実施例 75	N-[(1S)-1-[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-(メトキシメチル)-6-メチルピリミジン-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 76	N-[(1S)-1-[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-シクロブチルピリミジン-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	40

10

20

30

40

50

実施例 77	N-[(1S)-1-[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-ジメチルピリミジン-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}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 78	N-[(1S)-1-[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-シクロプロピルピリミジン-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}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 79	N-[(1S)-1-[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-(6-エチルピリジン-2-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}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 80	N-[(1S)-1-[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-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 81	N-[(1S)-1-[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-(2-メチルピリミジン-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}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 82	N-[(1S)-1-[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-(4-エチル-6-メチルピリミジン-2-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}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 83	N-[(1S)-1-[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-(4,6-ジメチルピリジン-2-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}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 84	N-[(1S)-1-[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-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 85	N-[(1S)-1-[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-(2,6-ジメチルピリミジン-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}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 86	N-[(1S)-1-[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-[4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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}] ¹]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 87	N-[(1S)-1-[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-(5,6-ジメチル-1,2,4-トリアジン-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
実施例 88	N-[(1S)-1-[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-(6-メチルピリダジン-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
実施例 89	N-[(1S)-1-[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-(ピリダジン-3-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 90	N-[(1S)-1-[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-(6-メトキシピリダジン-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
実施例 91	N-[(1S)-1-[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-[2-(プロパン-2-イル)ピリミジン-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
実施例 92	N-[(1S)-1-[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-(2,5,6-トリメチルピリミジン-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
実施例 93	N-[(1S)-1-[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-(4-エチルピリミジン-2-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 94	N-[(1S)-1-[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-(6-エチル-2-メチルピリミジン-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 95	N-[(1S)-1-[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-(3-メタンスルホニルピリジン-2-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 96	N-[(1S)-1-[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-(3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-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 97	N-[(1S)-1-[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-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-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 98	N-[(1S)-1-[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-(5-メトキシピリミジン-2-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 99	N-[(1S)-1-[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-(2-メトキシピリミジン-5-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 100	N-[(1S)-1-[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-(2-メチルピリミジン-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 101	N-[(1S)-1-[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-(4,6-ジメチルピリジン-2-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 102	N-[(1S)-1-[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]-4-オキソ-7-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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 103	N-[(1S)-1-[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-(2,6-ジメチルピリミジン-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 104	N-[(1S)-1-[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-[4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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 105	N-[(1S)-1-[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-(5,6-ジメチル-1,2,4-トリアジン-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
実施例 106	N-[(1S)-1-[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-(6-メチルピリダジン-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
実施例 107	N-[(1S)-1-[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]-4-オキソ-7-(ピリダジン-3-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 108	N-[(1S)-1-[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]-4-オキソ-7-[2-(プロパン-2-イル)ピリミジン-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
実施例 109	N-[(1S)-1-[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]-4-オキソ-7-(2,5,6-トリメチルピリミジン-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
実施例 110	N-[(1S)-1-[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-(6-メトキシピリダジン-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
実施例 111	N-[(1S)-1-[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-(4-エチルピリミジン-2-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 112	N-[(1S)-1-[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-(3-メタンスルホニルピリジン-2-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 113	N-[(1S)-1-[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-(3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-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 114	N-[(1S)-1-[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-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-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 115	N-[(1S)-1-[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-(5-メトキシピリミジン-2-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 116	N-[(1S)-1-[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-(2-メトキシピリミジン-5-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 117	N-[(1S)-1-[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-[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-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 118	N-[(1S)-1-[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-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピリミジン-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 119	N-[(1S)-1-[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-(5-フルオロ-2,6-ジメチルピリミジン-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 120	N-[(1S)-1-[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-(ジフルオロメチル)フェニル]-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 121	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-(2-メチルピリミジン-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 122	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-(3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-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 123	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-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-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 124	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-(5-メトキシピリミジン-2-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 125	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-(2-メトキシピリミジン-5-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 126	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-(4-エチル-6-メチルピリミジン-2-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 127	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-[3-(2-メチルプロパン-2-スルホニル)フェニル]-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 128	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]-4-オキソ-7-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-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 129	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-(6-メトキシピリダジン-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
実施例 130	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-[2-(2-メチルプロパン-2-スルホニル)フェニル]-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 131	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-(2,6-ジメチルピリミジン-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 132	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-[4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-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 133	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-(5,6-ジメチル-1,2,4-トリアジン-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
実施例 134	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-(6-メチルピリダジン-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
実施例 135	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]-4-オキソ-7-(ピリダジン-3-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 136	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-(3-メタンスルホニルピリジン-2-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 137	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-(4,6-ジメチルピリジン-2-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 138	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]-4-オキソ-7-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-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 139	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-[7-(6-エチル-2-メチルピリミジン-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 140	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-[7-(5-フルオロ-2-メチルピリミジン-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 141	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-[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-7-(ピリダジン-3-イル)-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 142	N-[(1S)-1-{3-[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)-4-メチル-1H-インダゾール-7-イル]-7-[2-(2-メチルプロパン-2-スルホニル)フェニル]-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 143	N-[(1S)-1-[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-[2-(2-メチルプロパン-2-スルホニル)フェニル]-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 144	N-[(1S)-1-[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-[2-(N-メチルメタンスルホンアミド)フェニル]-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 145	N-[(1S)-1-[3-[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)-4-メチル-1H-インダゾール-7-イル]-7-[2-(N-メチルメタンスルホンアミド)フェニル]-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 146	N-[(1S)-1-[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-[3-(2-メチルプロパン-2-スルホニル)フェニル]-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 147	N-[(1S)-1-[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-[4-(N-メチルメタンスルホンアミド)フェニル]-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 148	N-[(1S)-1-[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-[3-(N-メチルメタンスルホンアミド)フェニル]-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

【0619】

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 luciferase)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

40

50

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。

【0620】

50%有効濃度(EC_{50})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(EC_{50})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。

【0621】

化合物細胞毒性及び対応する CC_{50} 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。

【0622】

10

20

30

40

50

【表 2】

実施例	EC ₅₀ nM	CC ₅₀ μM
実施例1	0.15	> 0.5
実施例2	0.059	> 0.5
実施例3	0.10	> 0.5
実施例4	0.053	> 0.5
実施例5	0.94	> 0.5
実施例6	0.12	> 0.5
実施例7	0.053	> 0.5
実施例8	0.078	> 0.5
実施例9	0.058	> 0.5
実施例10	0.042	> 0.5
実施例11	0.12	> 0.5
実施例12	0.37	> 0.5
実施例14	2.1	> 0.5
実施例15	0.15	> 0.5
実施例16	0.12	> 0.5
実施例17	0.11	> 0.5
実施例18	0.099	> 0.5
実施例19	5.5	> 0.5
実施例21	0.091	> 0.5
実施例22	0.11	> 0.5
実施例23	2.2	> 0.5
実施例24	0.84	> 0.5
実施例25	0.85	> 0.5
実施例26	0.11	> 0.5
実施例27	0.49	> 0.5
実施例28	0.22	> 0.5
実施例29	0.29	> 0.5
実施例30	0.22	> 0.5
実施例31	0.29	> 0.5
実施例32	0.11	> 0.5
実施例33	0.12	> 0.5
実施例34	0.058	> 0.5
実施例35	0.97	> 0.5
実施例36	0.087	> 0.5
実施例37	0.16	> 0.5
実施例38	0.21	> 0.5

10

20

30

40

50

实施例39	0.042	> 0.5
实施例40	0.053	> 0.5
实施例41	0.33	> 0.5
实施例42	0.074	> 0.5
实施例43	0.058	> 0.5
实施例44	0.040	> 0.5
实施例45	0.10	> 0.5
实施例46	0.23	> 0.5
实施例47	0.19	> 0.5
实施例48	0.50	> 0.5
实施例49	0.071	> 0.5
实施例50	0.047	> 0.5
实施例51	0.14	> 0.5
实施例52	0.48	> 0.5
实施例53	0.16	> 0.5
实施例54	0.31	> 0.5
实施例55	0.032	> 0.5
实施例56	0.056	> 0.5
实施例57	0.15	> 0.5
实施例58	0.95	> 0.5
实施例59	0.12	> 0.5
实施例60	0.077	> 0.5
实施例61	0.16	> 0.5
实施例62	0.11	> 0.5
实施例63	0.33	> 0.5
实施例64	0.093	> 0.5
实施例66	0.15	> 0.5
实施例67	0.15	> 0.5
实施例68	0.18	> 0.5
实施例69	0.43	> 0.5
实施例70	0.26	> 0.5
实施例72	0.43	> 0.5
实施例73	0.96	> 0.5
实施例74	0.079	> 0.5
实施例75	0.077	> 0.5
实施例76	0.18	> 0.5
实施例77	0.071	> 0.5

10

20

30

40

50

实施例78	0.16	> 0.5
实施例80	0.20	> 0.1
实施例81	0.092	> 0.5
实施例82	0.25	> 0.5
实施例83	0.44	> 0.5
实施例84	0.22	> 0.5
实施例85	0.088	> 0.5
实施例86	0.078	> 0.5
实施例87	0.058	> 0.5
实施例88	0.058	> 0.5
实施例89	0.075	> 0.5
实施例90	0.085	> 0.5
实施例91	0.19	> 0.5
实施例92	0.10	> 0.5
实施例93	0.18	> 0.5
实施例94	0.13	> 0.5
实施例95	0.053	> 0.5
实施例96	0.24	> 0.5
实施例97	0.22	> 0.5
实施例98	0.16	> 0.5
实施例99	0.089	> 0.5
实施例100	0.042	> 0.5
实施例101	0.21	> 0.5
实施例102	0.13	> 0.5
实施例103	0.059	> 0.5
实施例104	0.063	> 0.5
实施例105	0.040	> 0.5
实施例106	0.043	> 0.5
实施例107	0.048	> 0.5
实施例108	0.12	> 0.5
实施例109	0.11	> 0.5
实施例110	0.071	> 0.5
实施例111	0.11	> 0.5
实施例112	0.075	> 0.5
实施例113	0.10	> 0.5
实施例114	0.15	> 0.5
实施例115	0.098	> 0.5

10

20

30

40

50

実施例116	0.072	> 0.5
実施例117	0.069	> 0.5
実施例118	0.048	> 0.5
実施例119	0.087	> 0.5
実施例120	0.38	> 0.5
実施例121	0.067	> 0.5
実施例122	0.080	> 0.5
実施例123	0.087	> 0.5
実施例124	0.092	> 0.5
実施例125	0.060	> 0.5
実施例126	0.12	> 0.5
実施例127	0.14	> 0.5
実施例128	0.079	> 0.5
実施例129	0.054	> 0.5
実施例130	0.13	> 0.5
実施例131	0.038	> 0.5
実施例132	0.060	> 0.5
実施例133	0.040	> 0.5
実施例134	0.032	> 0.5
実施例135	0.054	> 0.5
実施例136	0.046	> 0.5
実施例137	0.20	> 0.5
実施例138	0.079	> 0.5
実施例139	0.13	> 0.5
実施例140	0.097	> 0.5
実施例141	0.13	> 0.5
実施例142	0.38	> 0.5
実施例143	0.28	> 0.5
実施例144	0.18	> 0.5
実施例145	0.68	> 0.5
実施例146	0.39	> 0.5
実施例147	0.34	> 0.5
実施例148	0.28	> 0.5

10

20

30

40

【0623】

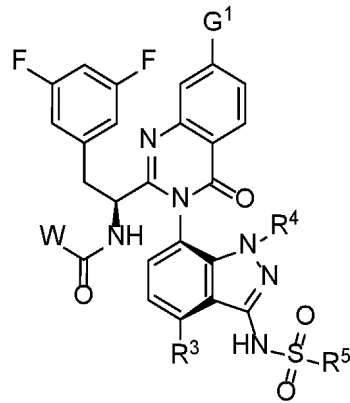
本発明は、前述の例示的な実施例に限定されるものではなく、実施例はすべての点において例示的であって、限定的なものでないものとみなされるべきであり、前述の実施例よりも添付の特許請求の範囲を参照し、したがって特許請求の範囲の意味及び均等の範囲内に入る変更はすべて包含されることが意図される。

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 2 9 0】

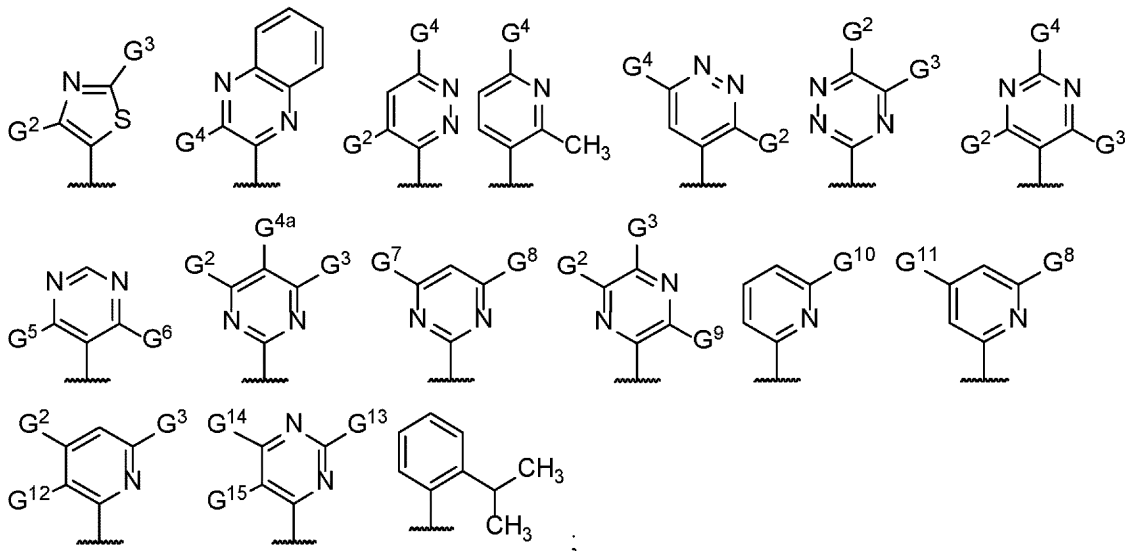


式I

[式中、

G^1 は、 $-N(CH_3)S(O_2)CH_3$ 、 $-S(O_2)C(CH_3)_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、又は $-C(CH_3)_2OH$ で1回置換されているフェニルであるか、又は G^1 は、以下：

【化 2 9 1】



のうちの1つであり、

G^2 及び G^3 は、独立に、H又は $-CH_3$ から選択され；

G^4 は、H、 $-CH_3$ 、又は $-OCH_3$ であり；

G^{4a} は、 $-CH_3$ 、又は $-OCH_3$ であり；

G^5 は、 $-CH_3$ 、又は CH_2CH_3 であり；

G^6 は、H、 $-CH_3$ 、又は CH_2CH_3 であり；

G^7 は、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ であり；

G^8 は、H、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、又は $-OCH_2CH_3$ であり；

G^9 は、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ であり；

G^{10} は、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ であり；

G^{11} は、メチル、 $-OCH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O_2)CH_3$ であり；

G^{12} は、F、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O_2)CH_3$ であり；

G^{13} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-CH_2O(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ であり；

G^{14} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})$ であり；

G^{15} は、H、F、 $-CH_3$ 、又は OCH_3 であり；

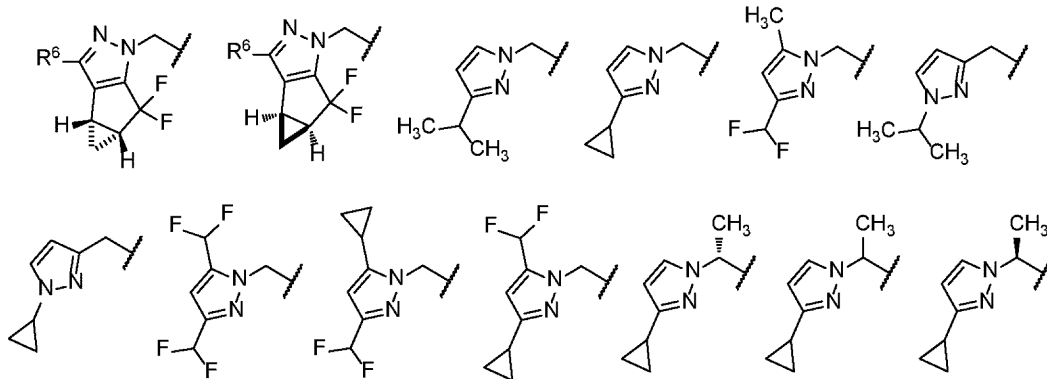
R^3 は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、又は $-OCH_3$ であり；

R^4 は、H又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim C_3$ アルキルは、1～3個のフッ素で場合により置換されており;

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり;

Wは、

【化 2 9 2】

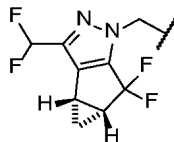


10

から選択され、ここで、 R^6 は、1～3個のフッ素で場合により置換されているメチルである。

(2) Wが

【化 2 9 3】

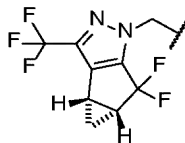


20

である、(1)に記載の化合物又は塩。

(3) Wが

【化 2 9 4】

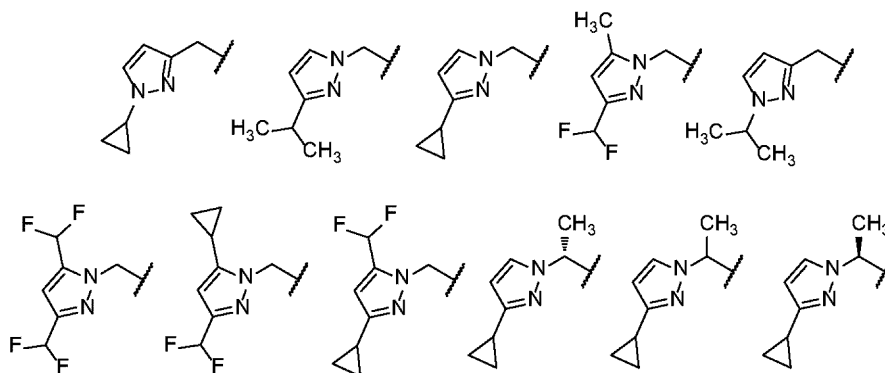


30

である、(1)に記載の化合物又は塩。

(4) Wが、以下:

【化 2 9 5】



40

のうちの1つである、(1)に記載の化合物又は塩。

(5) R^3 がClであり、 R^4 が $-CH_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ であり、 R^5 がメチル又はシクロプロピルである、(1)から(4)のいずれかに記載の化合物又は塩。

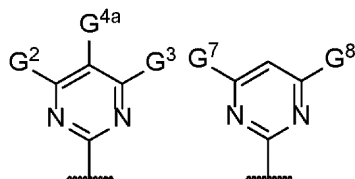
50

(6) R^3 が $-CH_3$ であり、 R^4 が $-CH_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ であり、 R^5 がメチル又はシクロプロピルである、(1) から (4) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(7) R^3 がClであり、 R^4 が $-CH_3$ であり、 R^5 がメチルである、(1)から(5)のいずれかに記載の化合物又は塩。

(8) G^1 が、以下:

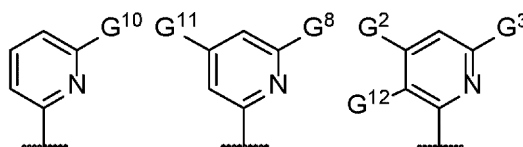
【化 2 9 6】



のうちの1つである、(1) から (6) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(9) G^1 が、以下:

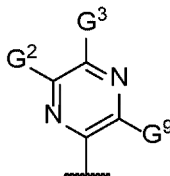
【化 2 9 7】



のうちの1つである、(1) から (6) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(10) G^1 が、以下:

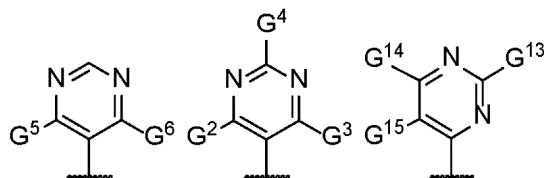
【化 2 9 8】



のうちの1つである、(1) から (6) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(11) G^1 が、以下:

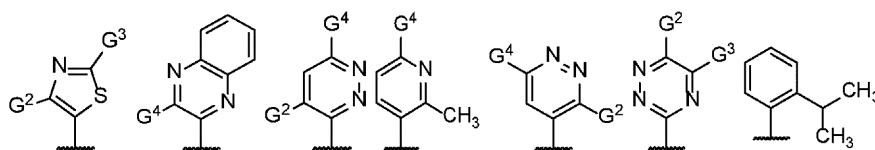
【化 2 9 9】



のうちの1つである、(1)から(6)のいずれかに記載の化合物又は塩。

(12) G^1 が、以下:

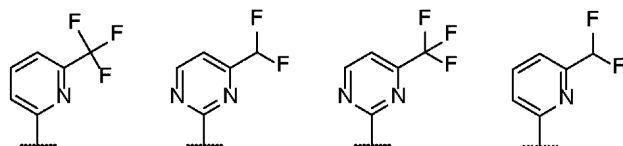
【化 3 0 0】



のうちの1つである、(1) から (6) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(13) G^1 が、以下:

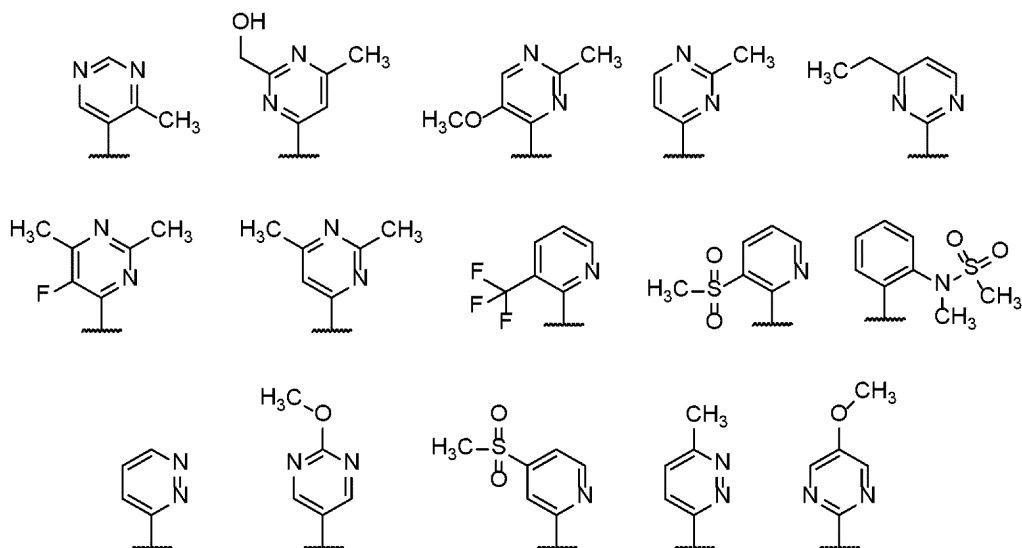
【化 3 0 1】



のうちの1つである、(1) から (12) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(14) G¹が、以下:

【化 3 0 2】



のうちの1つである、(1) から (12) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(15) G¹が、以下:

10

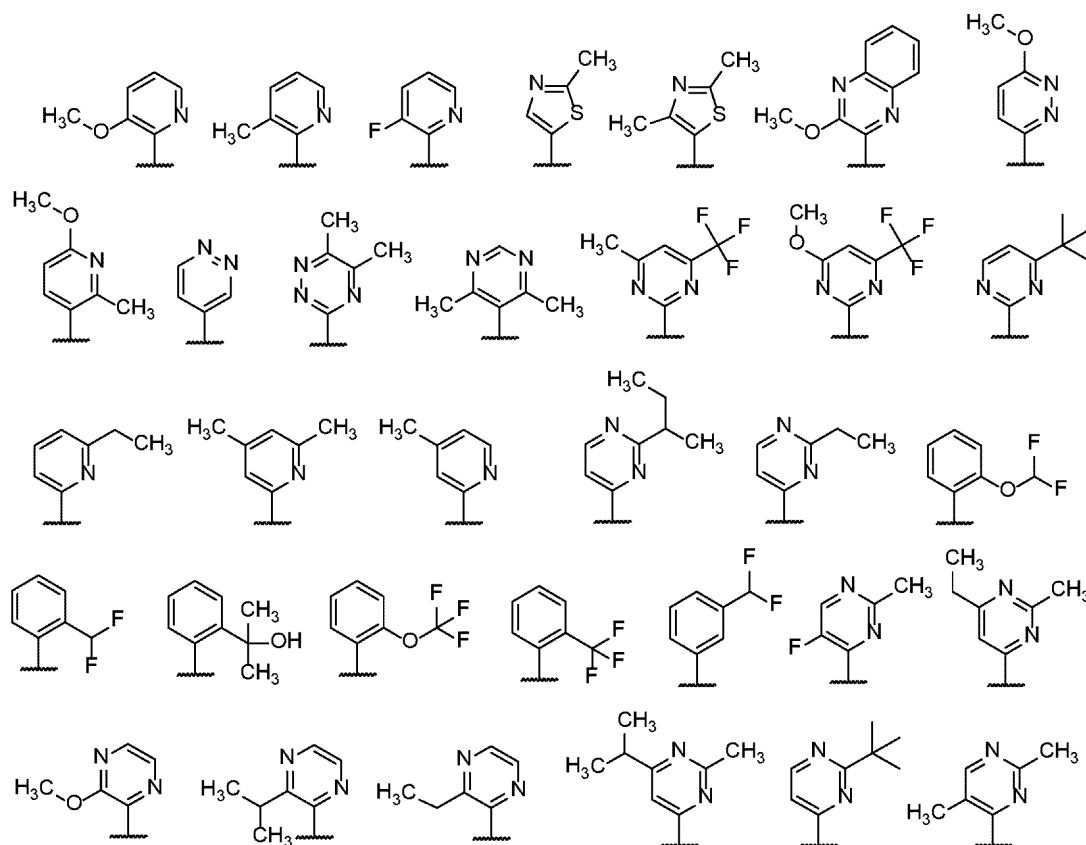
20

30

40

50

【化 3 0 3】



10

20

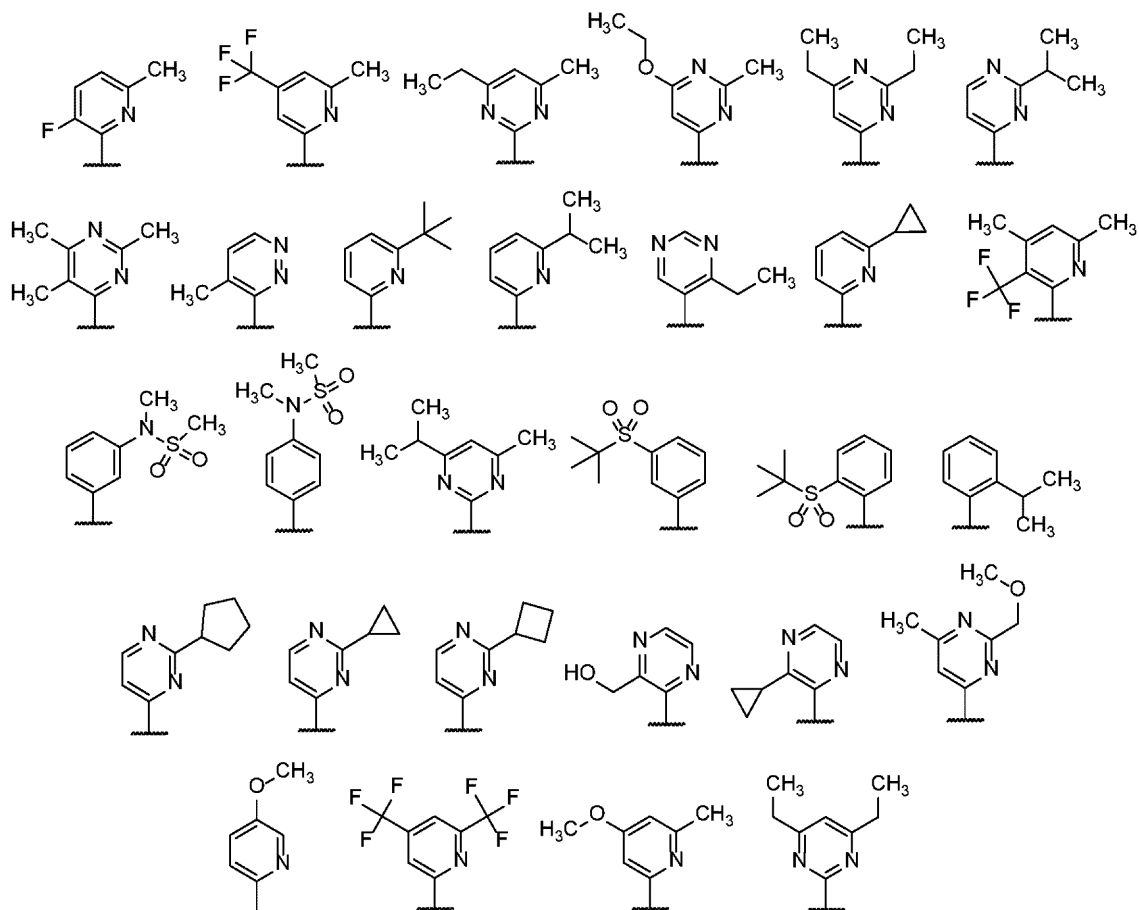
のうちの1つである、(1) から (12) のいずれかに記載の化合物又は塩。
 (16) G¹が、以下:

30

40

50

【化 3 0 4】



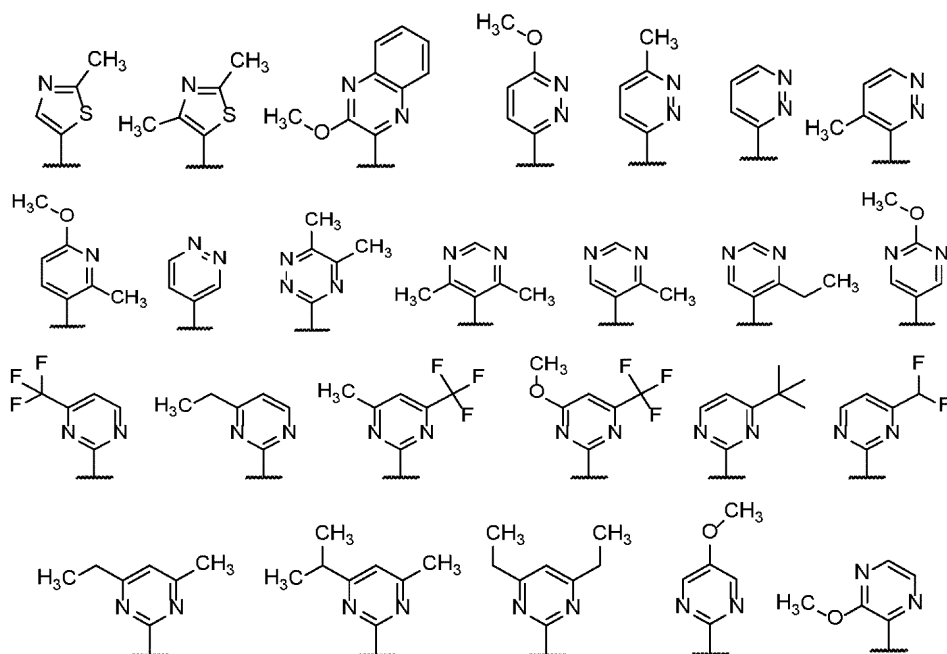
10

20

のうちの1つである、(1) から (12) のいずれかに記載の化合物又は塩。

(17) G¹が、以下:

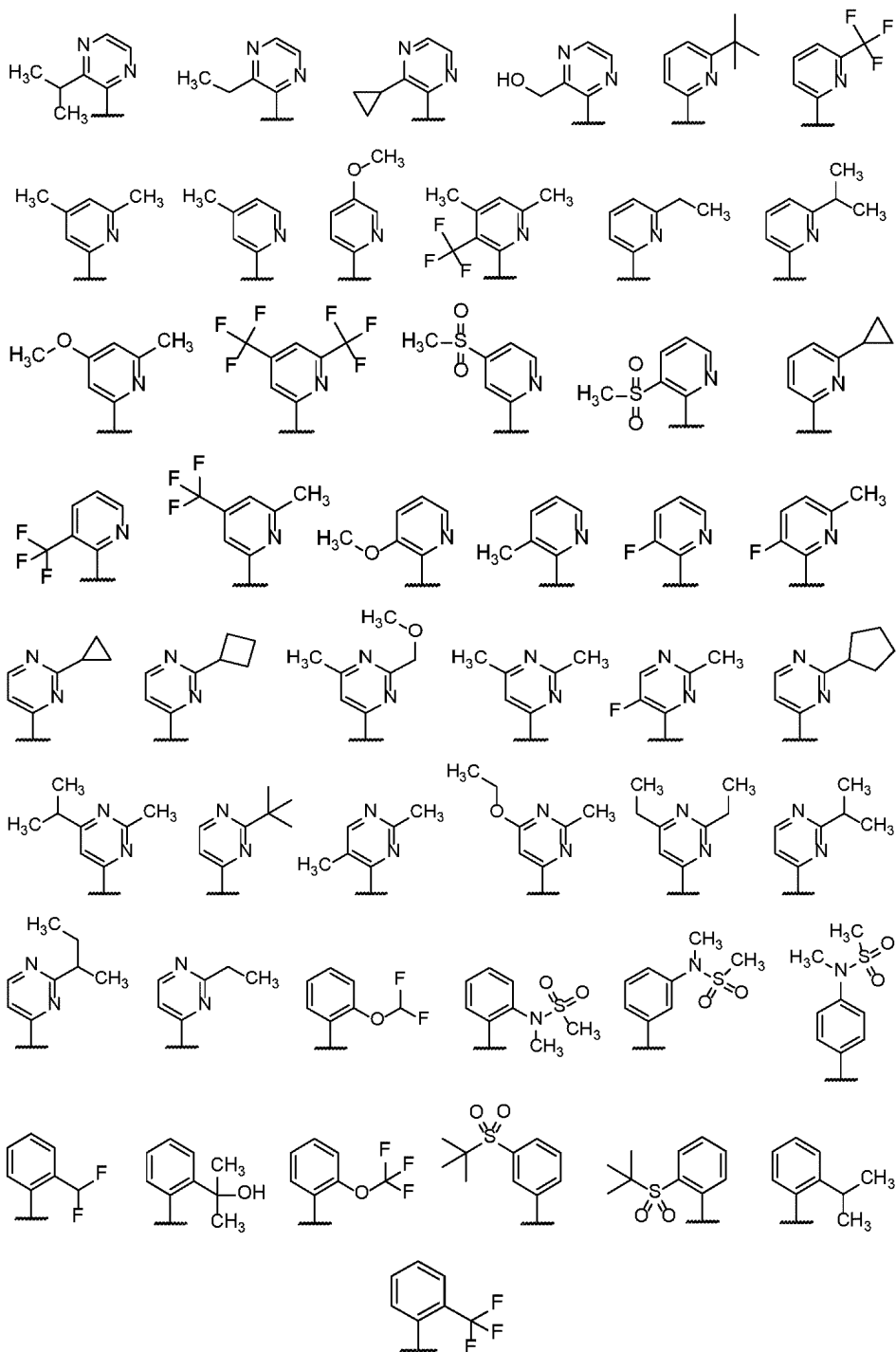
【化 3 0 5】



30

40

50



10

20

30

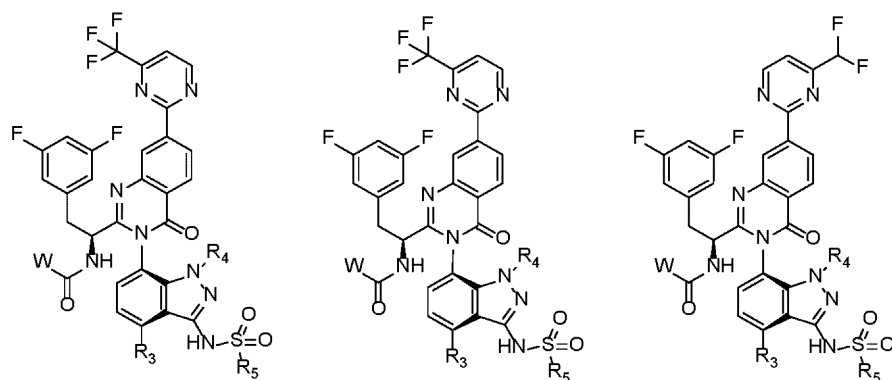
40

のうちの1つである、(1)から(12)のいずれかに記載の化合物又は塩。

(18) G^1 がフッ素原子を含む、(1)から(17)のいずれかに記載の化合物又は塩。

(1 9)

【化 3 0 6】

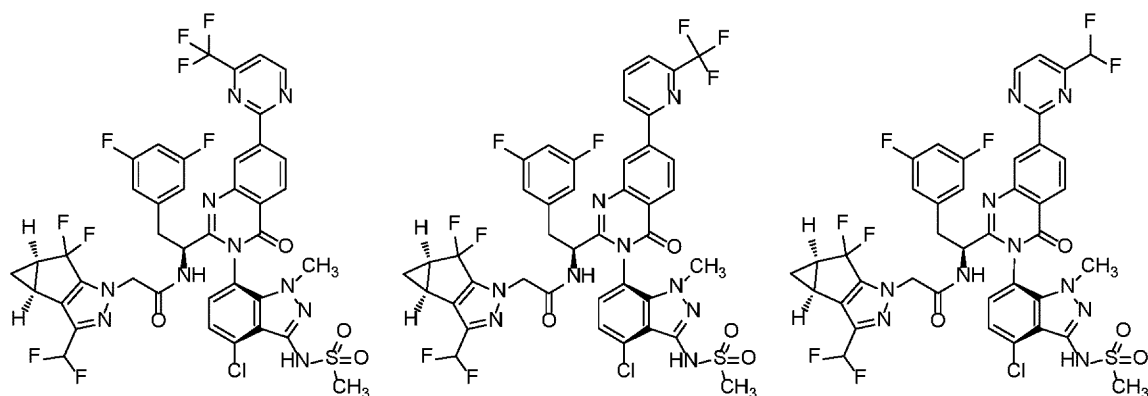


10

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。

(20)

【化 3 0 7】

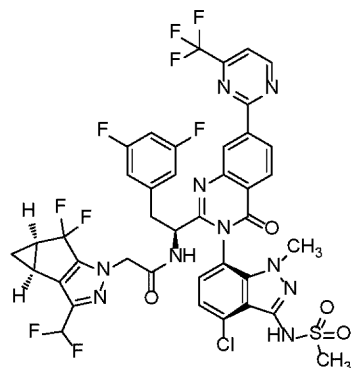


20

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、(1)に記載の化合物又は塩。

(21)

【化 3 0 8】



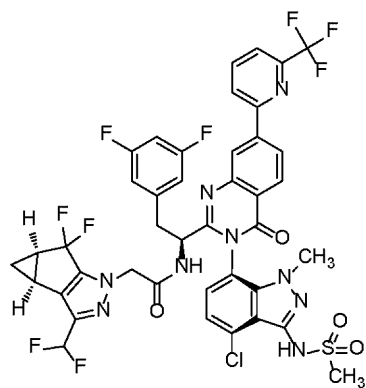
40

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。

(22)

50

【化 3 0 9】

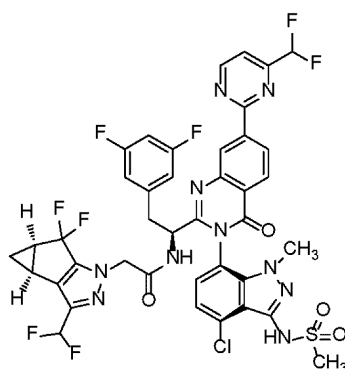


10

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。

(23)

【化 3 1 0】

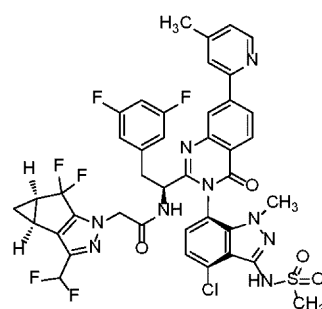
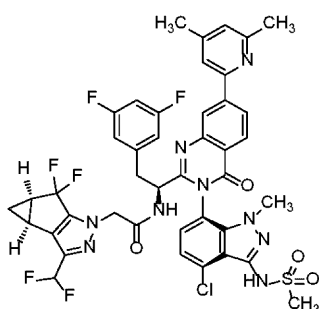
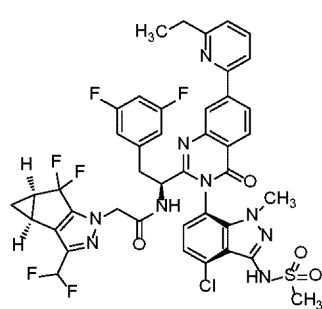


20

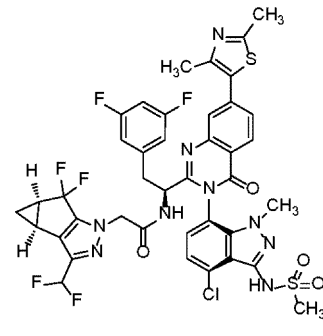
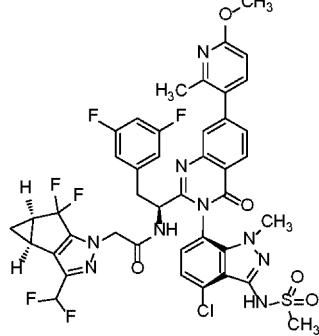
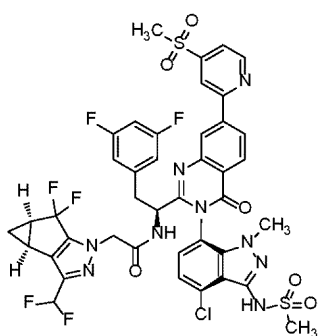
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、(1)に記載の化合物又は塩。

(24)

【化 3 1 1】

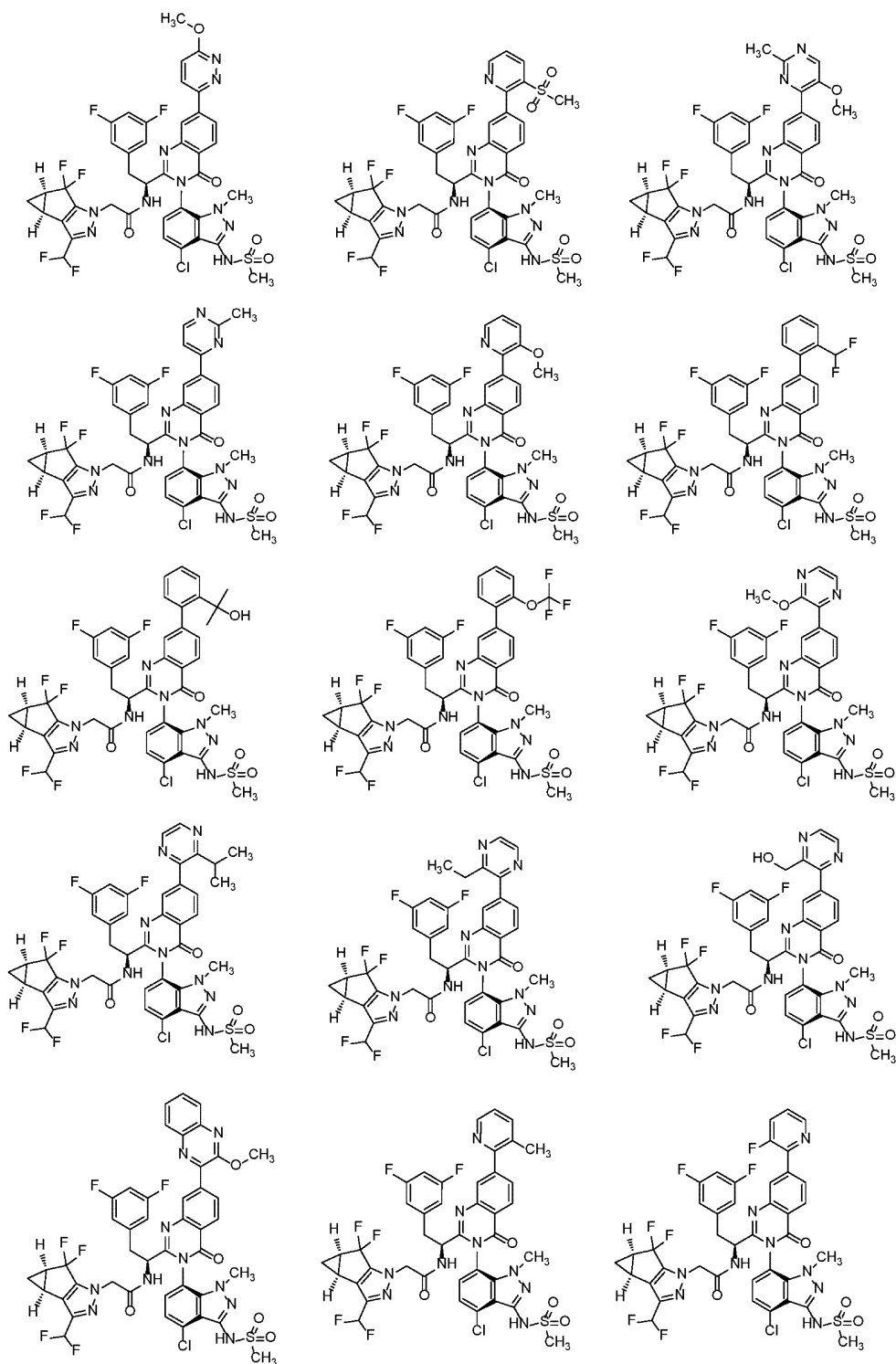


30



40

50



10

20

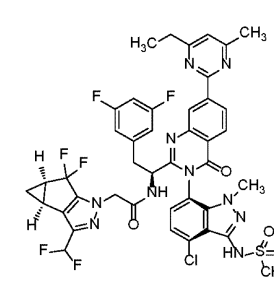
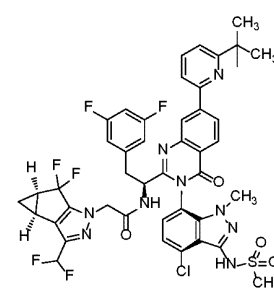
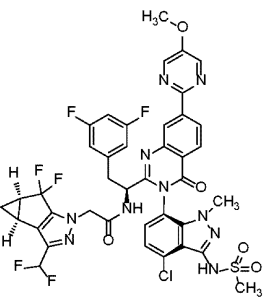
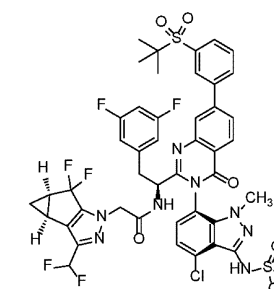
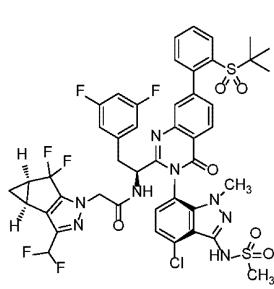
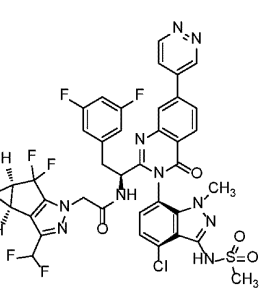
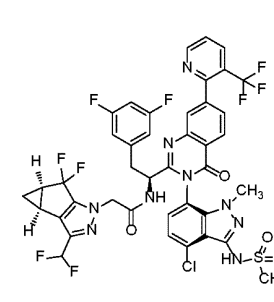
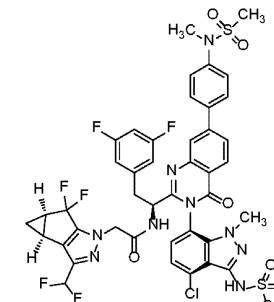
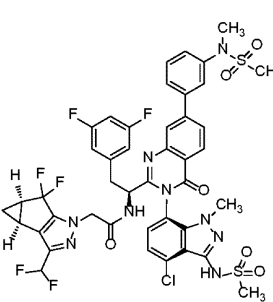
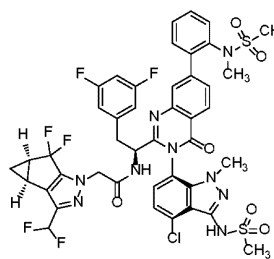
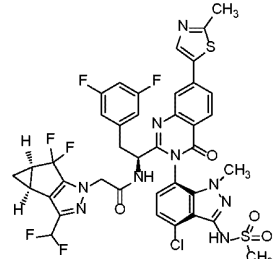
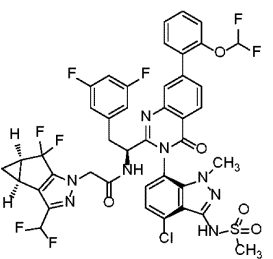
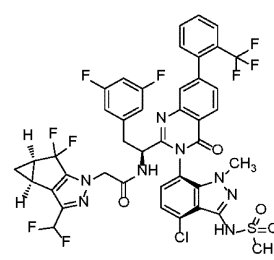
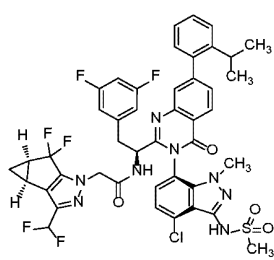
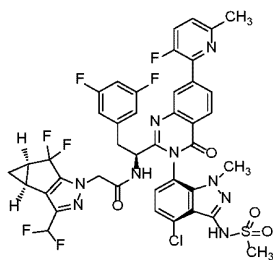
30

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、(1)に記載の化合物又は塩。

(25)

【化 3 1 2】



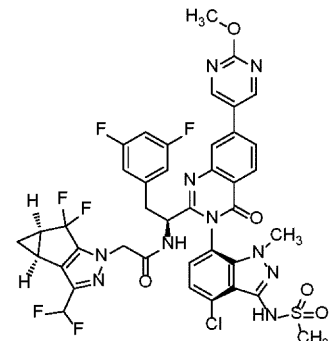
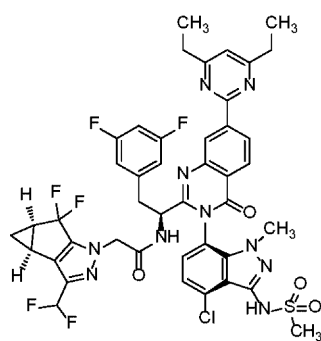
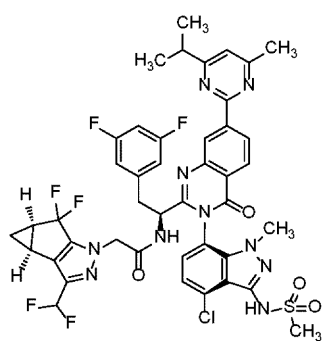
10

20

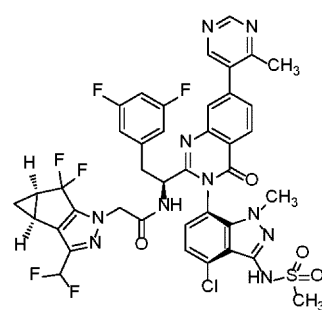
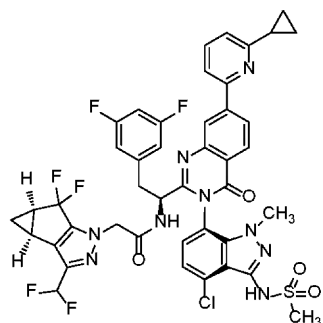
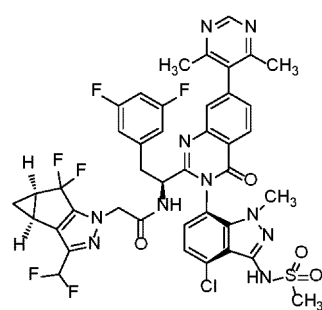
30

40

50



10

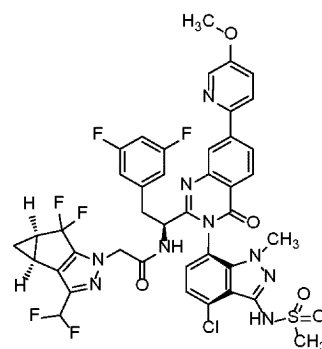
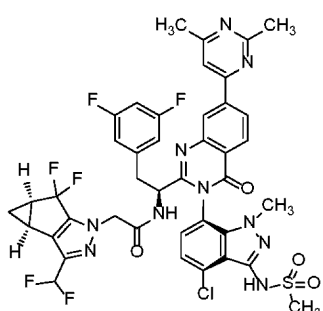
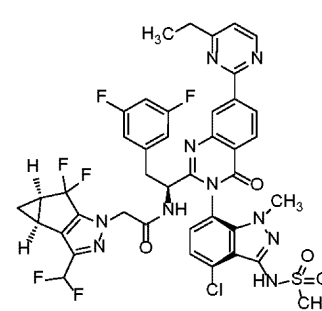


20

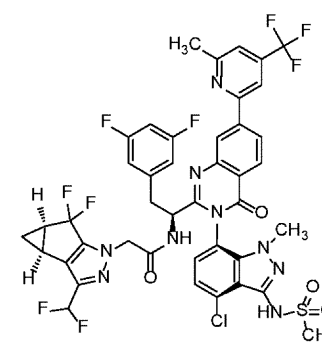
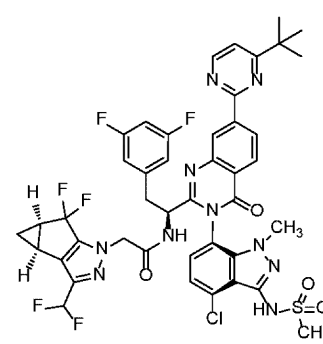
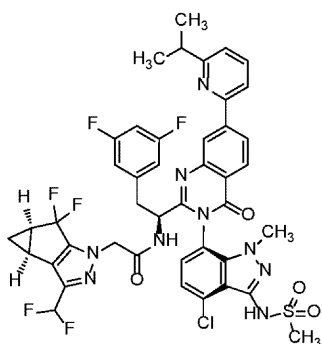
及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、(1)に記載の化合物又は塩。

(26)

【化313】

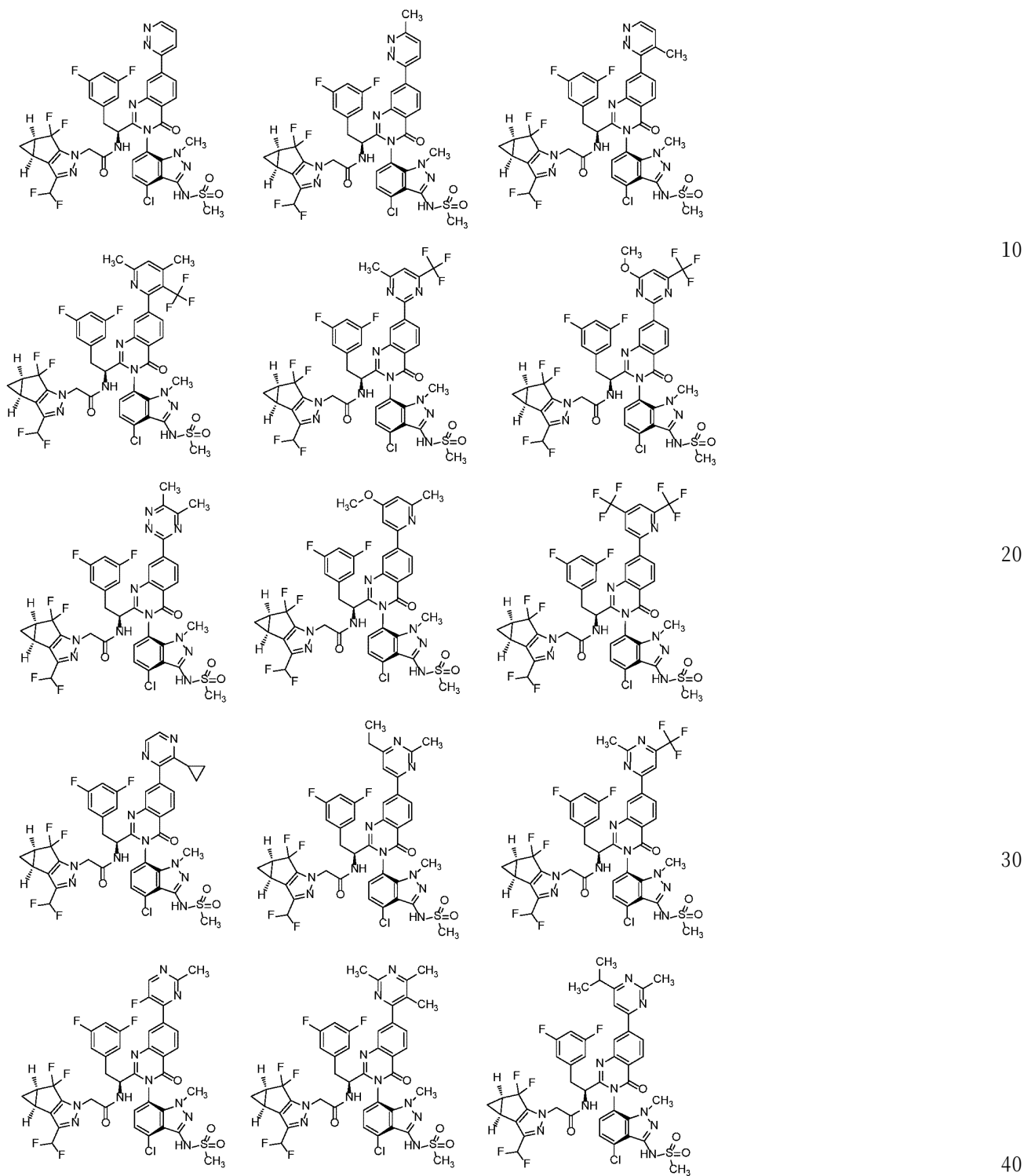


30



40

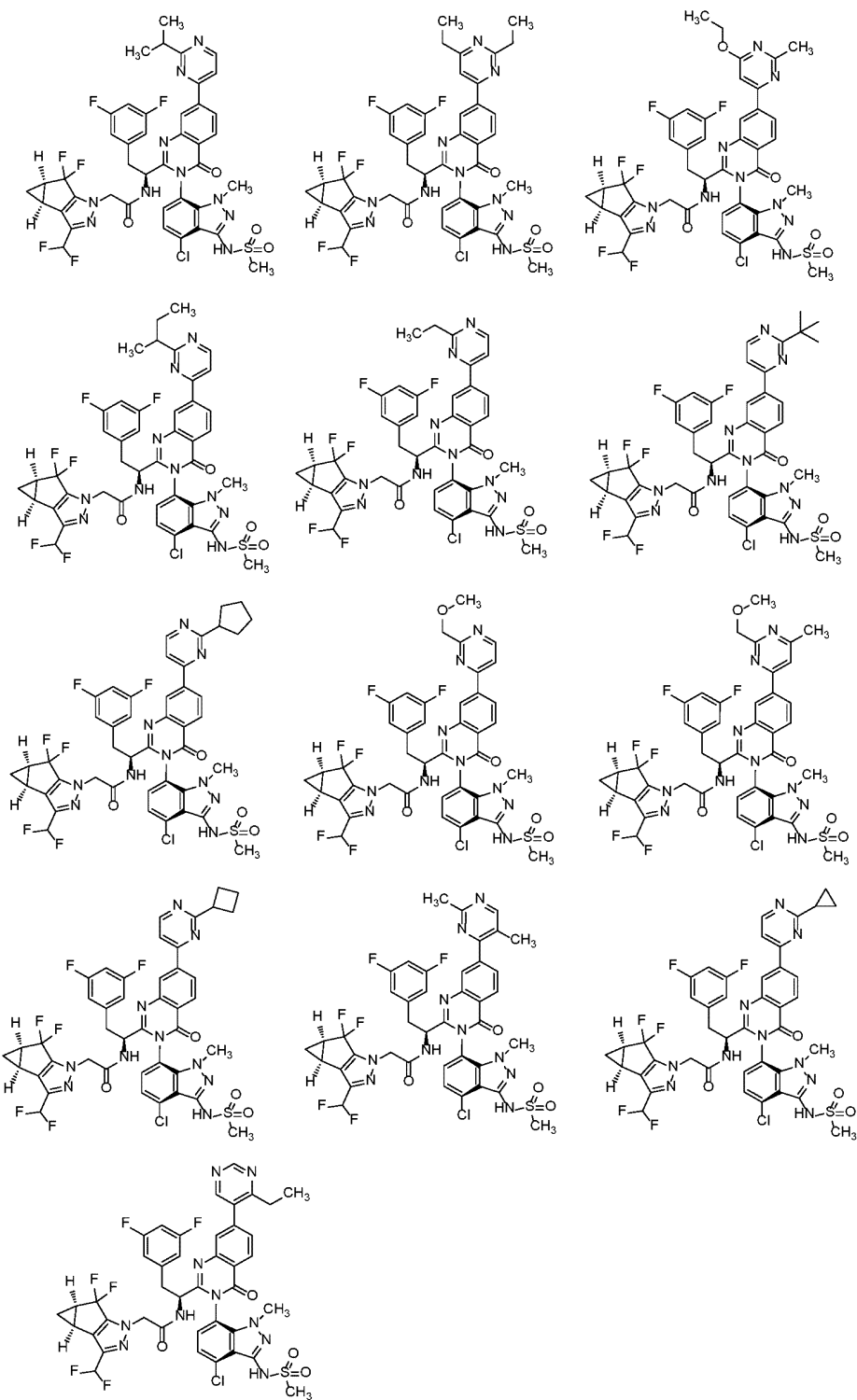
50



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。

(27)

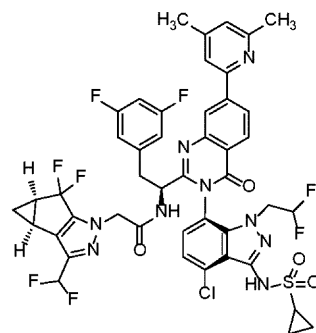
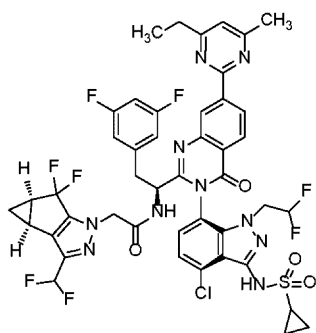
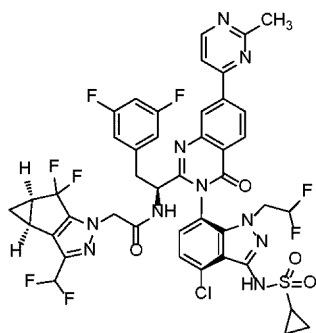
【化 3 1 4】



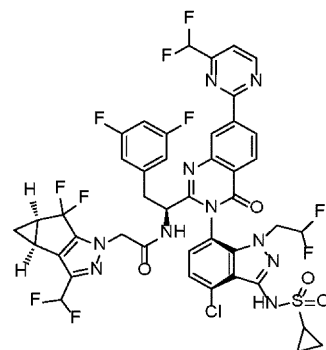
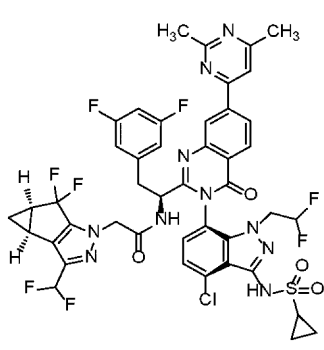
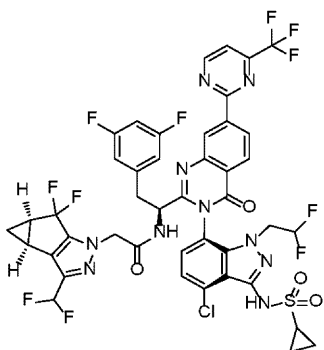
及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、(1)に記載の化合物又は塩。

(28)

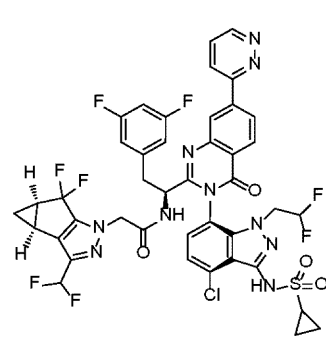
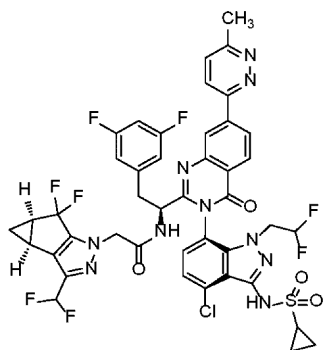
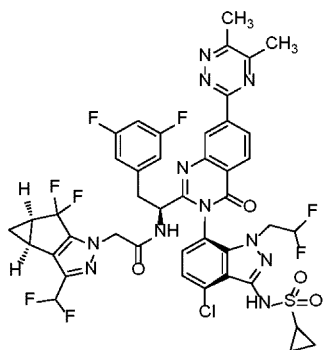
【化 3 1 5】



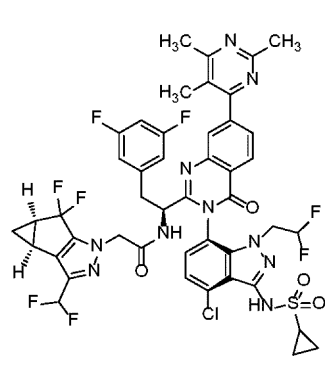
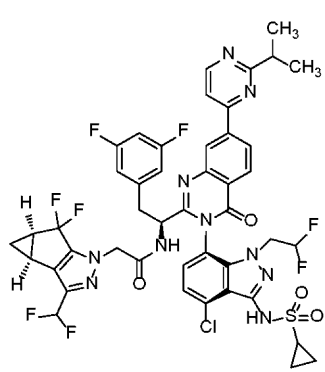
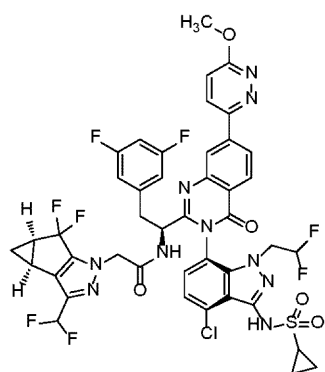
10



20

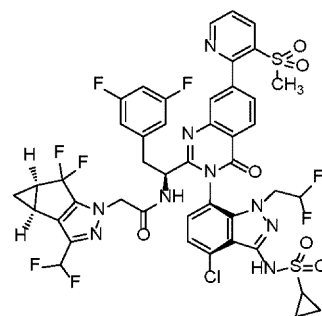
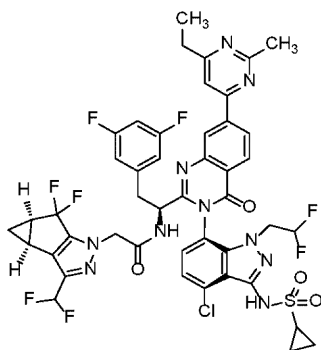
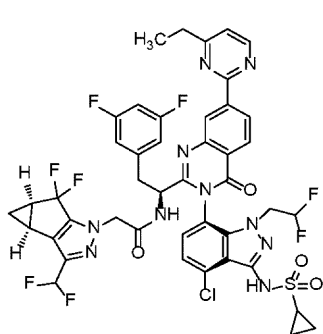


30

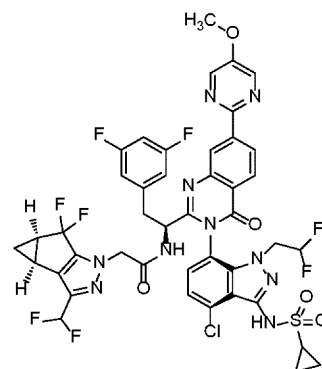
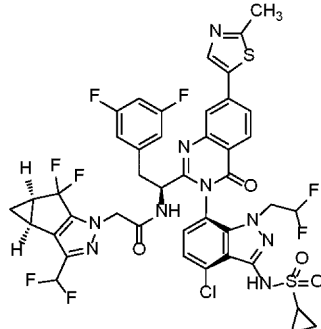
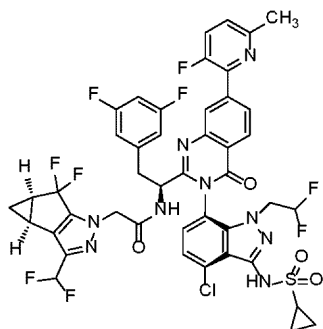


40

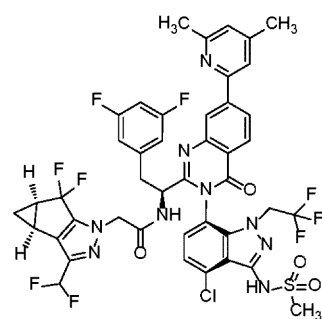
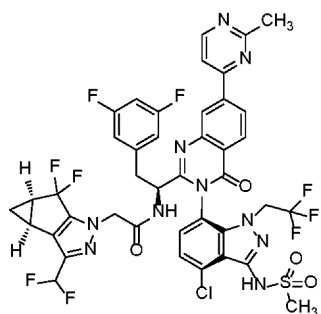
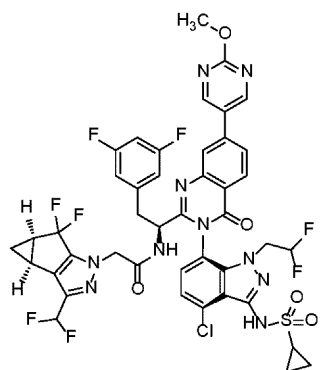
50



10



20

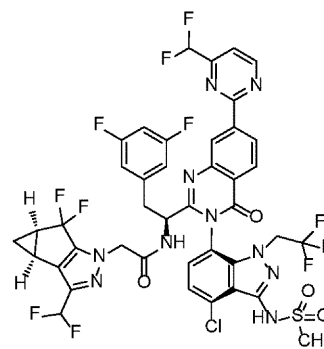
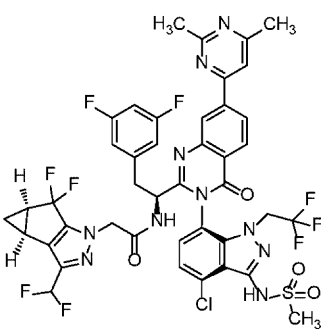
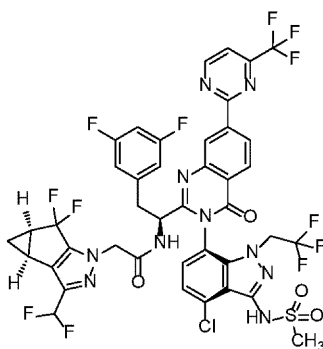


30

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。

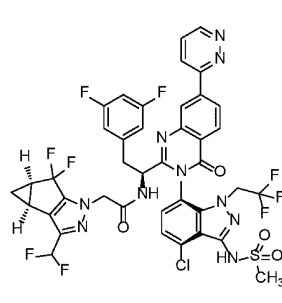
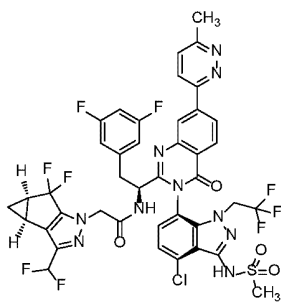
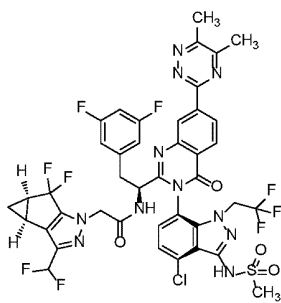
(29)

【化316】

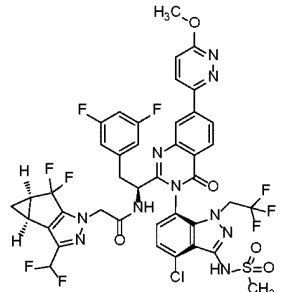
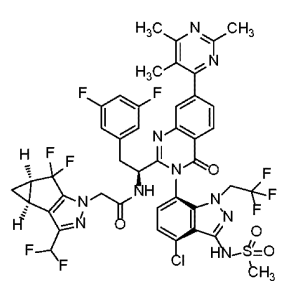
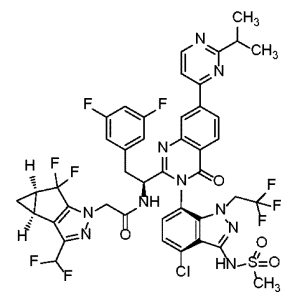


40

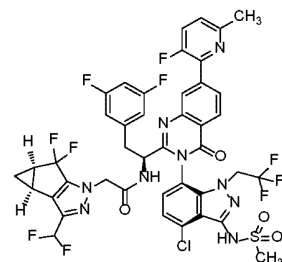
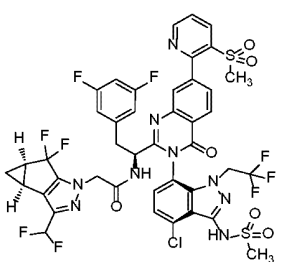
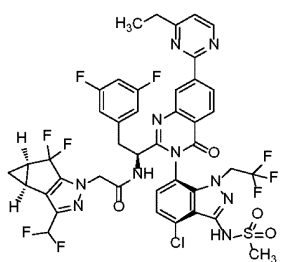
50



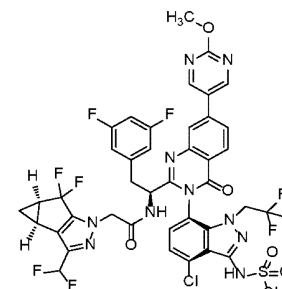
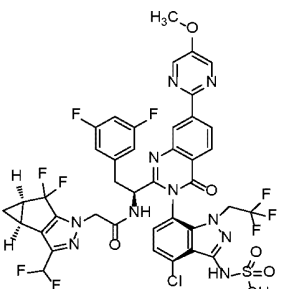
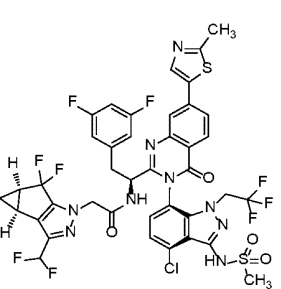
10



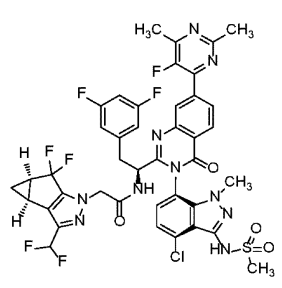
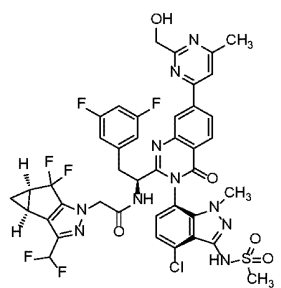
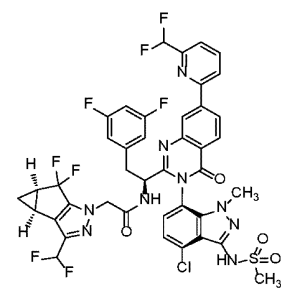
20



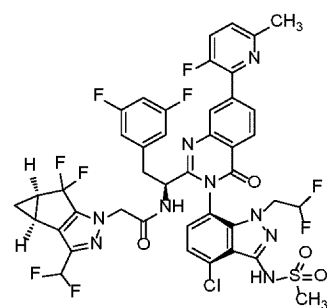
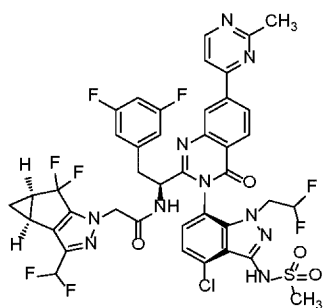
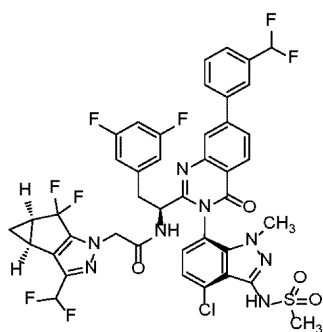
30



40



50

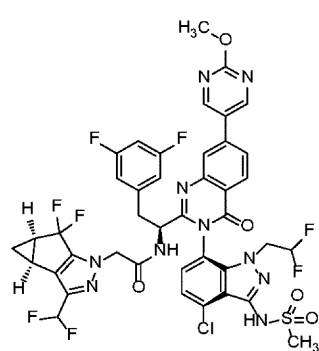
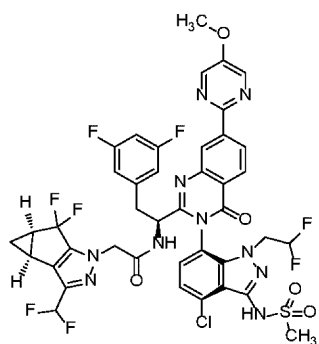
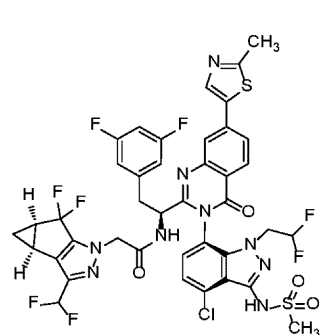


10

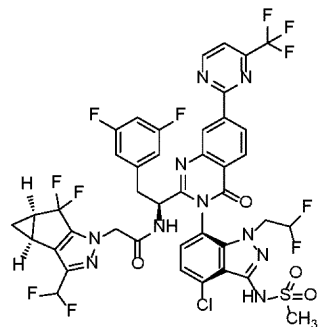
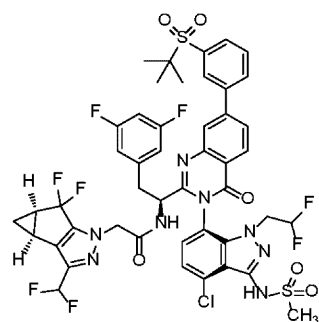
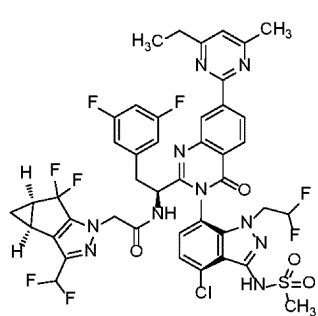
及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、(1)に記載の化合物又は塩。

(30)

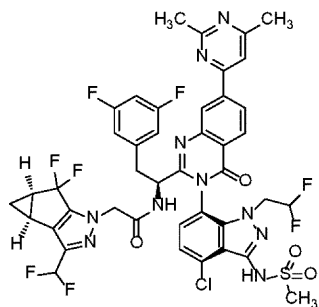
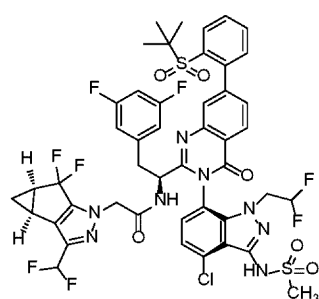
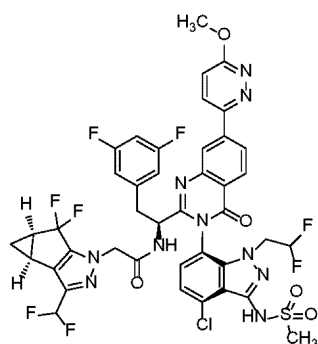
【化317】



20



30



40

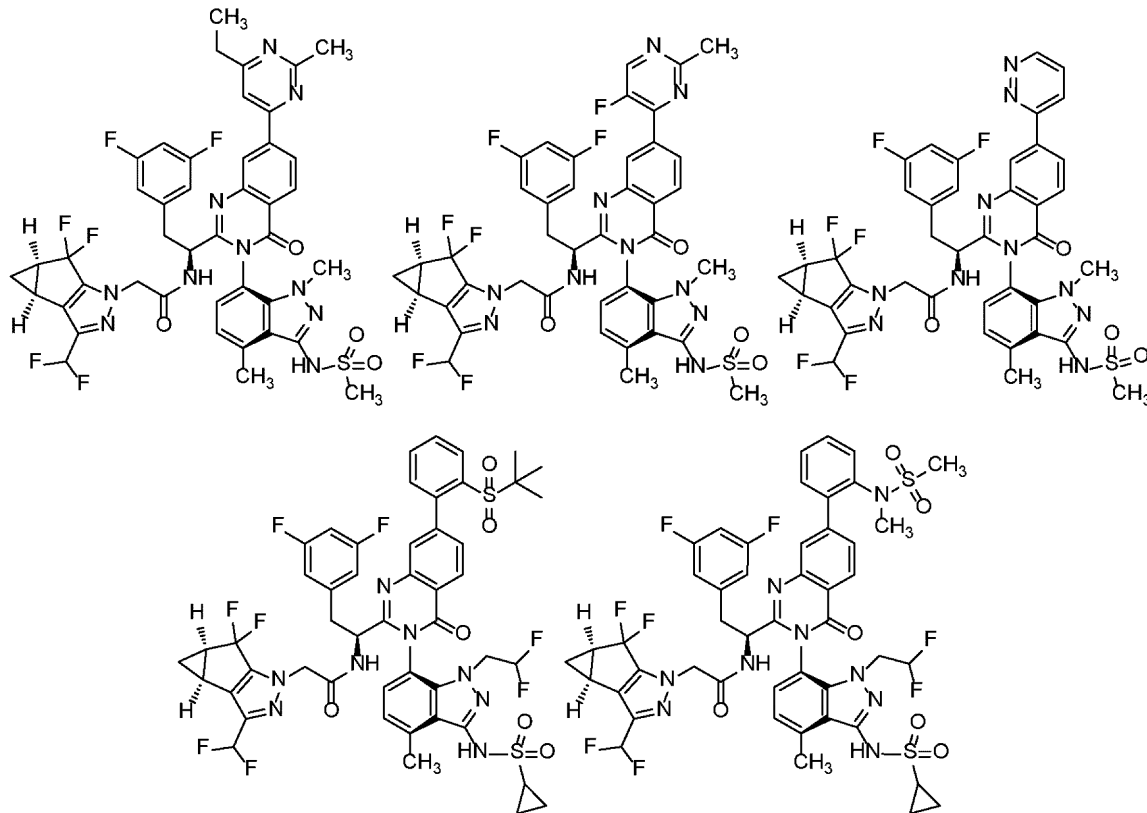
50



40

50

【化 3 1 8】



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、(1)に記載の化合物又は塩。

(32) (1) から (31) のいずれかに記載の化合物又は塩を含む、医薬組成物。

(33) 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、(32)に記載の組成物。

(34) (32) 又は (33) 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。

30

(35) 前記投与が経口である、(34)に記載の方法。

(36) 前記投与が、皮下注射により投与することを含む、(34)に記載の方法。

(37) 前記投与が、筋肉内注射により投与することを含む、(34)に記載の方法。

(38) 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、(34)に記載の方法。

(39) 治療において使用するための、(1) から (31) 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。

40

(40) HIV感染の処置において使用するための、(1) から (31) 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。

(41) 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 (31) 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。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

A 6 1 K 31/53

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14

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 ピース, ケヴィン エム

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

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 2 5 7 2 2 (J P, A)

特表 2 0 1 6 - 5 0 4 3 9 2 (J P, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 4 0 3 / 1 4

C 0 7 D 4 0 1 / 1 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 1 8

A 6 1 K 4 5 / 0 0

C 0 7 D 4 1 7 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 5 1 7

A 6 1 K 3 1 / 5 3

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