

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-551691

(P2022-551691A)

(43)公表日 令和4年12月13日(2022.12.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	403/14 (2006.01)	C 0 7 D	403/14	C S P	4 C 0 6 3
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 8 Z	4 C 0 6 5
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14		4 C 0 8 4
A 6 1 K	31/517(2006.01)	A 6 1 K	31/517		4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 K	31/519		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全116頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-521353(P2022-521353)				
(86)(22)出願日	令和2年10月6日(2020.10.6)				
(85)翻訳文提出日	令和4年6月7日(2022.6.7)				
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/059377				
(87)国際公開番号	WO2021/070054				
(87)国際公開日	令和3年4月15日(2021.4.15)				
(31)優先権主張番号	62/912,215				
(32)優先日	令和1年10月8日(2019.10.8)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				
(71)出願人	520218040 ビーブ、ヘルスケア、ユーケー、(ナン バー5)、リミテッド V I I V H E A L T H C A R E U K (NO. 5) L I M I T E D イギリス国ミドルセックス、ブレントフ ォード、グレート、ウエスト、ロード、 9 8 0				
(74)代理人	100091487 弁理士 中村 行孝				
(74)代理人	100120031 弁理士 宮嶋 学				
(74)代理人	100120617 弁理士 浅野 真理				
(74)代理人	100172557 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 ヒト免疫不全ウイルスの複製阻害剤

(57)【要約】

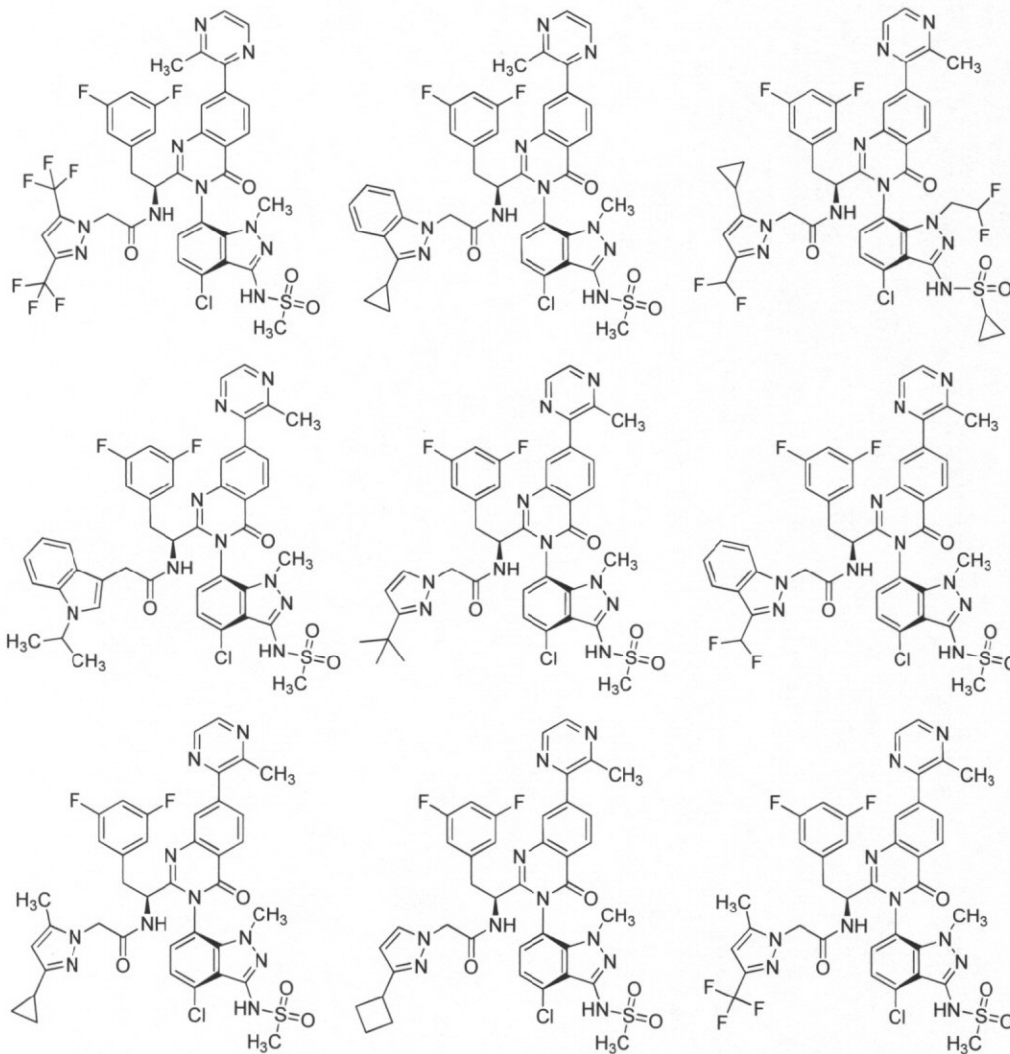
化合物及びその薬学的に許容可能な塩、並びにヒト免疫不全ウイルス（H I V）感染症を処置するための組成物及び方法が記載される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の化合物：

【化 1】



10

20

30

及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される化合物又は塩。

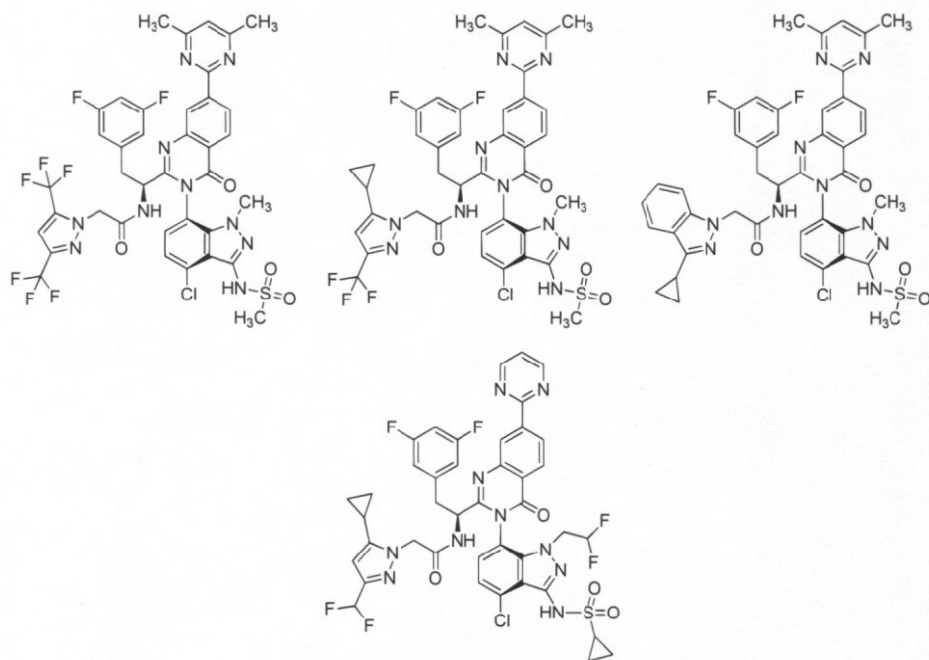
【請求項 2】

以下の化合物：

40

50

【化 2】



及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される化合物又は塩。

【請求項 3】

以下の化合物：

10

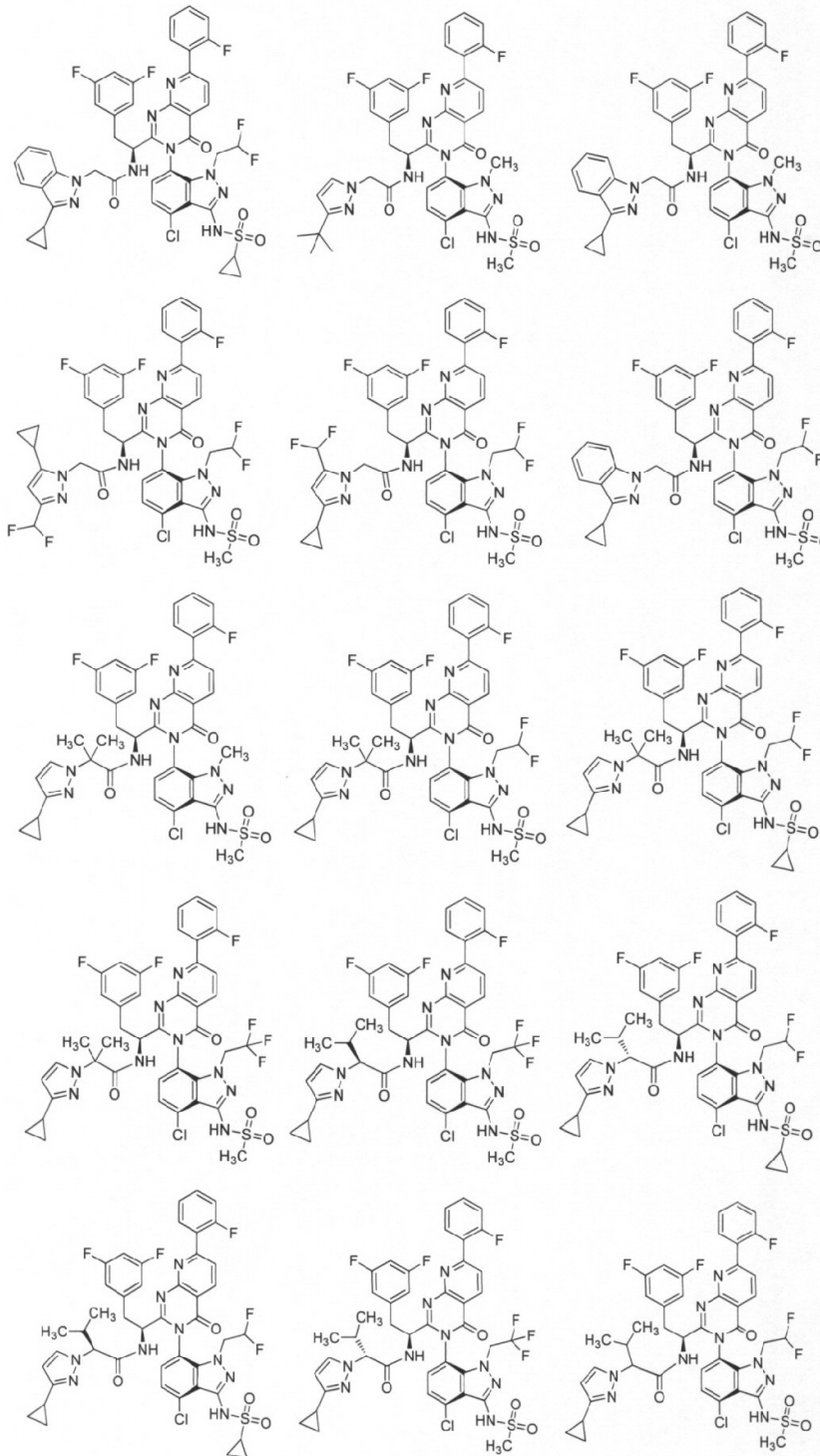
20

30

40

50

【化 3】



10

20

30

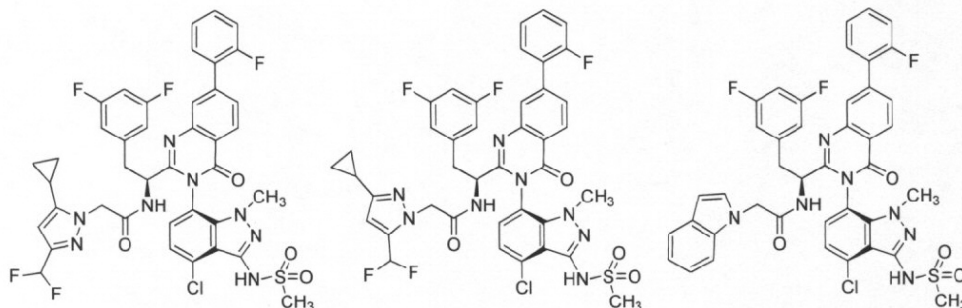
40

及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される化合物又は塩。

【請求項 4】

以下の化合物：

【化 4】



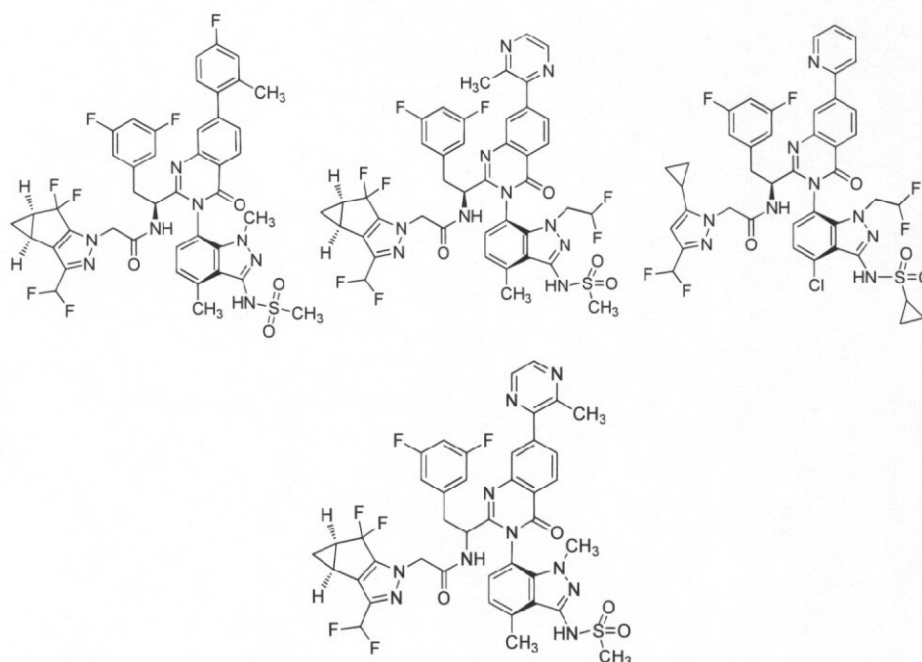
10

及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される化合物又は塩。

【請求項 5】

以下の化合物：

【化 5】



20

30

及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される化合物又は塩。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物又は塩を含む医薬組成物。

【請求項 7】

薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

経口投与、筋肉内注射又は皮下注射に適した、請求項 6 又は 7 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 9】

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物又は塩の投与を含む、ヒトにおける HIV 感染症を処置する方法。

【請求項 10】

前記投与が経口投与である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記投与が筋肉内注射又は皮下注射である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記方法が、ヒトにおける HIV 感染症の処置に使用される少なくとも 1 種のその他の

50

薬剤の投与をさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

前記少なくとも 1 種のその他の薬剤が、ドルテグラビル、ビクテグラビル、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 12 に記載の方法。

【請求項 14】

療法に使用するための、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 15】

ヒトにおける HIV 感染症の処置に使用するための、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 16】

ヒトにおける HIV 感染症の処置のための医薬の製造に使用するための、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【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）感染症の処置のための化合物、組成物、及び方法に関する。より具体的には、本発明は、新規のキャプシド阻害剤、そのような化合物を含む医薬組成物、及び HIV 感染症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ための方法に関する。

20

【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 は世界の主要な公衆衛生問題であり続けている。2015 年には、推定 3,670 万人が HIV とともに生きており（180 万人の子供を含む）、世界の HIV 罹患率（global HIV prevalence）は 0.8% である。この数の大部分は、低中所得国に住んでいる。同じ年に、110 万人がエイズ関連疾患で死亡した。

【0003】

HIV 感染者に対する現在の療法は、承認された抗レトロウイルス薬の組み合わせで構成されている。現在、単剤、固定用量の組み合わせ、又は単一錠剤のレジメン（後者の 2 種は、2～4 種の承認された薬剤を含む）のいずれかとして、4 ダース近くの薬物が HIV 感染症に対して承認されている。これらの薬剤は、ウイルス酵素、又はウイルス複製サイクル中の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している。したがって、薬剤は、核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）、非核酸系逆転写酵素阻害剤（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（そのうちの 1 種の薬剤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、別の薬剤はエンビルチドであり、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）と組み合わせで使用することができる。

30

40

【0004】

薬剤と薬物の組み合わせとの医療装備にもかかわらず、新しい抗レトロウイルス薬の医学的必要性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、忍容性問題及び付着性不良はすべて、処置失敗につながる可能性があり、クラス全体からの 1 種若しくは 2 種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 l

50

low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis. Lancet Infect. Dis. 2017, 18, 346-355; Zazzi, M., Hu, H., Prosperi, M. The global burden of HIV-1 drug resistance in the past 20 years. PeerJ. 2018, DOI 10.7717/peerj.4848)。結果として、より摂取しやすく、耐性の発現に対して高い遺伝的障壁を有し、現在の薬剤よりも安全性が向上した新しい薬物が必要とされている。この多数の選択肢において、好ましい抗レトロウイルス療法（ART）の一部として使用され得る新規の作用機序（MOA）は、現在の薬剤に耐性のウイルスに対して有効なはずであるので、なお果たすべき主要な役割を有し得る。

【0005】

特定の治療可能性を有する化合物は、現在当技術分野において記載されており、Iair, 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、並びに以下の番号のPCT特許出願：WO2012065062、WO2013006738、WO2013006792、WO2014110296、WO2014110297、WO2014110298、WO2014134566、WO2015130964、WO2015130966、WO2016033243、WO2018035359、WO2018203235、WO2019161017及びWO2019161280に記載されている。

【0006】

当技術分野において現在必要とされている化合物は、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、バイオアベイラビリティ及び投与頻度の低減のうちの1又は2以上に関して、医薬用途に関する利点を提供すべきである。これらの化合物を利用する新しい製剤及び処置方法もまた、必要とされている。

【発明の概要】

【0007】

簡潔には、一態様において、本発明は、以下の化合物：

10

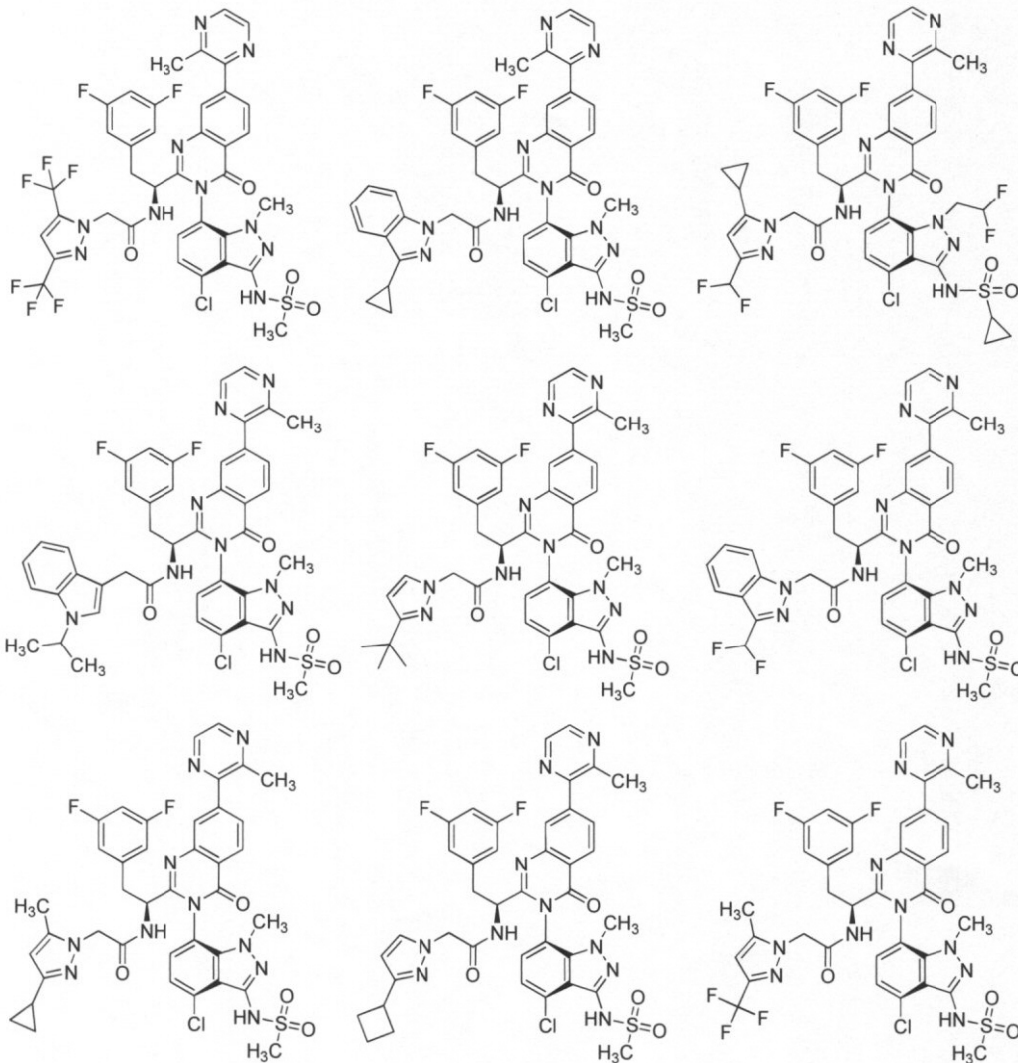
20

30

40

50

【化 1】



10

20

30

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

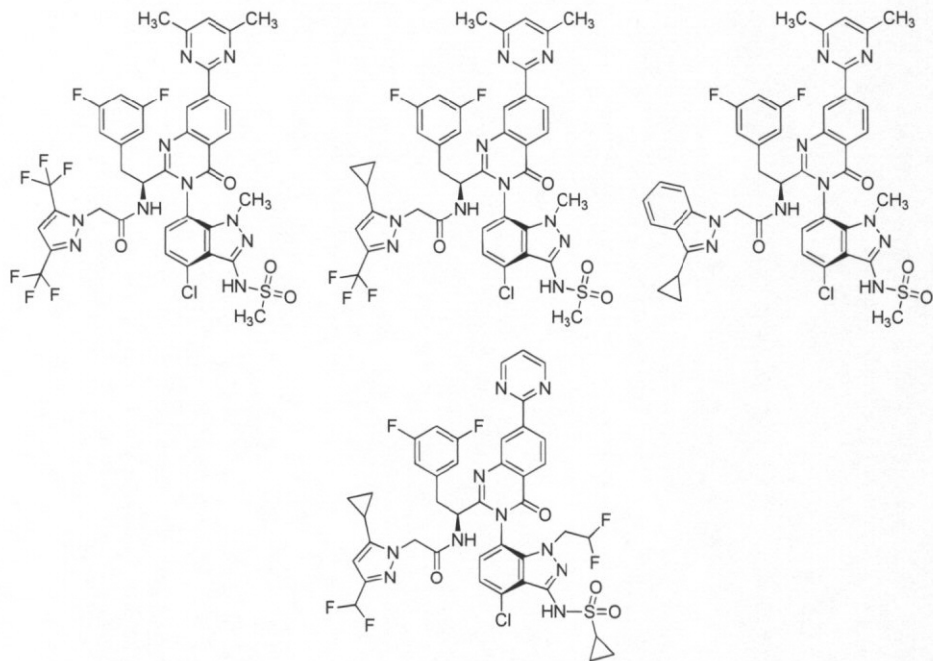
【 0 0 0 8 】

別の態様において、本発明は、以下の化合物：

40

50

【化 2】



10

20

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

【0009】

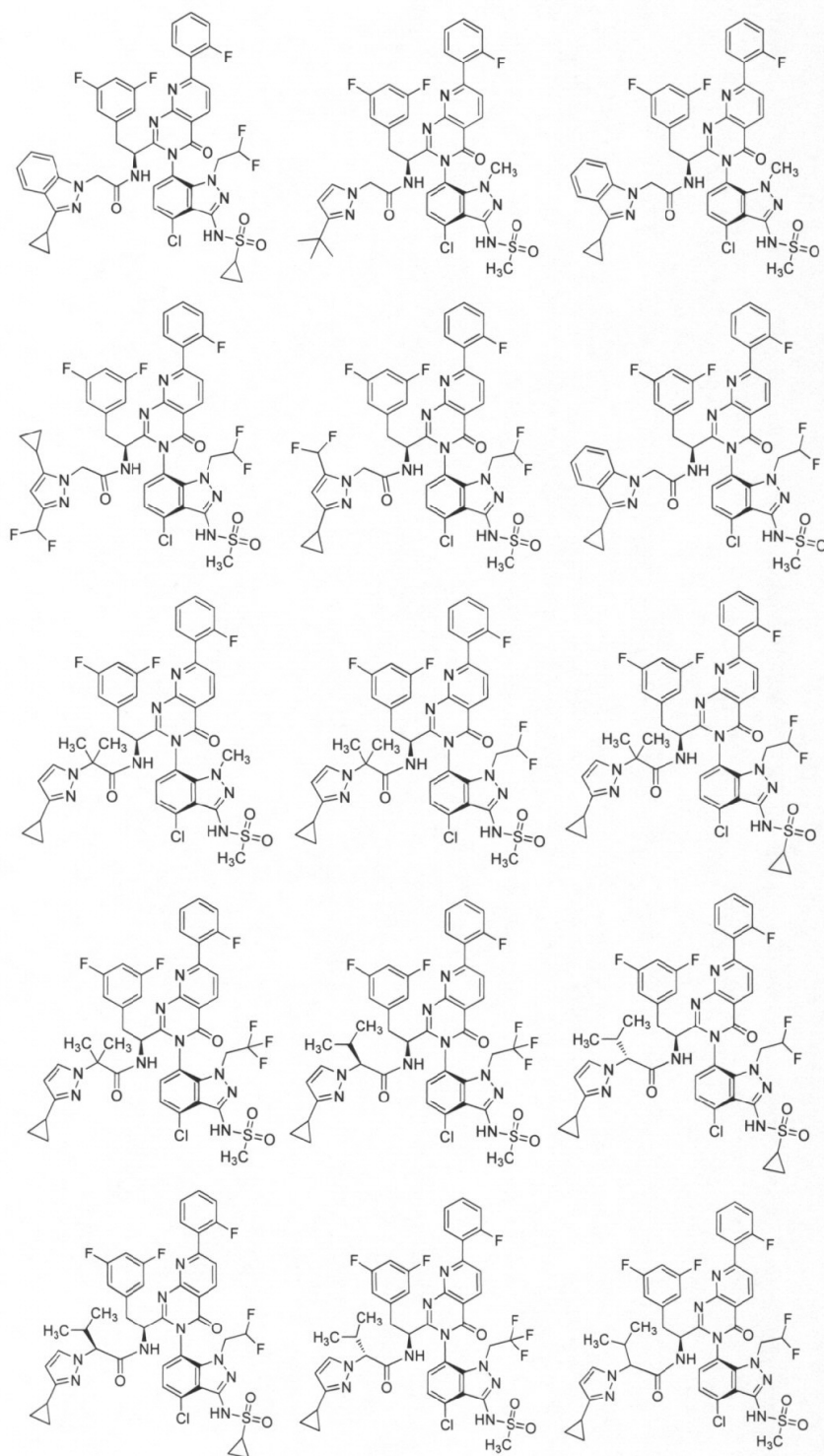
別の態様において、本発明は、以下の化合物：

30

40

50

【化 3】



10

20

30

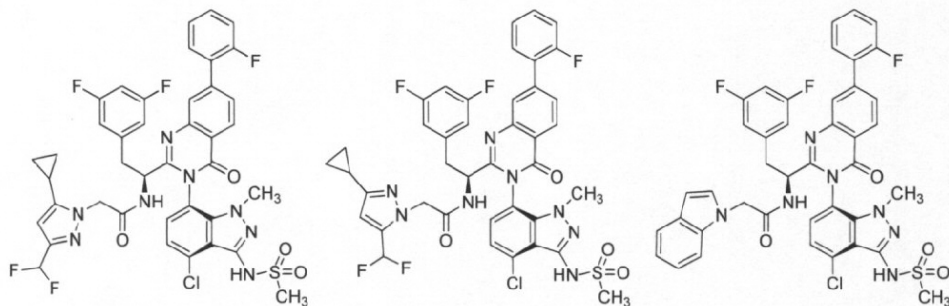
40

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

【0010】

別の態様において、本発明は、以下の化合物：

【化 4】



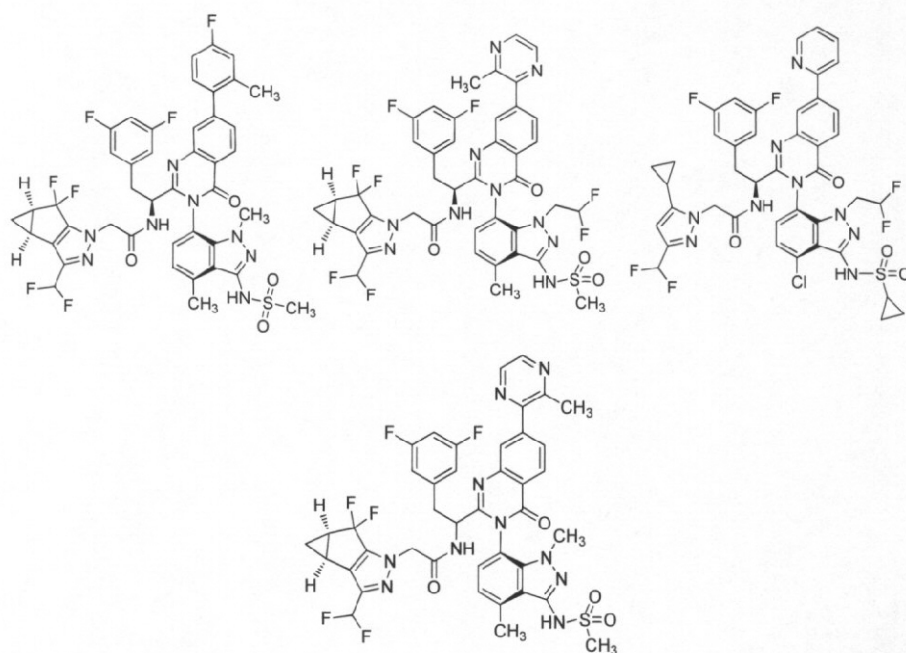
10

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

【0011】

別の態様において、本発明は、以下の化合物：

【化 5】



20

30

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

【0012】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物又は塩を含む組成物を開示する。

【0013】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物又は塩を投与することを含む、ヒトにおけるHIV感染症を処置する方法を開示する。

40

【0014】

別の態様において、本発明は、療法に使用するための、本発明の化合物又は塩を開示する。

【0015】

別の態様において、本発明は、ヒトにおけるHIV感染症の処置に使用するための、本発明の化合物又は塩を開示する。

【0016】

別の態様において、本発明は、ヒトにおけるHIV感染症の処置のための医薬の製造における、本発明の化合物又は塩の使用を開示する。

【発明を実施するための形態】

50

【0017】

本発明の塩は薬学的に許容可能である。そのような塩は、酸付加塩又は塩基付加塩であり得る。適切な薬学的に許容可能な塩の概説については、例えば、Berge et al, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977を参照されたい。

【0018】

代表的な薬学的に許容可能な酸付加塩としては、限定するものではないが、4-アセトアミド安息香酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、安息香酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、酪酸塩、エデト酸カルシウム、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩（カンシル酸塩）、カプリン酸塩（デカン酸塩）、カプロン酸塩（ヘキサン酸塩）、カプリル酸塩（オクタン酸塩）、桂皮酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、ジグルコン酸塩、2, 5-ジヒドロキシ安息香酸塩、ジコハク酸塩、ドデシル硫酸塩（エストール酸塩）、エデト酸塩（エチレンジアミン四酢酸塩）、エストール酸塩（ラウリル硫酸塩）、エタン-1, 2-ジスルホン酸塩（エジシル酸塩）、エタンスルホン酸塩（エシル酸塩）、ギ酸塩、フマル酸塩、ガラクトアル酸塩（ムチン酸塩）、ゲンチジン酸塩（2, 5-ジヒドロキシ安息香酸塩）、グルコヘプトン酸塩（グルセプト酸塩）、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、馬尿酸塩、ヒドラバミン（N, N'-ジ（デヒドロアビエチル）-エチレンジアミン）、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩（メシル酸塩）、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸塩（ナバジシル酸塩）、ナフタレン-2-スルホン酸塩（ナプシル酸塩）、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、p-アミノベンゼンスルホン酸塩、p-アミノサリチル酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パントテン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルエチルバルビタール酸塩、リン酸塩、ポリガラクトuron酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）、ピログルタミン酸塩、ピルビン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、スバセチン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩（8-クロロテオフィリナート）、チオシアン酸塩、トリエチオジド、ウンデカン酸塩、ウンデシレン酸塩及び吉草酸塩が挙げられる。

【0019】

代表的な薬学的に許容可能な塩基付加塩としては、限定するものではないが、アルミニウム、2-アミノ-2-（ヒドロキシメチル）-1, 3-プロパンジオール（TRIS、トロメタミン）、アルギニン、ベネタミン（N-ベンジルフェネチルアミン）、ベンザチン（N, N'-ジベンジルエチレンジアミン）、ビス-（2-ヒドロキシエチル）アミン、ビスマス、カルシウム、クロロプロカイン、コリン、クレミゾール（1-p-クロロベンジル-2-ピロリルジン-1'-イルメチルベンズイミダゾール）、シクロヘキシルアミン、ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、ジエチルトリアミン、ジメチルアミン、ジメチルエタノールアミン、ドーパミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、レーヒスチジン、鉄、イソキノリン、レピジン、リチウム、リシン、マグネシウム、メグルミン（N-メチルグルカミン）、ペペラジン、ペペリジン、カリウム、プロカイン、キニーネ、キノリン、ナトリウム、ストロンチウム、テ-ブチルアミン、及び亜鉛が挙げられる。

【0020】

一実施形態において、本発明の組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む。本発明の方法において、好ましい投与経路は、皮下又は筋肉内に送達するための経口及び注射による投与である。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）及び皮下又は筋肉内注射に適した組成物が含まれる。

【0021】

別の態様において、本発明は、ヒトにおけるHIV感染を予防するか又は感染のリスク

10

20

30

40

50

を低減する方法であって、本発明の化合物又は塩を投与することを含む、方法を開示する。暴露前予防（又はPrEP：pre-exposure prophylaxis）は、HIV感染のリスクがある人々が、HIV感染の可能性を下げるために毎日薬を服用する場合である。PrEPは、感染のリスクを低減するのに効果的であることが示されている。本明細書で使用される場合には、「HIV」又は「ヒト免疫不全ウイルス」は、HIV-1及び／又はHIV-2を指す。

【0022】

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キャ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キャプシドの機能を1又は2以上の方法で変更することである。

【0023】

本発明の化合物及び塩は、単独で、又はその他の治療薬と組み合わせて使用することができる。したがって、本発明による併用療法は、本発明の少なくとも1種の化合物又は塩の投与、及びHIV感染症の処置に有用であり得るその他の少なくとも1種の薬剤の投与を含む。本発明の化合物又は塩、及びその他の薬剤は、単一の医薬組成物と一緒に調合され、投与されてもよいし、或いは、別個に調合され、投与され得る。別個に調合され、投与される場合には、同時に又は任意の順序で順次に投与され得る。適切なその他の薬剤には、例えば、アバカビル、アタザナビル、ビクテグラビル、カボテグラビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ジデオキシイノシン、ドルテグラビル、ドラビリン、エファビレンツ、エルビテグラビル、エムトリシタビン、エタビリン（etavirine）、フォサンプレナビル、ホステムサビル、GSK3640254、抗体N6LS、GSK3739937／VH3739937、GSK4000422／VH4000422、インジナビル、ラミブジン、ロピナビル、マラビロク、ネルフィナビル、ネビラピン、ラルテグラビル、リルピベリン（rilpiverine）、リトナビル、サキナビル、スラトラビル（slatravir）、スタブジン、チプラナビル、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ザルシタビン、ジドブジン及びS-648414が含まれる。好ましい薬剤には、例えば、ビクテグラビル、カボテグラビル、ドルテグラビル、ホステムサビル、イスラトラビル及びラミブジンが含まれる。特に好ましい薬剤には、例えば、ビクテグラビル、カボテグラビル、ドルテグラビル、ホステムサビル及びラミブジンが含まれる。

【実施例】

【0024】

LCMS 方法A：

カラム＝Acquity UPLC BEH C18、2.1×30mm、1.7µm 粒子；

溶媒A＝0.1%ギ酸（100%水溶液中）；

溶媒B＝0.1%ギ酸（100%アセトニトリル溶液中）；

流速＝0.8mL／分；

開始%B＝5、最終%B＝95；

グラジエント時間＝1.6分、次いで、95%Bで0.25分保持；

検出＝215nm。

【0025】

LCMS 方法B：

カラム＝Acquity BEH C18、2.1×30mm、1.7µm 粒子；

溶媒A＝0.1%ギ酸（100%水溶液中）；

溶媒B＝0.1%ギ酸（100%アセトニトリル溶液中）；

流速＝0.8mL／分；

開始%B＝5、最終%B＝95；

グラジエント時間＝1.7分、次いで、95%Bで0.2分保持；

検出＝215及び254nm。

【0026】

LCMS 方法E:

カラム=Zorbax Eclipse Plus C18、2.1×50mm、1.7 μm粒子；
溶媒A=0.1%ギ酸（100%水溶液中）；
溶媒B=0.1%ギ酸（100%アセトニトリル溶液中）；
流速=1mL/分；
開始%B=5、最終%B=95；
グラジエント時間=2.1分、次いで、95%Bで0.3分保持；
検出=215及び254nm。

10

【0027】

LCMS 方法F:

カラム=Waters XTerra C18、4.6×50mm、5 μm粒子；
溶媒A=0.1% NH₄OH（100%水溶液中）；
溶媒B=アセトニトリル；
流速=2.5mL/分；
開始%B=5、最終%B=95；
グラジエント時間=4分、次いで、95%Bで1分保持；
検出=215nm及び254nm。

20

【0028】

LCMS 方法H:

カラム=Acquity CSH C18、2.1×30mm、1.7 μm粒子；
溶媒A=0.1%ギ酸（100%水溶液中）；
溶媒B=0.1%ギ酸（100%アセトニトリル溶液中）；
流速=0.8mL/分；
開始%B=5、最終%B=95；
グラジエント時間=1.7分、次いで、95%Bで0.2分保持；
検出=215及び254nm。

【0029】

LCMS 方法I:

カラム=Acquity BEH C18、2.1×100mm、1.7 μm粒子；
溶媒A=0.05% TFA水溶液；
溶媒B=アセトニトリル；
流速=0.45mL/分；
開始%B=3、最終%B=98；
グラジエント時間=7.5分、次いで、98%Bで2分保持；
カラム温度=35℃。

30

【0030】

LCMS 方法J:

カラム=Acquity BEH C18、2.1×50mm、1.7 μm粒子；
溶媒A=0.1%ギ酸水溶液；
溶媒B=0.1%ギ酸のアセトニトリル溶液；
流速=0.6mL/分；
開始%B=3、最終%B=98；
グラジエント時間=3.2分、次いで、98%Bで0.6分保持；
カラム温度=35℃。

40

【0031】

LCMS 方法K:

カラム=Xbridge C18、4.6×50mm、2.5 μm粒子；
溶媒A=5mM 重炭酸アンモニウム水溶液；

50

溶媒 B = アセトニトリル；

流速 = 1.3 mL / 分；

時間 (分) / % 溶媒 B = 0 / 5、0.5 / 5、1.5 / 15、7 / 98、9 / 98、9.5 / 5、10 / 5；

カラム温度 = 35℃。

【0032】

一般手順 A：

(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 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソピリド [2, 3 - d] ピリジン - 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 (又は記載の別のアミン) (0.043 ~ 0.061 mmol、1 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 攪拌溶液に、カルボン酸 (1 当量)、2 - (3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V) (「HATU」、1.2 当量) 及び DIPEA (2.5 当量) を加えた。混合物を 18 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残留物を DMF に溶解させ、溶液を濾過し、濾液を分取 HPLC に供して、記載の生成物を得た。

10

【0033】

一般手順 B：

攪拌子を備えたバイアルに、N - ((S) - 1 - ((3P) - 3 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルスルホンアミド) - 1H - インダゾール - 7 - イル) - 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、通常 25 ~ 50 mg)、リン酸三カリウム (3 当量)、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) (0.05 当量) 及び適切なアリール / ヘテロアリールハライド (2 ~ 3 当量) を加えた。バイアルをセブタムキャップで密閉し、次いで、アルゴンでパージした。バイアルに THF : 水 (4 : 1) を加えて、ボロン酸エステルにおける反応容量を 0.05 M にした。反応混合物を室温 20℃ ~ 60℃ で 16 ~ 24 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空引きにより濃縮し、得られた残留物を HPLC 精製に供して、記載の生成物を得た。或いは、反応を周囲雰囲気下で実施することができる。或いは、試薬は、THF 及び水のストック溶液を使用して組み合わせて、記載の最終濃度を達成することができる。或いは、(S) - 2 - (3 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - (モルホリノスルホニル) フェニル) - 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) エチル) アセトアミド又は 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) - N - ((S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - (4 - (モルホリノスルホニル) フェニル) - 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) エチル) アセトアミドを、N - ((S) - 1 - (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) アセトアミドの代わり

20

30

40

50

に使用してもよい。

【0034】

一般手順C：

(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-(3-メチルピラジン-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(又は記載の場合は別のアミン)(0.025~0.053mmol、1当量)、記載のカルボン酸(1.1当量)及びHATU(1.2当量)のテトラヒドロフラン(THF)(0.5mL)溶液に、室温でDIEA(3当量)を加えた。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を真空引きにより濃縮した。残留物をアンモニアのMeOH溶液(2M、1mL)で処理し、次いで、混合物を10分間攪拌した。揮発性の反応物を窒素ガス流下で除去した。得られた残留物をDMFに溶解させ、次いで、HPLC精製に供して、記載の生成物を得た。

10

【0035】

一般手順D：

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-((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(1当量、通常50~100mg)を加えた。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)を加えた。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(真空引き/充填×3)。バイアルにTHF：水(4：1)を加え、ボロン酸エステルにおける反応容量を0.05Mにした。反応混合物を、真空引き/アルゴンの充填(×3)によって脱気した。反応混合物を周囲温度、45℃又は60℃のいずれかで一晚(約18時間)攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を濃縮し、残留物をHPLC精製に供して、記載の生成物を得た。

20

30

【0036】

一般手順I：

(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(又は記載の場合は別のアミン)(1当量、通常0.023~0.036mmol)のTHF(0.1M濃度のアミン溶液を達成するために必要な量)攪拌溶液に、適切なカルボン酸(1.0当量)、DIEA(3当量)、次いで、HATU(1.0~1.5当量)を加えた。LCMS分析によって完了が判断されるまで(一般に18時間以下)、混合物を室温で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物をHPLC精製に供して、記載の生成物を得た。

40

【0037】

一般手順T：

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(通常50mg、0.053mmol、1.0当量)の、T

50

H F (8 0 容量) 及び水 (1 0 容量) の溶液に、適切なボロン酸 (1 . 5 当量) 及び三塩基性リン酸カリウム (5 当量) を 2 6 °C で加えた。反応混合物を窒素バブリングで 1 0 分間脱気した。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 (I I) (0 . 0 6 当量) を加えた。混合物を室温で 8 ~ 1 6 時間攪拌した。セライトパッドを通じて反応混合物を濾過し、酢酸エチル (3 0 m L) で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗物質を H P L C 精製に供して、記載の生成物を得た。

【 0 0 3 8 】

一般 H P L C 条件 :

以下に示される条件の 1 つを使用して、H P L C 精製を実施し、任意選択で、以下に示される異なる条件を使用する第 2 の H P L C 精製を続いて実施した。粗反応混合物で得られた分析的 H P L C データに基づいて、初期の溶媒 A : 溶媒 B 比、グラジエント時間、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変更することにより、各標的化合物に関する精製条件を最適化した。

10

【 0 0 3 9 】

H P L C 条件 A :

カラム : Z o r b a x E c l i p s e P l u s C 1 8 、 2 1 . 2 × 1 0 0 m m 、 5 μ m 粒子 ;

溶媒 A = 0 . 1 % ギ酸 (1 0 0 % 水溶液中) ;

溶媒 B = アセトニトリル ;

流速 = 4 0 m L / 分 ;

波長 = 2 1 5 及び 2 5 4 n m ;

E S I + 範囲 : 1 5 0 ~ 1 5 0 0 ダルトン。

20

【 0 0 4 0 】

H P L C 条件 B :

カラム : S u n f i r e p r e p C 1 8 O B D 、 3 0 × 1 0 0 m m 、 5 μ m 粒子 ;

溶媒 A : 0 . 1 % T F A を含む、水 : M e C N 9 5 : 5 ;

溶媒 B : 0 . 1 % T F A を含む、M e C N : 水 9 5 : 5 ;

流速 = 4 2 m L / 分。

波長 = 2 2 0 及び 2 5 4 n m 。

30

【 0 0 4 1 】

H P L C 条件 C :

カラム : W a t e r s X t e r r a C 1 8 、 1 9 × 1 0 0 m m 、 1 0 μ m 粒子 ;

溶媒 A = 0 . 1 % NH_4OH (1 0 0 % 水溶液中) ;

溶媒 B = アセトニトリル ;

流速 = 4 0 m L / 分 ;

波長 = 2 1 5 及び 2 5 4 n m ;

E S I + 範囲 : 1 5 0 ~ 1 5 0 0 ダルトン。

【 0 0 4 2 】

H P L C 条件 D :

カラム : W a t e r s X S e l e c t C S H C 1 8 、 1 9 × 1 0 0 m m 、 5 μ m 粒子 ;

溶媒 A = 0 . 1 % ギ酸 (1 0 0 % 水溶液中) ;

溶媒 B = アセトニトリル ;

流速 = 4 0 m L / 分 ;

波長 = 2 1 5 及び 2 5 4 n m ;

E S I + 範囲 : 1 5 0 ~ 1 5 0 0 ダルトン。

40

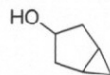
【 0 0 4 3 】

ビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - オールの調製

【 0 0 4 4 】

50

【化 6】



【0045】

N_2 雰囲気下、 $0 \sim 5^\circ C$ で、シクロペント-3-エノール (130 g、1545 mmol) の DCM 攪拌溶液に、ジエチル亜鉛のヘキサン溶液 (1.0 M、3091 mL、3091 mmol) を3時間かけて滴下した。 $0^\circ C$ で、溶液に、ジヨードメタン (249 mL、3091 mmol) の DCM (300 mL) 溶液を1時間かけて滴下した。反応混合物を $27^\circ C$ に加温すると、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 (SiO_2 、20% EtOAc / pet、 $R_f = 0.3$ 、UV 不活性) 、PMA 活性 (PMA-active)) によりモニターした。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (1.5 L) の慎重な添加によりクエンチした。混合物を、セライトパッドを通じて濾過した。水層を DCM ($2 \times 1 L$) 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-オールを赤色の液体 (180 g) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.41 - 4.35$ (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: $m/z = 98.1$.

10

20

【0046】

ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オンの調製

【0047】

【化 7】



【0048】

N_2 雰囲気下、 $0^\circ C$ で、ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オール (210 g、2054 mmol) の DCM (5000 mL) 攪拌溶液に、デス-マーチンペルヨージナン (954 g、225 mmol) を少量ずつ加えた。混合物を $27^\circ C$ に加温し、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、セライトパッドを通じて濾過し、濾液を $NaOH$ 水溶液 (1 N、 $8 \times 1 L$) で洗浄した。合わせた水相を DCM ($5 \times 1 L$) 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: $20^\circ C$) で濃縮して、粗製のビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オンを褐色の液体として得た。液体を $70^\circ C$ 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-オンを淡黄色の粘性液体 (125 g、62%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2.61 - 2.54$ (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: $M/Z = 96.1$.

30

40

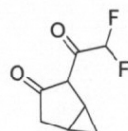
【0049】

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

【0050】

50

【化 8】



【0051】

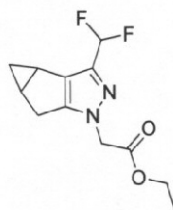
N_2 雰囲気下、 -78°C で、ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オン (125 g、1274 mmol) の THF (1500 mL) 攪拌溶液に、LDA (2.0 M の THF 溶液、0.701 L、1402 mmol) を加えた。溶液を -78°C で 1 時間攪拌した。溶液に、 -78°C の温度を維持しながらジフルオロ酢酸エチル (174 g、1402 mmol) の THF (300 mL) 溶液を 30 分間かけてゆっくりと加えた。反応混合物を 27°C に加温し、次いで、1 時間攪拌した。反応の進行を TLC (SiO_2 、20% アセトン／ヘキサン、 $R_f = 0.3$ 、UV アクティブ) によりモニターした。反応混合物を HCl 水溶液 (1 N、2000 mL) の添加によりクエンチした。混合物を 30 分間攪拌し、次いで、EtOAc (3×1000 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1000 mL) 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-オンを淡黄色の粘性液体 (180 g、71%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.18$ (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: $M/Z = 173.17$).

【0052】

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

【0053】

【化 9】



【0054】

N_2 雰囲気下、 27°C で、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、910 mmol) のエタノール (2 L) 攪拌溶液に、エチル 2-ヒドラジニルアセテート塩酸塩 (422 g、2729 mmol)、次いで、硫酸 (20 mL、375 mmol) を加えた。混合物を 30 分間攪拌し、次いで、 100°C に加熱し、16 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 アクティブ (UV-active)) 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 (2000 mL) に溶解させ、水 (2×1 L)、ブライン (1.0 L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 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 (110 g、46%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 6.86$ (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 4.93

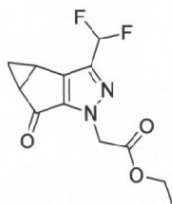
(s, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 - 1.03 (m, 1H), 0.14 (q, J = 4.3 Hz, 1H).

【0055】

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

【0056】

【化10】



10

【0057】

0℃で、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 (110 g、422 mmol) 及びセライト (395 g) のシクロヘキサン (3.5 L) 攪拌溶液に、ニクロム酸ピリジニウム (794 g、2110 mmol) を少量ずつ加えた。窒素雰囲気下、混合物に、tert-ブチルヒドロペルオキシド (355 mL、2130 mmol) を10分間かけて滴下した。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アクティブ) 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 (1000 mL) で抽出した。濾液を飽和Na₂S₂O₃水溶液 (2×500 mL)、飽和FeSO₄水溶液 (300 mL)、次いで、ブライン (500 mL) 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、粗製の表題化合物 (150 g) を得た。

20

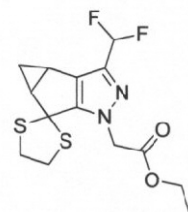
30

【0058】

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

【0059】

【化11】



40

【0060】

窒素雰囲気下、27℃で、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 (75 g、269 mmol) のDCM (1500 mL) 攪拌溶液に、エタン-1, 2-ジチオール (43.0 mL、511 mmol) を加え、次いで、三フッ化ホウ素酢酸 (72.6 mL、511 mmol) を加えた。溶液を1

50

6 時間攪拌した。反応の進行を T L C (S i O₂、20%アセトン／P e t、R f = 0.35、U V アクティブ) によりモニターした。完了後、反応混合物を 0℃に冷却し、飽和 N a H C O₃ 水溶液 (500 m L) の添加によりクエンチした。混合物を D C M (2×1000 m L) で抽出した。合わせた有機物をブライン (1000 m L) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色の液体を得た。この物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (P e t. : E t O A c 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 (3 b H) -イル) アセテートをオフホワイトの固体 (80 g、74%) として得た。¹H-NMR (400 MHz, C D C l₃) 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.

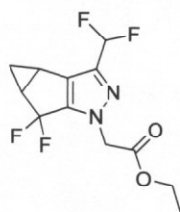
10

【0061】

エチル 2- (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) アセテートの調製

【0062】

【化12】



20

【0063】

N₂ 雰囲気下、-70℃で、1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (26.3 g、92 mmol) の D C M (20 m L) 攪拌溶液に、H F-ピリジン (2.460 g、24.83 mmol) を加えた。溶液を 30 分間攪拌した。溶液に、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 (3 b H) -イル) アセテート (10 g、25 mmol) の D C M (20 m L) 溶液を加えた。反応混合物を -40℃に加温し、次いで、その温度で 1 時間攪拌した。反応の進行を T L C (S i O₂、30% E t O A c / P e t、R f = 0.3、U V インアクティブ) によりモニターした。反応混合物を飽和 N a H C O₃ 水溶液 (200 m L) の添加によりクエンチした。混合物を室温に加温し、次いで、E t O A c (2×100 m L) で抽出した。合わせた有機物をブライン (50 m L) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色の固体を得た。この物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (P e t. : E t O A c 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-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) アセテートを淡黄色の固体 (8.5 g、91%) として得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) 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.

30

40

【0064】

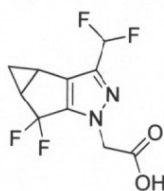
2- (3- (ジフルオロメチル) -5, 5-ジフルオロ-3 b, 4, 4 a, 5-テトラヒドロ-1 H-シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-1-イル

50

) 酢酸の調製

【0065】

【化13】



10

【0066】

N₂ 雰囲気下、0℃で、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 (15 g、50 mmol) の THF (17 mL) 及び MeOH (66 mL) の攪拌溶液に、LiOH (1.788 g、74.7 mmol) の水 (66 mL) 溶液を加えた。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 アクティブ) 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 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2×250 mL) で洗浄して、不純物を除去した。水層を、HCl 水溶液 (1 M) を使用して pH 2~3 に調整し、次いで、EtOAc (3×1000 mL) 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 (14 g、98%) として得た。LCMS M+H = 265.15.

20

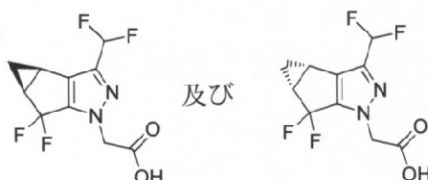
【0067】

得られた 2-(3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[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)酢酸の分離

30

【0068】

【化14】



40

【0069】

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 (5.5 g) をイソプロパノール (20 mL) に溶解させた。溶液を以下のとおり、SFC キラル分離に少量ずつ供した：機器 = Thar 80；カラム = Chiralpak IC 30×250 mm、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 = 65 g/分；背圧 = 100 bar；温度 = 30℃；注入体積 = 2.5 mL；検出 = 220 nm。2-(3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペン

50

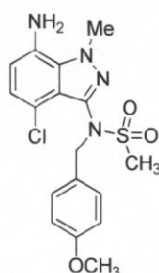
タ [1, 2-c] ピラゾール-1-イル) 酢酸を、7.5分～14分で溶出するピークとして収集し、2-((3bR, 4aS)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸を、2.7分～5.8分で溶出するピークとして収集した。それぞれのエナンチオマーについて、得られた溶液を減圧下で濃縮し、得られた固体をEtOAcに溶解させ、次いで、クエン酸水溶液(1M)、続いて水、続いてブラインで2回洗浄した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで、真空引きにより濃縮して、分離したエナンチオマーを回収率80～90%で得た。

【0070】

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 10

【0071】

【化15】



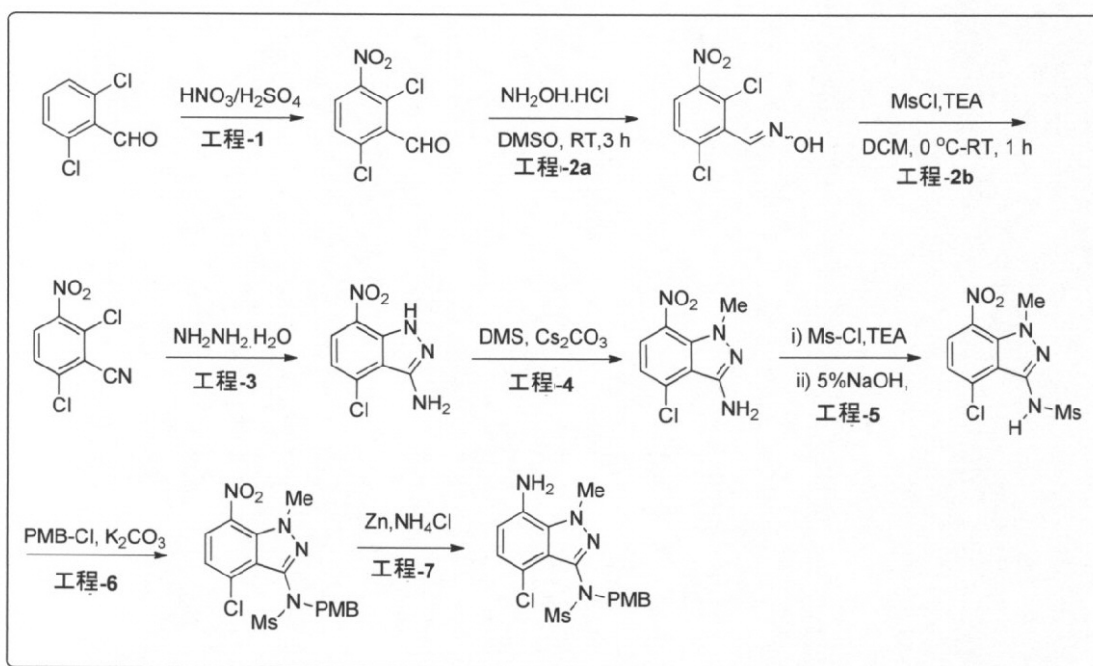
20

【0072】

合成スキーム：

【0073】

【化16】



30

40

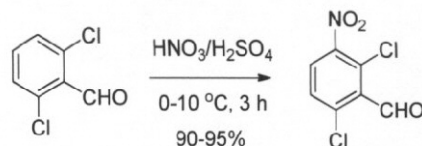
【0074】

工程1：2,6-ジクロロ-3-ニトロベンズアルデヒドの調製

【0075】

50

【化 17】



【0076】

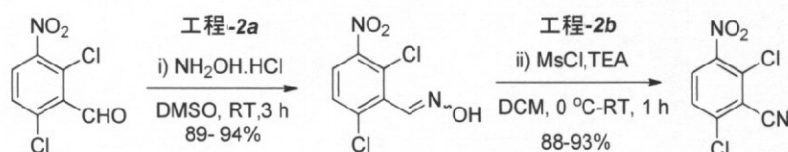
0～5℃の丸底フラスコ中の硫酸（ H_2SO_4 ）（5.63 L、4.5 V）溶液に、2,6-ジクロロベンズアルデヒド（1.25 kg、7.10 mol、1.0 当量）を15℃未満で少しずつ加えた。反応物を0～5℃で30分間攪拌した。新たに調製したニトロ化混合物の溶液[0℃で濃 H_2SO_4 （0.425 L、0.34 V）及び70% HNO_3 （0.85 kg、13.49 mol、1.30 当量）から調製]を、上記の反応混合物に10℃未満で加えた[注：わずかに発熱反応（3～6℃）であり、そのため、低温での添加が好ましい]。反応混合物を5～10℃で2～3時間攪拌した。反応の完了後（TLCでモニター）、25℃未満で、氷冷水（18.75 L、15 V）でクエンチした。次いで、反応物を室温まで温め、2時間攪拌した。固体を濾過により分離し、次いで、水（2.5 L、2.0 V）で洗浄した。真空濾過を60～90分間維持することにより、固体からバルク残留水を除去した。粗湿固体を最初に空気雰囲気下で乾燥させた。次いで、50～55℃の熱風オーブンで10～12時間（含水率が5.0%以下になるまで）、乾燥させた表題生成物である2,6-ジクロロ-3-ニトロベンズアルデヒド（1.44 kg、92%収率）を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.44 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

【0077】

工程2：2,6-ジクロロ-3-ニトロベンゾニトリルの調製

【0078】

【化 18】



【0079】

(工程-2a)

丸底フラスコ中のDMSO（5.9 L、5.0 V）溶液に、2,6-ジクロロ-3-ニトロベンズアルデヒド（1.17 kg、5.31 mol、1.0 当量）を室温で加えた。室温で30分間攪拌した後、塩酸ヒドロキシルアミン（0.63 kg、9.04 mol、1.70 当量）を加え、反応物を室温で3時間攪拌した。反応の完了後（TLCでモニター）、温度を30℃未満に維持するのに十分な速度で加える氷冷水（18.0 L、15.0 V）の添加により、反応物をクエンチした（観察：水添加時に形成された固体）。反応物を室温で60～90分間攪拌した。固体を濾過により分離し、水（2.5 L、2.0 V）で洗浄し、次いで、アセトン及びヘキサンの混合物（6.0 L、1：1の比率）で洗浄した。真空濾過を60～90分間維持することにより、固体からバルク残留水を除去した。湿った固体を先ず風乾し、次いで、50～55℃の熱風オーブンで10～12時間（水分含有量が1.0%以下になるまで）最終乾燥させて、乾燥した標的生成物である2,6-ジクロロ-3-ニトロベンズアルデヒドオキシム（1.22 kg、92%収率）をオフホワイトの固体として得た。粗生成物（2,6-ジクロロ-3-ニトロベンゾニトリルを10～20%含む）を、さらに精製することなく次の工程に直接使用した。

【0080】

(工程-2b)

0～5℃で、粗オキシム（上記の調製物、1.13kg、4.80mol、1.0当量）のDCM（9.04L、8.0V）攪拌溶液に、トリエチルアミン（「TEA」、1.02kg、10.09mol、2.1当量）を加えた。5分間攪拌した後、メタンスルホンクロリド（0.60kg、5.29mol、1.1当量）を15℃でゆっくりと加えた（観察：添加中に発熱が認められた）。次いで、反応物を室温で30～45分間攪拌した。反応の完了後（反応の進行はTLCでモニターされた。移動相：20%酢酸エチルのヘキサン溶液）、反応物を水（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、室温でヘキサン（4.50L、4.0V）によりトリチュレーションした。湿った物質を50～55℃の熱風オーブンで5～6時間乾燥させて、乾燥生成物である2,6-ジクロロ-3-ニトロベンゾニトリル（0.95kg、91%収率）を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

10

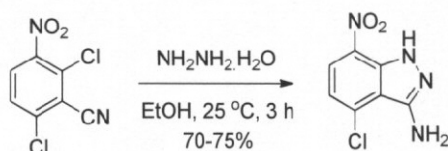
【0081】

工程3：4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミンの調製

【0082】

【化19】

20



【0083】

15～20℃で、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）のエタノール（7.5L、10.0V）攪拌溶液に、反応物を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）をゆっくりと加えた（観察：添加によりわずかに発熱し、添加すると固体形成が始まる）。反応混合物の温度をゆっくりと室温に上げ、次いで、混合物を3時間攪拌した（観察：この時間の間に固体量が増加する）。反応の完了後（TLCでモニター）、混合物を水（7.5L、10.0V）で希釈し、さらに室温で1時間攪拌した。固体を濾過により分離し、次いで、水（2.25L、3.0V）で洗浄した。湿った固体を、アセトン（1.875L、2.5V）及びヘキサン（1.875L、2.5V）の1：1の比率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、固体からバルク残留水を除去した。最後に、湿った固体を50℃の熱風オーブンで7～8時間（水分含有量が1.5%未満になるまで）乾燥させて、乾燥生成物である4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン（549.0g、75%収率）を赤レンガ色の固体として得た。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).

30

40

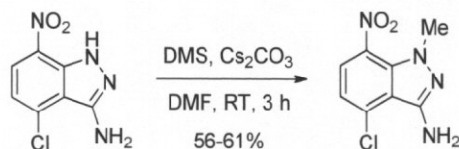
【0084】

工程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

【0085】

50

【化 20】



【0086】

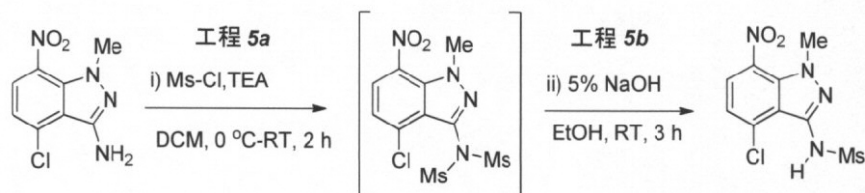
5～10℃で、4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン（500 g、0.42 mol、1.0当量）のDMF（5.0 L、10.0 V）攪拌溶液に、反応物を10℃未満に維持しながら、炭酸セシウム（Cs₂CO₃）（1.91 kg、5.88 mol、2.5当量）をゆっくりと加えた。5～10分間攪拌した後、反応物を10℃未満に維持しながら硫酸ジメチル（326.3 g、2.59 mol、1.1当量）を加えた（注：より好ましい位置選択性を得るには、ゆっくりと加えることが好ましい）。次いで、反応温度をゆっくりと室温まで上げ、同じ温度でさらに2時間攪拌を続けた。反応の完了後（TLCでモニター）、氷冷水（15.0 L、30.0 V）の添加により反応物をクエンチし、得られた混合物を室温で6～8時間攪拌した。固体を濾過により分離し、次いで、水（1.5 L、3.0 V）で洗浄した。湿った固体をIPA（1.5 L、3.0 V）、次いで、ヘキサン（1.0 L、2.0 V）で洗浄した。真空濾過を60～90分間維持することにより、固体からバルク残留水を除去した。湿った固体を50℃の熱風オーブンで7～8時間（水分含有量が1.0%未満になるまで）乾燥させた。分離した物質、4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン（319.0 g、60%収率）を、さらに精製することなく次の工程で使用した。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).

【0087】

工程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

【0088】

【化 21】



【0089】

（工程 5 a）

0～5℃で、4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン（625.0 g、2.76 mol、1.0当量）のDCM（6.25 L、10.0 V）溶液に、トリエチルアミン（TEA）（837.0 g、8.27 mol、3.0当量）を加え、次いで、4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）（20.60 g、0.165 mol、0.06当量）を加えた。反応物を5～10分間攪拌し、次いで、反応物を10℃未満に維持しながら、メタンスルホニルクロリド（MsCl）（790.0 g、6.89 mol、2.5当量）をゆっくりと加えた。反応混合物を室温まで加温し、次いで、1.5～2.0時間攪拌した。反応の完了後（TLCでモニター）、混合物を水（6.25 L、10.0 V）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（6.25 L、10.0 V）で抽出した。合わせた有機層をブライン（1.25 L、2

． 0 V) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗固体を得た。固体を室温でヘキサン (1.25 L、2.0 V) によりトリチュレーションして、中間体である N-(4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミドを得、次の工程で直接使用した。

【0090】

(i i)

室温で、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) のエタノール (10.5 L、20.0 V) 攪拌溶液に、ゆっくりと 5% NaOH 水溶液 (4.38 L、7.0 V) を加えた [注：滴下漏斗を介してゆっくりと添加することが好ましい]。反応物を同じ温度で 3 時間攪拌した。反応の完了後 (TLC でモニター) [TLC 分析用のサンプル調製：約 1.0 mL のサンプルを 2.0 N HCl 水溶液で pH 2~3 になるまで酸性化し、酢酸エチルで抽出し、有機層を TLC で分析する]、反応物を 0~5℃ に冷却した。反応温度を 10℃ 未満に維持しながら、2.0 N HCl 水溶液 (3.13 L、5.0 V) の添加により、pH を 2~3 に調整した [注：沈殿は HCl の添加時に生じ、攪拌により増加した]。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分離し、次いで、水 (1.25 L、2.0 V) で洗浄し、次いで、ヘキサン (1.25 L、2.0 V) で洗浄した。真空濾過を 60~90 分間維持することにより、固体からバルク残留水を除去した。湿った物質を 50℃ の熱風オーブンで 6~7 時間 (水分含有量が 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 (640.0 g、76%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 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

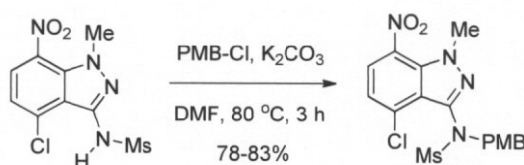
20

【0091】

工程 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

【0092】

【化 22】



30

【0093】

室温で、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 (635.0 g、2.08 mol、1.0 当量) 及び 1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (359.0 g、2.30 mol、1.1 当量) の DMF (6.35 L、10.0 V) 溶液に、炭酸カリウム (374.7 g、2.70 mol、1.3 当量) を加えた。反応混合物を 80~90℃ に加熱し、その温度で 3 時間維持した。反応の完了後 (TLC でモニター)、混合物を氷冷水 (19.05 L、30.0 V) に注いだ [注：生成物が沈殿する際の凝集を避けるために、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分離し、水 (1.90 L、3.0 V) で洗浄し、次いで、固体をヘキサン (1.27 L、2.0 V) で洗浄した。真空濾過を 60~90 分間維持することにより、固体からバルク残留水を除去した。分離した固体を酢酸エチル (12.7 L、20.0 V) に溶解させ、炭 (63.5 g) を加えた。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。まだ熱いうちに (40~50℃)、セライトパッドを通じて混合物を濾過し、次いで、セライト

40

50

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℃未満で濃縮乾固させた。酢酸エチル（０．６３５Ｌ、１．０Ｖ）を室温で固体に加えた。得られた固体懸濁液を３０分間攪拌した。固体を濾過により分離し、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、固体から残留水を除去して、生成物 *N*－（４－クロロ－１－メチル－７－ニトロ－１*H*－インダゾール－３－イル）－*N*－（４－メトキシベンジル）メタンスルホンアミド（７０５．０ｇ、８０％収率）を黄色の固体として得た。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).

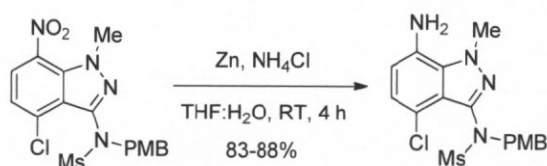
10

【００９４】

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

【００９５】

【化２３】



20

【００９６】

室温で、亜鉛粉末（５４０．０ｇ、８．２３mol、１０．０当量）の、THF（３．５０Ｌ、１０．０Ｖ）及び水（７．０Ｌ、２０．０Ｖ）混合液の攪拌懸濁液に、塩化アンモニウム（NH₄Cl）（４４９．０ｇ、８．２３mol、１０．０当量）を加えた。混合物に、*N*－（４－クロロ－１－メチル－７－ニトロ－１*H*－インダゾール－３－イル）－*N*－（４－メトキシベンジル）メタンスルホンアミド（３５０ｇ、０．８２３mol、１．０当量）のTHF（７．０Ｌ、２０．０Ｖ）溶液を加えた。反応混合物を室温で３～４時間攪拌した。反応の完了後（インプロセスTLC／HPLCでモニター）、混合物を酢酸エチル（３．５Ｌ、１０．０Ｖ）及び水（１．１２Ｌ、２．５Ｖ）で希釈した。混合物を１５分間攪拌した。反応物を酢酸エチル（１．７５Ｌ、５．０Ｖ）で洗浄するセライトベッドのパッドを通じて濾過した。二相性濾液を収集し、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、１０．０Ｖ）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで、真空引きにより濃縮して、粗固体を得た。粗生成物にMTBE（３．２５Ｌ、１０Ｖ）を加え、懸濁液を室温で３０分間攪拌した。固体を濾過により分離した。真空濾過を３０～４５分間維持することにより、固体からバルク残留水を除去した。湿った生成物を熱風オーブン（５０℃）で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－１*H*－インダゾール－３－イル）－*N*－（４－メトキシベンジル）メタンスルホンアミド（２７６．０ｇ、８５％収率）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).

30

40

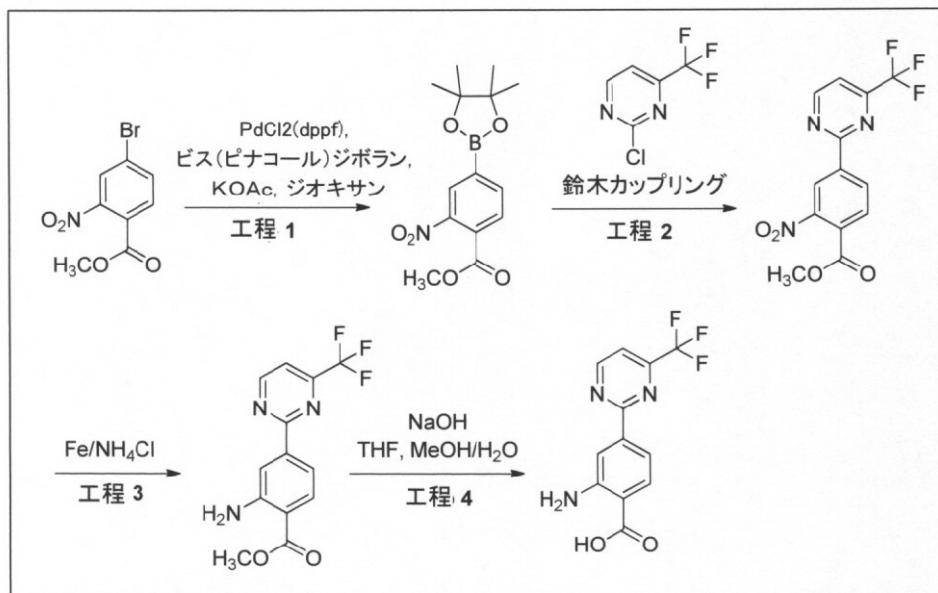
【００９７】

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

【００９８】

50

【化 2 4】



10

【0099】

工程 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

20

N_2 雰囲気下、 26°C で、メチル 4-ブロモ-2-ニトロベンゾエート（ 600 g 、 2307 mmol ）の 1，4-ジオキサン（ 6000 mL ）攪拌溶液に、ビス（ピナコール）ジボラン（ 615 g 、 2423 mmol ）及び酢酸カリウム（ 679 g 、 6922 mmol ）を加えた。混合物に N_2 ガスを 10 分間バブリングすることにより、反応混合物を脱気した。反応混合物に $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ （ 84 g 、 115 mmol ）を加え、次いで、混合物を 80°C で 3 時間攪拌した。反応の進行を TLC（ SiO_2 、 $20\% \text{ EtOAc} / \text{Pet}$ 、 $\text{Rf} = 0.4$ ）でモニターした。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 EtOAc （ 6000 mL ）に溶解させ、次いで、水（ 2400 mL ）で希釈した。混合物を混合し、次いで、セライトパッドを通じて濾過して固体を除去した。セライトパッドを EtOAc （ 2400 mL ）で抽出した。合わせた濾液を分配し、有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この物質を以下のようにジエチルエーテルでトリチュレーションした。最初に、この物質を Et_2O （ 2400 mL ）でトリチュレーションし、得られたオフホワイトの固体を濾過により収集し、 Et_2O （ $2 \times 900\text{ mL}$ ）で洗浄し、確保した（ 480 g 分離）。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、その際、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、 Et_2O （ $2 \times 600\text{ mL}$ ）で洗浄し、確保した（ 90 g 分離）。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、その際、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、 Et_2O （ $2 \times 600\text{ mL}$ ）で洗浄し、この物質（ 30 g 分離）を以前に分離した固体と合わせて、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（ 600 g 、 83% 収率）として得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta = 8.20\text{--}8.14$ （m，1H）， $8.10\text{--}8.05$ （m，1H）， 7.87 （d， $J = 7.5\text{ Hz}$ ，1H）， 3.86 （s，3H）， 1.33 （s，12H）。GCMS 純度 = 97.5% 。

30

40

【0100】

工程 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

N_2 雰囲気下、 26°C で、メチル 2-ニトロ-4-（4，4，5，5-テトラメチル-

50

1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(600 g、1954 mmol)及び2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン(357 mL、2931 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(5214 mL)溶液に、三塩基性リン酸カリウム(1244 g、5861 mmol)水溶液(1307 mL)をゆっくりと加えた。混合物に、N₂ガスを10分間バブリングすることにより、反応混合物を脱気した。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)(73.8 g、98 mmol)を加え、次に混合物を窒素雰囲気下、60℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO₂、20% EtOAc/Pet、Rf=0.3)でモニターした。完了後、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(5000 mL)で希釈し、次いで、水(2×2000 mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残留物をジエチルエーテル(634 mL)と混合し、固体を濾過により収集し、Et₂O(634 mL)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(420 g分離)を得て、これを確保した。合わせた濾液(赤色)をN₂ガス流下で元の体積の半分に濃縮し、その際、オフホワイトの固体が沈殿した。固体を濾過により収集し、ジエチルエーテル(2×634 mL)で洗浄し、分離した物質(80 g)を以前に分離した固体と合わせた。混合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(500 g、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%。

10

20

【0101】

工程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

26℃で、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(500 g、1528 mmol)のエタノール(6945 mL)及び水(695 mL)溶液に、Fe粉末(853 g、15.3 mol)及びNH₄Cl(817 g、15.3 mol)を加えた。反応混合物を70℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO₂、20% EtOAc/Pet、Rf=0.4)でモニターした。完了後、反応混合物を熱いうちにセライトパッドを通じて濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を水(2500 mL)で希釈し、次いで、EtOAc(2×5000 mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン溶液(3000 mL)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の固体(330 g、69%)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%。

30

【0102】

工程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

20℃で、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(320 g、1077 mmol)の、メタノール(1600 mL)及びTHF(1600 mL)の溶液に、5M 水酸化ナトリウム水溶液(646 mL、3230 mmol)を滴下した。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)でモニターした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、揮発性有機物を除去した。次いで、得られた残留物を、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(5000 mL)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-

40

50

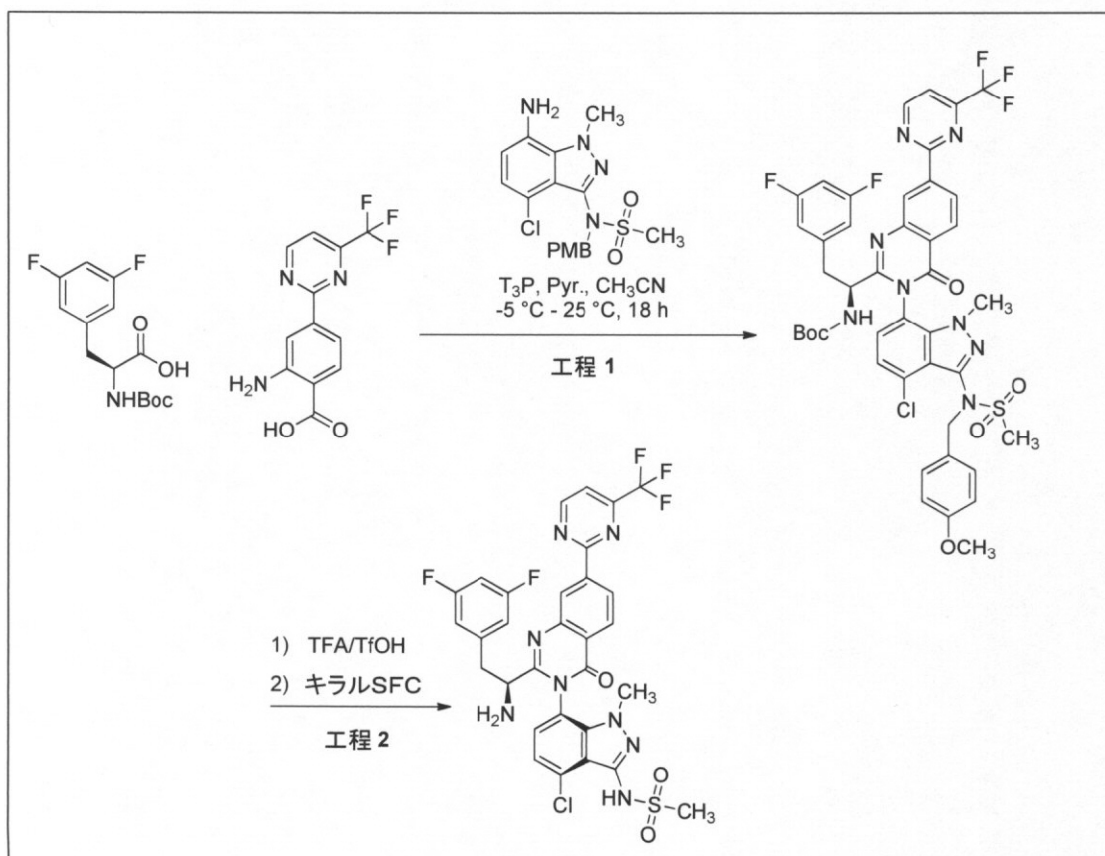
イル)安息香酸を黄色の固体(288 g、91%収率)として得た¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.31-9.26 (m, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 1.7, 8.4 Hz, 1H). LCMS 純度 = 96.71%。

【0103】

(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

【0104】

【化25】



【0105】

工程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

(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(76 g、253 mmol)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(79 g、279 mmol)のアセトニトリル(2560 mL)攪拌溶液に、ピリジン(49.2 mL、608 mmol)を加え、次いで、混合物を-5℃に冷却し、この温度で10分間攪拌した。-5℃で、混合物にT3P(50%のEtOAc溶液、754 mL、1266 mmol)をゆっくりと加えた。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(100 g、253 mmol)を一度に加えた。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、Rf=0.2)でモニターした。完了後、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了。得られた残留物をEtOAc(2500mL)で希釈し、2M水酸化ナトリウム水溶液(約4000mL)、次いで、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%のEtOAc／石油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。所望の生成物を含む画分を収集し、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。LCMS純度=94.91%。

10

【0106】

工程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

27℃で、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TFA(1415mL、18.4mol)攪拌溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(122mL、1378mmol)をゆっくりと加えた。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)でモニターした。完了後、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)に溶解させた。有機溶液を2M水酸化ナトリウム(4000mL、水相pH>7を達成するのに十分量)、次いで、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。上記の手順を繰り返し、両方の過程からの生成物を合わせ(合計825g)、混合し、次いで、5-10%MeOHのDCM溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。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、黄色の固体(580g)であるアトロブ異性体(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、保持されていた固体を除去した。濾液を減圧下で濃縮して、255gの生成物である、所望のアトロブ異性体(ジアステレオマー)の混合物を得た。この物質をメタノール：アセトニトリル(10：90、約1.5L)に溶解させた。得られた溶液を、以下の方法を使用して分取SFCクロマトグラフィーに供した：カラム=(R,R)Wellk-01、30×250mm、5μ；溶離液=CO₂：メタノール(1：1)；流速=100.0g/分；背圧=100.0バール；検出=254nm(UV)；スタック時間=14.0分；注射あたりのロード=1000mg。2種のピークを別々に収集し、主要なピーク(2番目に溶出)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の固体(199g)として得た。この物質は、別のアトロブ異性体(最初に溶出したピーク)の0.5%で汚染さ

20

30

40

50

れていた。そのため、この物質の一部（173 g）を、上記の方法に従って2回目の分取SFC精製に供した。主要な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の固体（160 g）として得た。この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%。

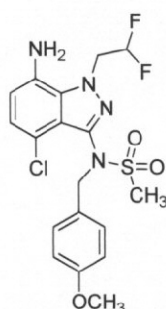
10

【0107】

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

【0108】

【化26】



20

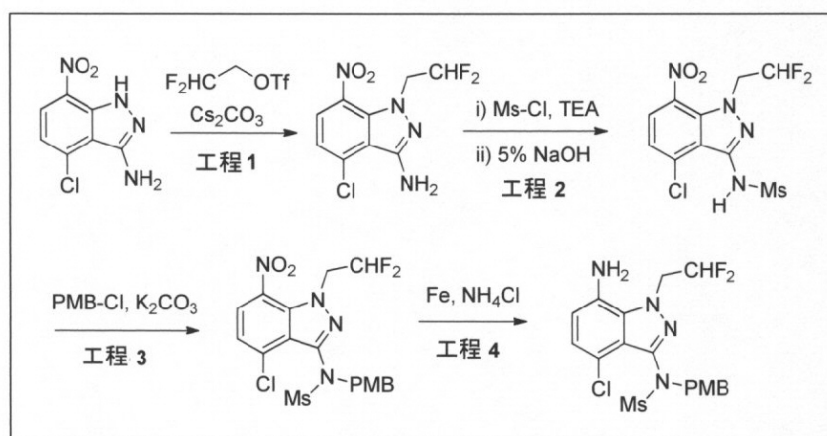
【0109】

合成スキーム：

【0110】

【化27】

30



40

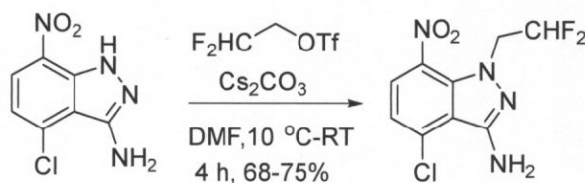
【0111】

工程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

【0112】

50

【化 2 8】



【0113】

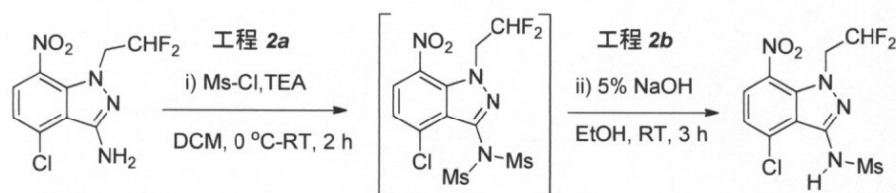
10 ~ 15 °Cで、4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン（180 g、0.85 mol、1.0当量）のDMF（1.8 L、10.0 V）攪拌溶液に、反応塊を20 °C未満に維持するために必要な速度で炭酸セシウム（Cs₂CO₃）（551 g、1.70 mol、2.0当量）を加えた。混合物を5 ~ 10分間攪拌し、次いで、10 ~ 15 °Cで、攪拌混合物に、反応塊を20 °C未満に維持するために必要な速度で2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート（133 mL、0.93 mol、1.1当量）を加えた（注：より好ましい位置選択性を得るには、ゆっくりと加えることが好ましい）。反応塊をゆっくりと室温まで加温し、次いで、同じ温度で3時間攪拌した。反応の完了後（TLCでモニター）、氷冷水（5.4 L、30.0 V）を加えることにより反応塊をクエンチし、得られた混合物を6 ~ 8時間攪拌しながら室温まで加温した。固体を濾過により分離し、次いで、水（540 mL、3.0 V）で洗浄した。湿った固体をヘキサン（0.9 L、5.0 V）で洗浄した。真空濾過を60 ~ 90分間維持することにより、固体からバルク残留水を除去した。湿った固体を50 °Cの熱風オーブンで7 ~ 8時間乾燥させた（水分含有量が1.0 %未満になるまで）。分離した物質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（160 g、71 %収率）を、さらに精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.00 (tt, J₁ = 3.9 Hz, J₂ = 7.7 Hz, 1H), 4.76 - 4.84 (m, 4H).

【0114】

工程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

【0115】

【化 2 9】



【0116】

工程 2 a :

0 ~ 5 °Cで、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（170.0 g、0.96 mol、1.0当量）のDCM（1.7 L、10.0 V）溶液に、トリエチルアミン（264 mL、2.88 mol、3.0当量）、次いで、4-ジメチルアミノピリジン（3.4 g、0.048 mol、0.05当量）を加えた。反応塊を5 ~ 10分間攪拌し、次いで、反応塊を10 °C未満に維持しながら、メタンスルホニルクロリド（120 mL、2.4 mol、2.5当量）をゆっくりと加えた。反応混合物を室温まで加温し、次いで、1.5 ~ 2.0時間攪拌した。反応の完了後（TLCでモニター）、混合物を水（1.7 L、10.0 V）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、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、生成物を粗固体として得た。固体を室温でヘキサン(340mL、2.0V)によりトリチュレーションして、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て、次の工程に直接使用した。

【0117】

工程2b:

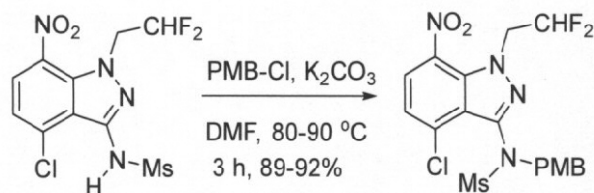
N-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド(上記で調製した物質全体)のエタノール(1.7L、10.0V)攪拌溶液に、室温でゆっくりと5% NaOH 溶液(1.19L、7.0V)を加えた[注:滴下漏斗を介してゆっくりと加えることが好ましい]。反応塊を同じ温度で3時間攪拌した。反応の完了後[TLC分析用のサンプル調製:反応溶液のアリコート(約1mL)を2.0N HCl 水溶液で酸性化して、 pH 2~3にし;次いで、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をTLCで分析した]、反応塊を0~5℃に冷却し、10℃未満での、2.0N HCl 水溶液(約850mL、5.0V)の添加により pH を2~3に調整した[注: HCl の添加時に沈殿が生じ、攪拌により固体は徐々に増加した]。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分離し、次いで、水(340mL、2.0V)で洗浄し、次いで、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、固体からバルク残留水を除去した。湿った物質を50℃の熱風オーブンで6~7時間(水分含有量が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%)を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.04 (tt, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 5.02 (td, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 14.3$ Hz, 2H), 3.42 (s, 4H).

【0118】

工程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

【0119】

【化30】



【0120】

室温で、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DMF(1.6L、10.0V)混合液に、炭酸カリウム(93.8g、0.59mol、1.3当量)を加えた。反応混合物を80~90℃に加熱し、同じ温度で3時間維持した。反応の完了後(TLCでモニター)、混合物を氷冷水(4.8L、60.0V)に注いだ[注:生成物が沈殿する際の凝集を避けるために、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分離し、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、固体からバルク残留水を除去した。分離した固体を酢酸エチル（1.6 L、10.0 V）に溶解させ、木炭を加えた（16.0 g）。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。混合物を熱いうちに（40～50℃）、セライトパッドを通じて濾過し、次いで、セライトパッドを酢酸エチル（800 mL、5.0 V）で抽出した。合わせた濾液を50℃未満の減圧下で濃縮乾固させた。室温で得られた固体に、酢酸エチル（160 mL、1.0 V）を加えた。懸濁液を30分間攪拌した。固体を濾過により分離し、次いで、ヘキサン（320 mL、2.0 V）で洗浄した。真空濾過を45～60分間維持することによって、固体から残留水を除去して、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）-N-（4-メトキシベンジル）メタンスルホンアミド（180.0 g、92%収率）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, 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).

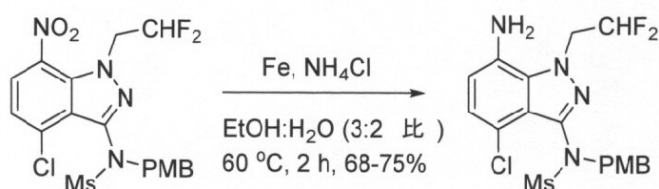
10

【0121】

工程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

【0122】

【化31】



20

【0123】

室温で、EtOH（650 mL、5.0 V）及び水（780 mL、6.0 V）の混合液中に鉄粉末（76.5 g、1.37 mol、5.0 当量）を含む攪拌懸濁液に、塩化アンモニウム（118.0 g、2.18 mol、8.0 当量）を加えた。混合物に 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（130 g、0.27 mol、1.0 当量）の EtOH（520 mL、4.0 V）溶液を加えた。反応混合物を60℃に加熱し、次いで、2時間攪拌した。反応の完了後（インプロセス TLC / HPLC でモニター）、混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（1.3 L、10.0 V）及び水（390 mL、3.0 V）で希釈した。混合物を15分間攪拌した。混合物をセライトパッドを通じて濾過し、次いで、セライトパッドを酢酸エチル（650 mL、5.0 V）で抽出した。二相性濾液を分配し、有機相を確保する一方で、水層を酢酸エチル（650 mL、5.0 V）で抽出した。合わせた有機層をブライン（1.3 L、10 V）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで、真空引きにより濃縮して、粗固体を得た。粗生成物に MTBE（650 mL、5.0 V）を加え、懸濁液を室温で30分間攪拌した。固体を濾過により分離した。真空濾過を30～45分間維持することにより、固体からバルク残留水を除去した。湿った生成物を熱風オーブン（50℃）で2時間乾燥させて、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（100.0 g、70%収率）をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR（400 MHz, 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).

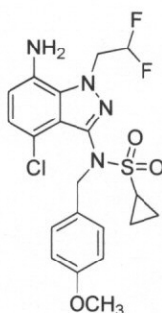
30

40

【0124】

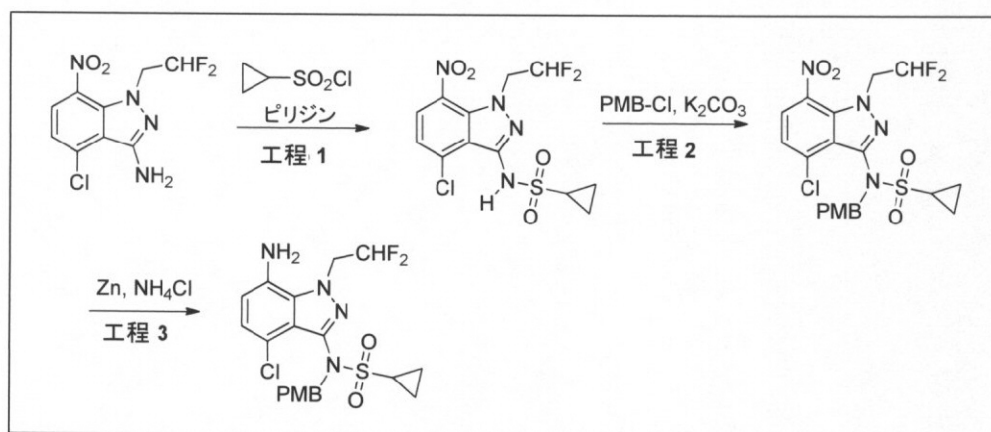
50

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
 【0125】
 【化32】



10

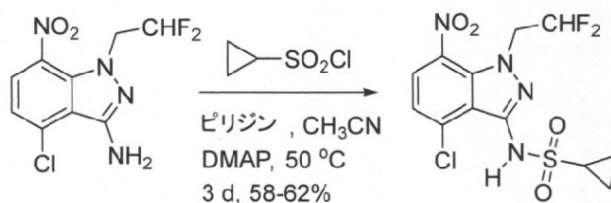
【0126】
 合成スキーム：
 【0127】
 【化33】



20

30

【0128】
 工程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
 【0129】
 【化34】



40

【0130】
 室温で、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 (150.0 g、0.54 mol、1.0当量) のアセトニトリル (600 mL、4.0 V) 攪拌溶液に、ピリジン (600 mL、4.0 V) を加え、次いで、4-ジメチルアミノピリジン (30.0 g、0.27 mol、0.5当量) を加えた。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 (114 mL

50

、1.08 mol、2.0 当量) を室温で加えた。反応混合物を 50 °C に加熱し、次いで、その温度で 3 日間攪拌した。反応の完了後 (TLC でモニター)、混合物を室温に冷却し、水 (1.5 L、10.0 V) 及び酢酸エチル (1.5 L、10.0 V) 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 (300 mL、2.0 V) で抽出した。合わせた有機層を 1.0 N HCl (600 mL、4.0 V)、次いで、10 % ブライン溶液 (1.5 L、10.0 V) 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 (124.0 g、61 %) を粘性の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, 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).

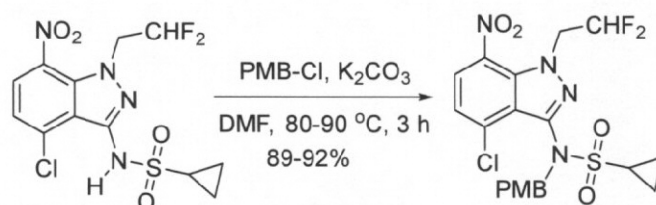
10

【0131】

工程 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

【0132】

【化 35】



20

【0133】

室温で、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 (100.0 g、0.20 mol、1.0 当量) 及び 1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (39.2 mL、0.22 mol、1.1 当量) の DMF (1.0 L、10.0 V) 混合液に、炭酸カリウム (128 g、0.33 mol、1.3 当量) を加えた。反応混合物を 80 ~ 90 °C に加熱し、その温度で 3 時間維持した。反応の完了後 (TLC でモニター)、混合物を氷冷水 (3.0 L、30.0 V) に注いだ [注: 生成物が沈殿する際の凝集を避けるために、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分離し、水 (300 mL、3.0 V) で洗浄し、次いで、固体をヘキサン (300 mL、3.0 V) で洗浄した。真空濾過を 1 ~ 2 時間維持することにより、固体からバルク残留水を除去した。湿った固体を酢酸エチル (500 mL、5.0 V) に溶解させ、木炭を加えた (10.0 g)。混合物を 60 ~ 70 °C に加熱し、次いで、その温度で 30 ~ 45 分間攪拌した。混合物を熱いうちに (40 ~ 50 °C)、セライトパッドを通じて濾過し、セライトパッドを酢酸エチル (500 mL、5.0 V) で抽出した。合わせた濾液を 50 °C 未満の減圧下で濃縮乾固させて、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 (122.0 g、92 % 収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, 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).

30

40

【0134】

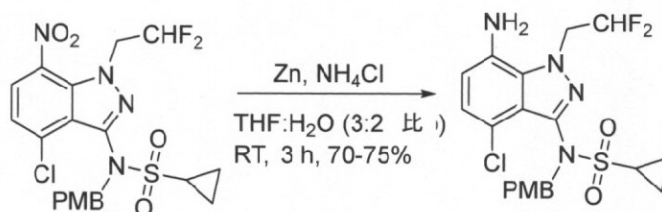
工程 3: N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-イ

50

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

【0135】

【化36】



10

【0136】

室温で、THF (1.2 L、10.0 V) 及び水 (2.4 L、20.0 V) の混合液中に亜鉛粉末 (156.0 g、2.4 mol、10.0 当量) を含む攪拌懸濁液に、塩化アンモニウム (129.0 g、2.40 mol、10.0 当量) を加えた。混合物に 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 (120 g、0.2 mol、1.0 当量) の THF (2.4 L、20.0 V) 溶液を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応の完了後 (インプロセス TLC/HPLC でモニター)、混合物を酢酸エチル (1.2 L、10.0 V) 及び水 (360 mL、3.0 V) で希釈した。混合物を15分間攪拌した。混合物を、セライトを通じて濾過し、セライトパッドを酢酸エチル (600 mL、5.0 V) で抽出した。二相性濾液を分配し、有機相を確保する一方で、水層を酢酸エチル (600 mL、5.0 V) で抽出した。合わせた有機層を10% ブライン溶液 (1.2 L、10 V) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、次いで、真空引きにより濃縮して、粗固体を得た。粗生成物に MTBE (600 mL、5.0 V) を加え、懸濁液を室温で30~45分間攪拌した。固体を濾過により分離し、次いで、真空濾過を30~45分間維持することにより、固体からバルク残留水を除去した。湿った生成物を熱風オーブン (50℃) で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 (81.0 g、73% 収率) 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 = 8.5 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).

20

30

【0137】

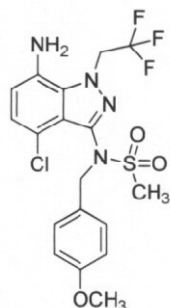
N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの調製

【0138】

40

50

【化 3 7】



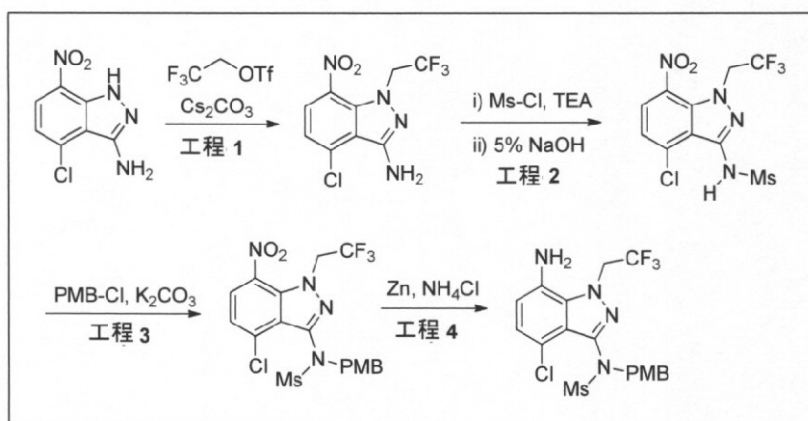
10

【 0 1 3 9 】

合成スキーム：

【 0 1 4 0 】

【化 3 8】



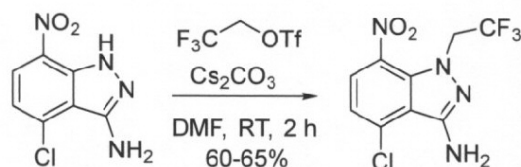
20

【 0 1 4 1 】

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

【 0 1 4 2 】

【化 3 9】



40

【 0 1 4 3 】

10～15℃で、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DMF（500mL、10.0V）攪拌溶液に、反応塊を20℃未満に維持するために十分な速度で炭酸セシウム（Cs₂CO₃）（153.3g、0.47mol、2.0当量）を加えた。混合物を5～10分間攪拌し、次いで、10～15℃で、攪拌混合物に、反応塊を20℃未満に維持するために十分な速度で2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート（60.18g、0.26mol、1.1当量）を加えた（注：より好ましい位置選択性を得るには、ゆっくりと加えることが好ましい）。反応塊をゆっくりと室温まで加温し、次いで、同じ温度で2時間

50

攪拌した。反応の完了後（TLCでモニター）、氷冷水（1.5 L、30.0 V）を加えることにより反応塊をクエンチし、得られた混合物を6～8時間攪拌しながら室温まで加温した。固体を濾過により分離し、次いで、水（150 mL、3.0 V）で洗浄した。湿った固体をヘキサン（250 mL、5.0 V）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、固体からバルク残留水を除去した。湿った固体を50℃の熱風オーブンで7～8時間乾燥させた（水分含有量が1.0%未満になるまで）。分離した物質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（45.0 g、60%収率）を、さらに精製することなく次の工程に直接使用した。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).

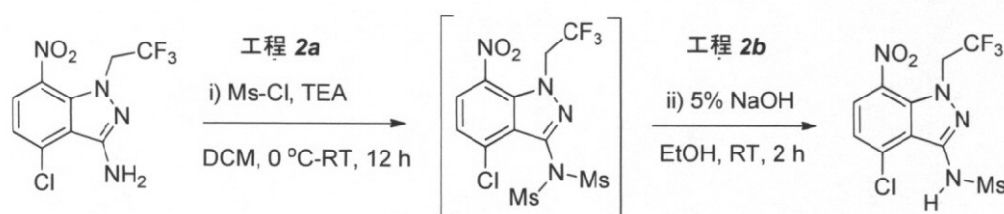
10

【0144】

工程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

【0145】

【化40】



20

【0146】

（工程2a）：

0～5℃で、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（20.0 g、0.068 mol、1.0当量）のDCM（200 mL、10.0 V）溶液に、トリエチルアミン（29.0 mL、0.204 mol、3.0当量）を加え、次いで、4-ジメチルアミノピリジン（415 mg、0.03 mol、0.05当量）を加えた。反応塊を5～10分間攪拌し、次いで、反応塊を10℃未満に維持するのに十分な速度で、混合物に塩化メタンスルホニル（13.25 mL、0.17 mol、2.5当量）を加えた。反応混合物を12時間攪拌しながら、室温まで加温した。反応の完了後（TLCでモニター）、混合物を水（200 mL、10.0 V）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（200 mL、10.0 V）で抽出した。合わせた有機層を10%ブライン溶液（60 mL、3.0 V）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗固体を得た。固体を室温でヘキサン（60 mL、3.0 V）によりトリチュレーションして、中間体である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て、次の工程に直接使用した。

30

【0147】

（工程2b）：

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全体）のエタノール（200 mL、10.0 V）攪拌溶液に、室温でゆっくりと5% NaOH溶液（140 mL、7.0 V）を加えた〔注：滴下漏斗を介してゆっくりと加えることが好ましい〕。反応塊を同じ温度で2時間攪拌した。反応の完了後〔TLC分析用のサンプル調製：反応溶液のアリコート（約1.0 mL）を2.0 N HCl水溶液の添加により酸性化して、pH 2～3にし；次いで、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相をTLCで分析した〕、反応塊を0～5℃に冷却し、10℃未満の温度に維持しながら

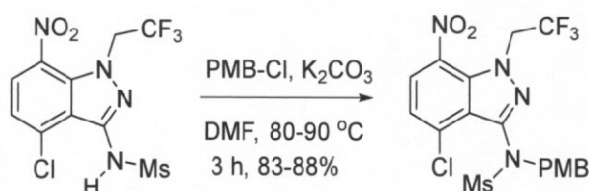
40

ら、2.0 N HCl 水溶液 (100 mL、5.0 V) の添加により pH を 2~3 に調整した [注: HCl の添加時に沈殿が生じ、攪拌により増加した]。反応混合物を室温に加温し、次いで、1.5~2.0 時間攪拌した。固体を濾過により分離し、次いで、水 (60 mL、3.0 V) で洗浄し、次いで、ヘキサン (60 mL、3.0 V) で洗浄した。真空濾過を 60~90 分間維持することにより、固体からバルク残留水を除去した。湿った物質を 50 °C の熱風オーブンで 6~7 時間 (水分含有量が 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 (22.1 g、87%) を黄色の固体として得た。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).
【0148】

工程 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

【0149】

【化 4 1】



20

【0150】

室温で、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 (50.0 g、0.134 mol、1.0 当量) 及び 1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (23.0 g、0.147 mol、1.1 当量) の DMF (500 mL、10.0 V) 混合液に、炭酸カリウム (27.8 g、0.201 mol、1.5 当量) を加えた。反応混合物を 80~90 °C に加熱し、その温度で 3 時間維持した。反応の完了後 (TLC でモニター)、混合物を氷冷水 (2.0 L、40.0 V) に注いだ [注: 生成物が沈殿する際の凝集を避けるために、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分離し、水 (150 mL、3.0 V) で洗浄し、次いで、固体をヘキサン (150 mL、3.0 V) で洗浄した。真空濾過を 1~2 時間維持することにより、固体からバルク残留水を除去した。固体を酢酸エチル (500 mL、10.0 V) に溶解させ、溶液に木炭 (5.0 g) を加えた。混合物を 60~70 °C に加熱し、次いで、その温度で 30~45 分間攪拌した。混合物を熱いうちに (40~50 °C)、セライトパッドを通じて濾過し、セライトパッドを酢酸エチル (250 mL、5.0 V) で抽出した。合わせた濾液を 50 °C 未満の減圧下で濃縮乾固させた。室温で、固体を酢酸エチル (50 mL、1.0 V) と合わせた。得られた懸濁液を 30 分間攪拌した。固体を濾過により分離し、次いで、ヘキサン (100 mL、2.0 V) で洗浄した。真空濾過を 45~60 分間維持することによって、固体から残留水を除去して、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 (56.0 g、85% 収率) を黄色の固体として得た。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).

30

40

【0151】

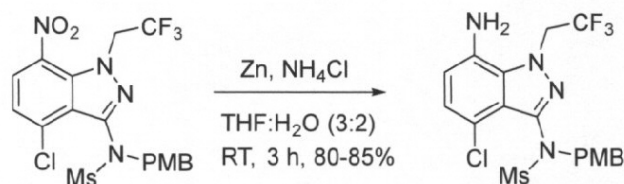
工程 4: N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの

50

調製

【0152】

【化42】



10

【0153】

室温で、亜鉛粉末（66.31 g、1.01 mol、10.0当量）を含むTHF（500 mL、10.0 V）及び水（1.0 L、20.0 V）の攪拌懸濁液に、塩化アンモニウム（54.78 g、1.01 mol、10.0当量）を加えた。混合物に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（50.0 g、0.101 mol、1.0当量）のTHF（1.0 L、20.0 V）溶液を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応の完了後（インプロセスTLC／HPLCでモニター）、混合物を酢酸エチル（1.0 L、20.0 V）及び水（250 mL、5.0 V）で希釈した。混合物を15分間攪拌した。混合物を、セライトパッドを通じて濾過し、セライトパッドを酢酸エチル（250 mL、5.0 V）で抽出した。二相性濾液を分配し、有機層を確保する一方で、水層を酢酸エチル（500 mL、10.0 V）で抽出した。合わせた有機層を10% ブライン溶液（500 mL、10.0 V）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで、真空引きにより濃縮して、粗固体を得た。粗生成物にMTBE（250 mL、5.0 V）を加え、得られた懸濁液を室温で30分間攪拌した。固体を濾過により分離し、次いで、真空濾過を30～45分間維持することにより、固体からバルク残留水を除去した。湿った生成物を熱風オーブン（50℃）で2時間乾燥させて、表題生成物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（39.0 g、83%収率）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）。

20

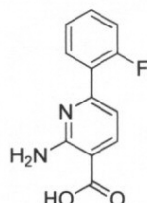
30

【0154】

2-アミノ-6-（2-フルオロフェニル）ニコチン酸の調製

【0155】

【化43】



40

【0156】

2-アミノ-6-クロロニコチン酸（1.0 g、5.79 mmol）、Pd（dppf）₂Cl₂（0.21 g、0.29 mmol）、（2-フルオロフェニル）ボロン酸（1.14 g、8.11 mmol）及び炭酸ナトリウム（1.23 g、11.59 mmol）を含む、ジオキサン（46 mL）及び水（12 mL）の溶液を脱気し、100℃で3時間

50

加熱した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水に加え、エーテルで洗浄した。次いで、水層を 0.5 M クエン酸で酸性化した。水性スラリーを 10% IPA / DCM (×3) で洗浄した。次いで、水層を濾過して、純度が約 80% の半純粋な生成物のオフホワイトの固体 (0.87 g、65%) を得て、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (br d, J=7.94 Hz, 1H), 7.90-7.97 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.04 (br d, J=8.24 Hz, 1H). LC/MS: m/z = 233.15 [M+1]⁺.

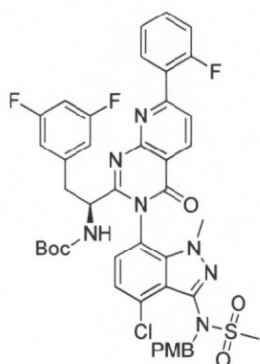
【0157】

(S)-tert-ブチル(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-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-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

10

【0158】

【化44】



20

【0159】

圧力バイアル中の、(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 (0.908 g、3.01 mmol)、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 (1.190 g、3.01 mmol) 及び亜リン酸ジフェニル (2.334 mL、12.06 mmol) のピリジン (6.03 mL) 混合液を、75℃で2時間、アルミニウムブロックで加熱し、室温まで冷却した。反応物を EtOAc (約150 mL) で希釈し、0.5 M クエン酸で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空引きにより濃縮した。0-50% 酢酸エチルのヘキサン溶液、次いで、50-70% 酢酸エチルのヘキサン溶液を使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (220 g iscoカラム) で、残留物を精製した。所望の画分を濃縮して、黄色の固体 (1.37 g、52%) を得た。LC/MS: m/z = 874.25 [M+1]⁺.

30

【0160】

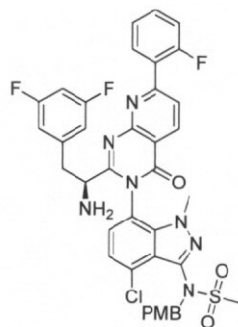
(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドの調製

40

【0161】

50

【化 4 5】



10

【0162】

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 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) カルバメート (1.37 g、1.567 mmol) の DCM (3.92 mL) 溶液に、4 N HCl のジオキサン (3.92 mL、15.67 mmol) を加えた。1 時間攪拌した後、得られた淡黄色の懸濁液を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空引きにより濃縮して黄色の固体 (1.16 g、96%) を得て、これをさらに精製することなく続けた。LC/MS: m/z = 774.20 [M+1]⁺.

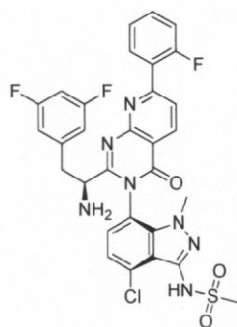
20

【0163】

(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 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 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

【0164】

【化 4 6】



30

【0165】

(S) - N - (7 - (2 - (1 - アミノ - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 7 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 3 (4H) - イル) - 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 (1.17 g、1.511 mmol) の DCM (7.56 mL) 及び TFA (4.73 mL) 溶液に、TfOH (0.403 mL、4.53 mmol) を加えた。反応物を 1 時間攪拌し、次いで、真空引きにより濃縮した。残留物を 1 M NaOH と EtOAc との間で分配した。EtOAc 層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空引きにより濃縮した。20 - 100% 酢酸エチルのヘキサン溶液を使用するシリカゲル (120 g isco カラム) で、アトロプ異性体の粗混合物を精製した。所望の画分を濃縮して、オフホワイトの固体を得た。95 : 5 水 : アセトニトリル (0

40

50

． 1 % T F A を含む）における、10 – 60 % 95 : 5 C H ₃ C N : 水（0 . 1 % T F A を含む）を使用する275 g C18 カラムで、この固体をさらに精製し、アトロプ異性体を分離した。2 番目の（主要な）溶出ピークを濃縮した（220 mg）。A : B 勾配（溶媒 A : 80 % ヘプタン、0 . 1 % T F A、溶媒 B : 20 % エタノール、0 . 1 % T F A）を使用する Chiralpak ID、25 mm × 250 mm、5 μ カラムでの S F C クロマトグラフィーによって、主要なアトロプ異性体をキラル精製して、所望の生成物（176 mg、18 %、キラル純度 98 . 2 %）を得た。LC/MS: m/z = 654.15 [M+1]⁺.

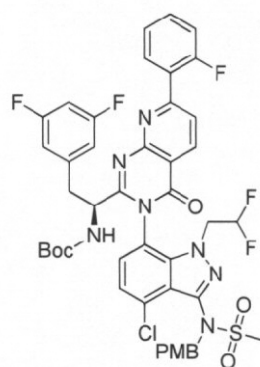
【0166】

(S) – tert – ブチル（1 – （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） – 7 – （2 – フルオロフェニル） – 4 – オキソ – 3, 4 – ジヒドロピリド [2, 3 – d] ピリミジン – 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

10

【0167】

【化47】



20

【0168】

圧力バイアル中の、2 – アミノ – 6 – （2 – フルオロフェニル）ニコチン酸（1 . 5 g、6 . 46 mmol）、(S) – 2 – （(tert – ブトキシカルボニル) アミノ） – 3 – （3, 5 – ジフルオロフェニル）プロパン酸（1 . 752 g、5 . 81 mmol）、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）メチルスルホンアミド（2 . 59 g、5 . 81 mmol）及びジフェニルホスホネート（4 . 95 mL、25 . 8 mmol）のピリジン（13 mL）混合液を、75 °C で6 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、混合物を EtOAc（約250 mL）で希釈した。溶液を0 . 5 M クエン酸で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、12 CV 超の0 – 45 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー（330 g RediSep カラム）によって精製した。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、((S) – tert – ブチル（1 – （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） – 7 – （2 – フルオロフェニル） – 4 – オキソ – 3, 4 – ジヒドロピリド [2, 3 – d] ピリミジン – 2 – イル） – 2 – （3, 5 – ジフルオロフェニル）エチル）カルバメートを淡黄色の泡状固体（1 . 61 g、27 % 収率）である4 種の立体異性体の混合物として得た。LC/MS: m/z = 946.15 [M+1]⁺.

30

40

【0169】

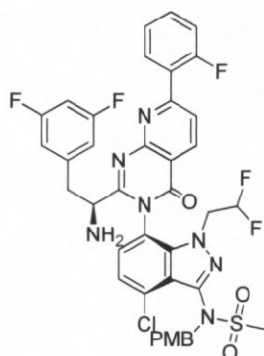
(S) – N – （(6P) – 7 – （2 – （1 – アミノ – 2 – （3, 5 – ジフルオロフェニル）エチル） – 7 – （2 – フルオロフェニル） – 4 – オキソピリド [2, 3 – d] ピリミジン – 3 (4H) – イル） – 4 – クロロ – 1 – （2, 2 – ジフルオロエチル） – 1H – イン

50

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

【0170】

【化48】



10

【0171】

tert-ブチル(S)-(1-(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)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(1.93 g、2.088 mmol)のジクロロメタン(10.44 mL)溶液に、HClのジオキサン溶液(4 M、10.44 mL、41.8 mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。得られた淡黄色の溶液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させた。溶液を飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の固体を得た。この物質を、25カラム体積超の10-100%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(220 g Redi Sepカラム)によって精製した。2種のピークには、所望の生成物塊が含まれていた。主要なピークの画分(最初に溶出)をプールし、次いで、濃縮して、淡黄色の固体を得た。この物質を、以下の方法を使用する分取SFCクロマトグラフィー(エナンチオマーを分離するため)に供した：カラム=Chiralpak IB 20×250 mm、5 μm；溶媒=CO₂：EtOH(65：35)；流速=50 g/分；背圧=1000 bar；UV波長=220 nm；温度=30℃。主要なピークを収集し、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-(2-フルオロフェニル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-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)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(1.2 g、69%収率、100%キラル純度)を得た。LC/MS: m/z = 824.10 [M+1]⁺.

20

30

【0172】

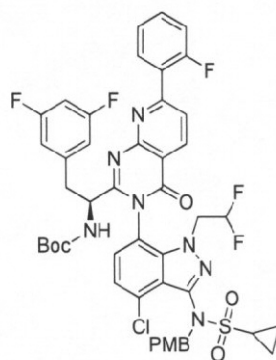
(S)-tert-ブチル(1-(3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメートの調製

40

【0173】

50

【化 4 9】



10

【0174】

圧力バイアル中の、2-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)ニコチン酸(0.493g、2.124mmol)、(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(0.640g、2.124mmol)、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(1g、2.124mmol)及びジフェニルホスホネート(1.627mL、8.49mmol)のピリジン(4.25mL)混合物を、75℃で8時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、EtOAcで希釈し、0.5Mクエン酸で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、25℃V超の0-40%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(220g RediSepカラム)によって精製した。所望の画分をプールし、減圧下で濃縮して、(S)-tert-ブチル(1-(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)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメートを淡黄色の泡状固体(0.97g、48%)である4種の立体異性体の混合物として得た。LC/MS: m/z = 950.10 [M+1]⁺.

20

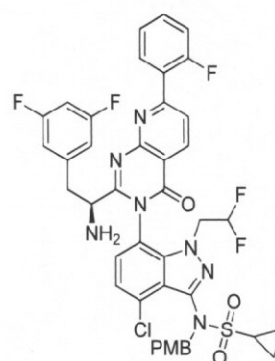
30

【0175】

(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-(2-フルオロフェニル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-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)-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

【0176】

【化 5 0】



40

【0177】

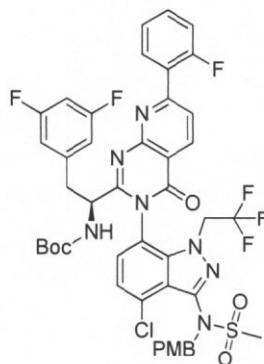
50

tert-ブチル (S) - (1 - (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) - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 7 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) カルバメート (0.971 g、1.022 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、HCl のジオキサン溶液 (4 M、5.11 mL、20.43 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。得られた淡黄色の溶液を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解させ、次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空引きにより濃縮して、黄色の固体を得た。この物質を、25 カラム体積超の 10 - 100 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (220 g Redi Sep カラム) によって精製した。2 種のピークには、所望の生成物塊が含まれていた。主要なピークの画分 (最初に溶出) をプールし、次いで、濃縮して淡黄色の固体を得た。この物質を、次の方法を使用する分取 HPLC (キラル) クロマトグラフィー (エナンチオマーを分離するため) に供した：カラム = Chiralcel OD-H (30 mm × 250 mm)、5 ミクロン；溶離液 = 20 mM 酢酸アンモニウムを含む n-ヘプタン：エタノール (40：60)；流速 = 45 mL/分；温度 = 周囲温度；検出 = 260 nm (UV)。主要なピークを収集し、真空引きにより濃縮して、(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 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 3 (4H) - イル) - 4 - クロロ - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - 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 (0.51 g、59 % 収率、100 % キラル純度) を得た。LC/MS: m/z = 850.10 [M+1]⁺. [0178]

(S) - tert-ブチル (1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - (N - (4 - メトキシベンジル) メチルスルホンアミド) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 7 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 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

[0179]

[化 51]



[0180]

圧力バイアル中の、2 - アミノ - 6 - (2 - フルオロフェニル) ニコチン酸 (1 g、4.31 mmol)、(S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパン酸 (1.297 g、4.31 mmol)、N - (7 - アミノ - 4 - クロロ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) メタンスルホンアミド (1.993 g、4.31 mmol) 及びジフェニルホスホネート (3.30 mL、17.23 mmol) のピリジン (12.30 mL) 混合液に、75 °C で 18 時間攪拌した。混合物を室温に冷

却し、次いで、EtOAcで希釈し、0.5M クエン酸水溶液で洗浄し、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、25CV超の0-45%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー（80g Redi Sep カラム）によって精製した。所望の画分をプールし、次いで、真空引きにより濃縮して、tert-ブチル（S）-（1-（3-（4-クロロ-3-（N-（4-メトキシベンジル）メチルスルホンアミド）-1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-インダゾール-7-イル）-7-（2-フルオロフェニル）-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）-2-（3,5-ジフルオロフェニル）エチル）カルバメートを淡黄色の泡状固体（1.44g、36%）である4種の立体異性体の混合物として得た。LC/MS: m/z = 942.10 [M+1]⁺.

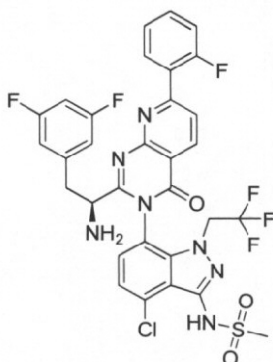
10

【0181】

（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-（2-フルオロフェニル）-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-3（4H）-イル）-4-クロロ-1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-インダゾール-3-イル）メタンスルホンアミドの調製

【0182】

【化52】



20

【0183】

tert-ブチル（S）-（1-（3-（4-クロロ-3-（N-（4-メトキシベンジル）メチルスルホンアミド）-1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-インダゾール-7-イル）-7-（2-フルオロフェニル）-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）-2-（3,5-ジフルオロフェニル）エチル）カルバメート（1.44g、1.528mmol）を含む、ジクロロメタン（5.0mL）及びトリフルオロ酢酸（2.5mL）の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸（0.407mL、4.58mmol）を加えた。溶液を室温で1時間攪拌し、次いで、淡黄色の溶液を真空引きにより濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N NaOH水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の固体を得た。20CV超の10-100%酢酸エチルのヘキサン溶液、次いで、5CVの100%酢酸エチル、最後に3CVの12.5%メタノールの酢酸エチル溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー（120g Redi Sep Gold カラム）で、固体を精製した。2種のピークには、所望の生成物塊が含まれていた。主要なピークの画分（最初に溶出）をプールし、減圧下で濃縮して、白いふわふわした固体を得た。この物質を、以下の方法を使用した分取HPLC（キラル。エナンチオマーを分離するため）によってさらに精製した：カラム=Chiralpak IG 20×250mm、5ミクロン；溶離液=ヘプタン：エタノール（60：40）、溶出中には、採用された変更はないが、カラムを100mM NH₄OAcのエタノール溶液で前処理した；流速=20mL/分；検出=254nm（UV）；実行時間=10分。6.5分及び8.6分の保持時間で2種のピークを観測した。主要なピークに対応する画分をプールし、濃縮して、（S）-

30

40

50

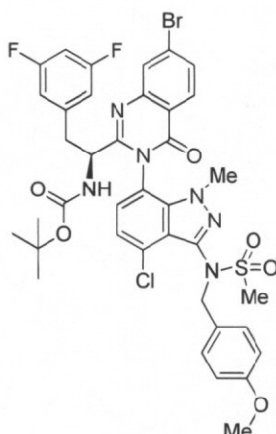
N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(0.41g、37%収率、100%キラル純度)を得た。LC/MS: $m/z = 722 [M+1]^+$.

【0184】

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)カルバメートの調製

【0185】

【化53】



【0186】

(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)のピリジン(50mL)溶液に、亜リン酸ジフェニル(9.80mL、50.6mmol)を加えた。得られた混合物を予熱した油浴(70℃)に置き、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。次いで、混合物をEtOAc(約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。次いで、残渣を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)で精製して、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)を淡黄色の固体泡状物(アトロプ異性体の分離不可能な混合物)として得た。LC/MS: $m/z = 801.10 [M-tBu]$.

【0187】

(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

【0188】

10

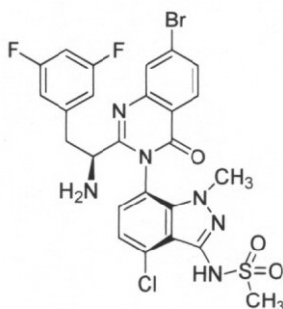
20

30

40

50

【化 5 4】



10

【0189】

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 (6.2 g、7.22 mmol) のジクロロメタン (DCM) (50 mL) 攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (20 mL、260 mmol)、次いで、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.770 mL、8.67 mmol) を加えた。得られた暗赤色の溶液を室温で1時間攪拌した。この時点でLCMSは、2種のジアステレオマーアトロプ異性体 (約30 : 70の比率) の存在と一致する、所望の生成物塊を含む2種のピークを示す。混合物を真空引きにより濃縮し、得られた残留物をEtOAc (300 mL) とNaOH水溶液 (1 M、30 mL) との間で分配した。相をテストし、pH ≥ 8.0であると決定した。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで、真空引きにより濃縮した。残留物を、C18クロマトグラフィー (275 g Red i Sep Gold カラム、移動相A : 0.1% TFAを含む (5 : 95 アセトニトリル : 水) ; 移動相B : 0.1% TFAを含む (95 : 5 アセトニトリル : 水) ; 30分間かけて10 - 60% Bの勾配) により、ほぼ等しい3つの部分に精製した。主要なアトロプ異性体を含む画分 (2番目に溶出) を合わせ、1 M NaOH水溶液の添加によりpH 8に調整し、酢酸エチルで抽出し、ブライン (飽和NaCl水溶液) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮して、所望の主要なアトロプ異性体 (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 - ブロモ - 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 (2.4 g、3.76 mmol、52% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.11 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H), 7.33 (s, 2 H), 6.96 - 7.05 (m, 1 H), 6.75 (br d, J=7.02 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.56 (dd, J=7.63, 5.19 Hz, 1 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.81 (dd, J=13.43, 8.24 Hz, 1 H). LCMS: m/z = 637.05 [M+H]⁺.

20

30

40

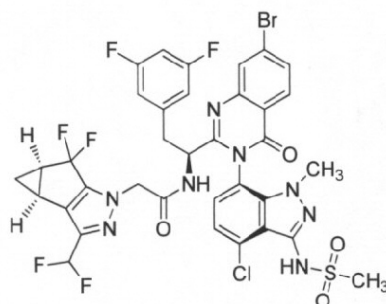
【0190】

N - ((S) - 1 - ((3P) - 7 - ブロモ - 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

【0191】

50

【化 5 5】



10

【0192】

(S)-N-((6P)-7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)-4-chloro-1-methyl-1H-indazol-3-yl)methanesulfonylacetamide (2.08 g, 3.26 mmol)、2-((3bS, 4aR)-3-(difluoromethyl)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-cyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)acetic acid (0.861 g, 3.26 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (「DIEA」) (1.709 mL, 9.78 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (30 mL) に、HATU (1.364 g, 3.59 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。混合物に、アンモニアのメタノール溶液 (2 M、3 mL) を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出しmブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空引きにより濃縮した。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-bromo-3-(4-chloro-1-methyl-3-(methylsulfonylacetamide)-1H-indazol-7-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-2-((3bS, 4aR)-3-(difluoromethyl)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-cyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)acetamide (2.5 g, 2.83 mmol, 87% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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]⁺.

20

30

【0193】

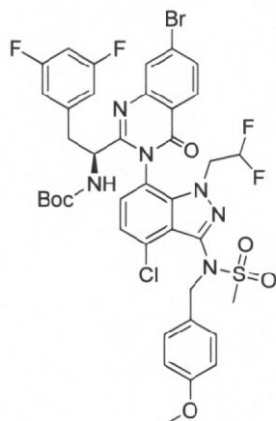
tert-butyl (S)-((1-(7-bromo-3-(4-chloro-1-(2,2-difluoroethyl)-3-(N-(4-methoxybenzyl)methylsulfonylacetamide)-1H-indazol-7-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl)carbamate の調製

40

【0194】

50

【化 5 6】



10

【0195】

(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(3,5-difluorophenyl)propanoic acid (15 g, 49.8 mmol) and 2-amino-4-bromoaniline (10.76 g, 49.8 mmol) in pyridine (150 mL) were stirred at 27 °C. Pyridine diethylamine (9.64 mL, 49.8 mmol) was added. The mixture was flushed with argon, then the flask was sealed. The reaction mixture was heated at 80 °C for 2 hours. The reaction mixture was cooled to 27 °C, and the mixture was treated with N-(7-amino-4-chloro-1-(2,2-difluoroethyl)-3-yl)-N-(4-methoxyphenyl)methylsulfonamide. The flask was sealed, and the mixture was heated at 80 °C for 16 hours. The reaction progress was monitored by TLC (SiO₂, 30% EtOAc / Pet., R_f = 0.4, UV active) and monitored. The reaction mixture was cooled to 27 °C, then the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Pet. : EtOAc 80 : 20 → 70 : 30) to give (S)-1-(7-bromo-3-(4-chloro-1-(2,2-difluoroethyl)-3-yl)-N-(4-methoxyphenyl)methylsulfonamide)-1H-indazole-7-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl carbamate as a white solid (18 g, 35%) and obtained. The separated substance is a mixture of enantiomers. LCMS: M+H = 907.18 and 909.12; purity = 89%.

20

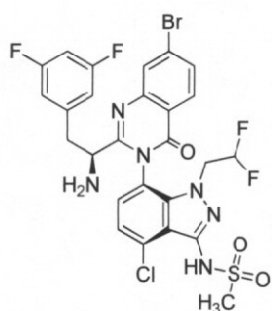
30

【0196】

(S)-N-(6P)-7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)-4-chloro-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-indazole-3-yl)methylsulfonamide

【0197】

【化 5 7】



40

50

【0198】

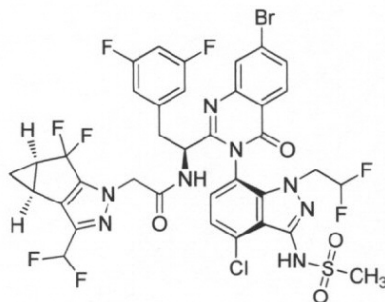
N₂ 雰囲気下、27℃で、tert-ブチル(S)-1-(7-ブロモ-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(N68085-33-A2、15g、14.70mmol)のDCM(150mL)攪拌溶液に、TFA(150mL、1947mmol)を加えた。溶液を10分間攪拌した。反応混合物にトリフルオロメタンスルホン酸(15mL、169mmol)を加えた。溶液を27℃で1時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO₂、5% MeOH/DCM、R_f=0.4、UVアクティブ)によってモニターした。完了後、溶媒を穏やかな窒素流下で除去した。残留物をEtOAc(500mL)に溶解させ、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分析では、ジアステレオマーの比率が75.42%:21.47%であることが観察された。粗固体をC18逆相カラムクロマトグラフィー(移動相A:0.1% TFA水溶液及び移動相B:0.1% TFAのMeCN溶液)に供した。主要なジアステレオマー(アトロプ異性体)を含む純粋な画分を合わせて、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-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドをオフホワイトの固体(8.0g、76%)として得た。LCMS:M+H=687.34、純度=96%。この物質をさらに精製して、主要なエナンチオマーを以下のように分離した:(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-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(4.5g、6.28mmol)をMeOH:MeCN(1:1、170mL)に溶解させた;この溶液を、以下のように少しずつSFCキラル分離に供した:(R,R)WHEELK-01、30×250mm、5ミクロン;溶媒A=超臨界CO₂;溶媒B=メタノール;溶離液の組成=50%A:50%B;流速=100g/分;背圧=90バール;注入量=1.1mL;検出=214nm;スタック時間=6.8分。分離した各エナンチオマーについて、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-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドを、6分~8分で溶出するピークとして分離し、2.1g(48%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.11-8.05 (m, 2H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.41-6.14 (m, 1H), 4.47-4.22 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 4H), 2.83-2.76 (m, 1H). LCMS:M+H=687.04、純度=99%、キラルHPLC純度=96%。

【0199】

N-((S)-1-((3P)-7-ブロモ-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

【0200】

【化 5 8】



10

【0201】

窒素雰囲気下、27℃で、(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(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DMF(15mL)溶液に、N-メチルモルホリン(2.215mL、20.15mmol)を加えた。溶液を27℃で36時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO₂、50% EtOAc / Pet.、Rf=0.5、UVアクティブ)でモニターした。反応混合物を氷冷水(50mL)で希釈し、15分間攪拌した。沈殿した固体を濾過により分離し、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分間攪拌し、次いで、固体を濾過により分離し、真空下で乾燥させて、N-((S)-1-((3P)-7-ブロモ-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

40

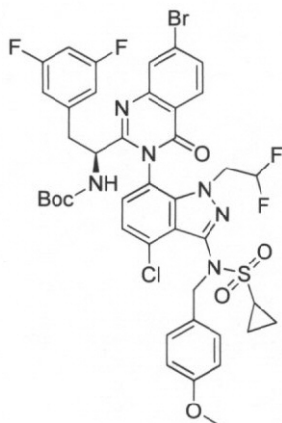
【0202】

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)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

【0203】

50

【化 5 9】



10

【0204】

26℃で、密閉チューブ中の、(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(3,5-difluorophenyl)propanoic acid (15 g, 49.8 mmol) 及び 2-amino-4-bromoaniline (12.91 g, 59.7 mmol) のピリジン (150 mL) 攪拌溶液に、亜リン酸ジフェニル (35.7 mL, 184 mmol) を加えた。試薬を加えるたびに N₂ バブリングにより反応混合物を脱気した。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-amino-4-chloro-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-indazol-3-yl)-N-(4-methoxyphenyl)cyclopropanesulfonamide (N66734-90-A2, 20.49 g, 34.9 mmol) を加えた。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) でモニターした。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 (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層をクエン酸水溶液 (5% w/v, 2 × 150 mL)、次いで、ブライン (250 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色のガム状液体 (40 g) を得た。上記の手順を繰り返し、繰り返しの両方の粗生成物を合わせた。次いで、この物質を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-butyl (S)-((1-(7-bromo-3-(4-chloro-1-(2,2-difluoroethyl)-3-(N-(4-methoxyphenyl)cyclopropanesulfonamide)-1H-indazol-7-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl)carbamate (ジアステレオマーの混合物) を黄色の固体 (42 g, 98%) として得た。LCMS: M+H = 933.88 及び 935.88; 純度 = 76.91%。

20

30

【0205】

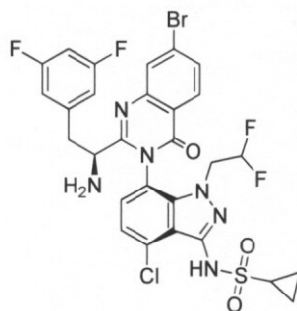
(S)-N-((6P)-7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)-4-chloro-1-(2,2-difluoroethyl)-1H-indazol-3-yl)cyclopropanesulfonamide の調製

40

【0206】

50

【化 6 0】



10

【0207】

N_2 雰囲気下、 $27^\circ C$ で、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 (14 g、11.53 mmol) のDCM (140 mL) 攪拌溶液に、TFA (140 mL) を加えた。溶液を10分間攪拌した。この溶液にトリフルオロメタンスルホン酸 (7.16 mL、81 mmol) を加えた。反応混合物を $27^\circ C$ で1時間攪拌した。

反応の進行をTLC (SiO_2 、50% EtOAc / pet., $R_f = 0.2$) でモニターした。穏やかな窒素流下で溶媒を除去した。残留物をEtOAc (500 mL) に溶解させ、有機層を飽和NaHCO₃水溶液 (2 × 150 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、粗化合物をオフホワイトの固体 (12 g) として得た。上記の手順をさらに2回繰り返し、追加の粗固体 (2 × 14 g) を上記固体と合わせた。合わせた物質をジクロロメタン (500 mL) に溶解させ、濃縮して、均質な粗固体を得た。この物質を石油エーテル：EtOAc (80：20) で洗浄し、次いで、真空下で乾燥させて、褐色の固体 (30 g) を得た。次いで、この物質を以下の条件下でC18逆相クロマトグラフィーに供した：カラム=RediSep Gold HP C18 275 g；移動相A=水：MeCN：TFA (950：50：1)；移動相B=水：MeCN：TFA (50：950：1)；流速=80 mL / 分；グラジエントプロファイル (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。主要な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 (1000 mL) の添加により中和し、次いで、EtOAc (4 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (500 mL) 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。次いで、この物質を以下の条件下でSFC精製に供した：カラム / 寸法=Chiralpak OX-H (30 × 250 mm)、5 μ；溶媒A=液体CO₂；溶媒B=0.5% ジエチルアミンを含むメタノール；溶離液=A：B (70：30)；流速=100.0 g / 分；背圧=100.0 バール；検出=UV (214 nm)；注入量=1.3 mL (93 mg / 注入)；160回の注入。2種のピークを別々に収集し、主要な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) を淡黄色の固体 (7.5 g、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

20

30

40

50

(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%.

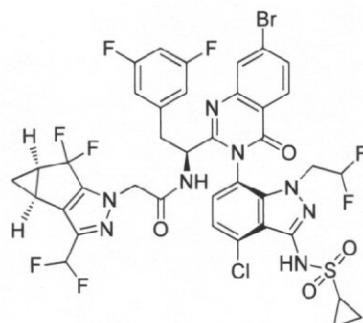
【0208】

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

10

【0209】

【化61】



20

【0210】

27℃で、(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DMF(5mL)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)を加えた。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.、Rf=0.3、UVアクティブ)でモニターした。完了後、反応混合物を氷冷水(70mL)で希釈し、次いで、27℃で15分間攪拌した。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,

30

40

50

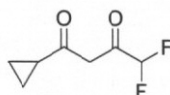
1H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 4H), 0.87-0.82 (m, 1H). LCMS 分析方法 F: RT = 6.74 分、(M + H) = 959.0 及び 961.0; LCMS 純度 = 98%; キラル HPLC 純度 = 98%。

【0211】

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

【0212】

【化62】



10

【0213】

N₂ 雰囲気下、-78℃で、1-シクロプロピルエタン-1-オン (20 g、238 mmol) のジエチルエーテル (2000 mL) 攪拌溶液に、NaHMDS (119 mL、238 mmol) を20分間かけてゆっくりと加えた。次いで、溶液を-78℃で45分間攪拌した。この溶液に、2,2-ジフルオロ酢酸エチル (75 mL、713 mmol) を加えた。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 (80 mL) でクエンチし、ジエチルエーテル (100 mL) で洗浄した。水層をHCl水溶液 (1 N、20 mL) で酸性化し、ジエチルエーテル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) 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-ジオンを淡黄色の油 (25 g、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)。

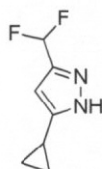
20

【0214】

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

【0215】

【化63】



30

【0216】

27℃で、1-シクロプロピル-4,4-ジフルオロブタン-1,3-ジオン (25 g、154 mmol) のエタノール (250 mL) 攪拌溶液に、ヒドラジン・H₂O (16.13 mL、385 mmol)、次いで、塩酸 (0.18 mL、5.92 mmol) を滴下した。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 (50% EtOAc の石油エーテル溶液; RF: 0.2; 検出: KMnO₄ アクティブ) でモニターした。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 (250 mL) に溶解させ、酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) 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-ピラゾールを黄色の液体 (20 g、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,

40

50

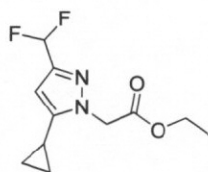
2H) LCMS: $M+H=159.11$, 純度=96.91%.

【0217】

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

【0218】

【化64】



10

【0219】

N_2 雰囲気下、27℃で、5-シクロプロピル-3- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール (20 g、123 mmol) のアセトニトリル (200 mL) 攪拌溶液に、DIEA (53.5 mL、306 mmol)、次いで、エチルブromo酢酸エチル (27.3 mL、245 mmol) を加えた。反応混合物を65℃で48時間攪拌した。反応の進行をTLC (SiO_2 、移動相: 30% 酢酸エチルの石油エーテル溶液; RF: 0.5 及び $KMnO_4$ アクティブ) でモニターした。完了後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (500 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 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 (30 g) として得た。この物質をシリカゲルクロマトグラフィー (pet.: EtOAc 80:20→70:30) に供して、エチル 2- (5-シクロプロピル-3- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) アセテートを位置異性体の混合物 (25 g) として得た。以下の条件を使用するHPLCによって、この物質をさらに精製した: カラム=クロモシルフェニル、25×150 mm、10 μm ; 移動相A: 10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液; 移動相B: アセトニトリル; 流速=25 mL/分; 温度=周囲; グラジエント (分/%B) = 0/10、2/10、10/30、15/30、15.2/100、18/100、18.2/100。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 (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機物を無水 Na_2SO_4 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の油状物 (2.1 g、24%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 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%.

20

30

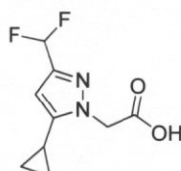
【0220】

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

40

【0221】

【化65】



50

【0222】

27℃で、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（2.1 g、8.60 mmol）の THF：メタノール（5 mL：2 mL）攪拌溶液に、水（2 mL）に、LiOH（1.647 g、68.8 mmol）の溶液を添加した。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；R_f：0.1、UV インアクティブ及び KMnO₄ アクティブ）でモニターした。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（50 mL）で希釈し、次いで、酢酸エチル（3×50 mL）で洗浄した。水層を 0℃に冷却し、次いで、HCl（2 N）水溶液の添加により、pH 2 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（1.3 g、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%。

10

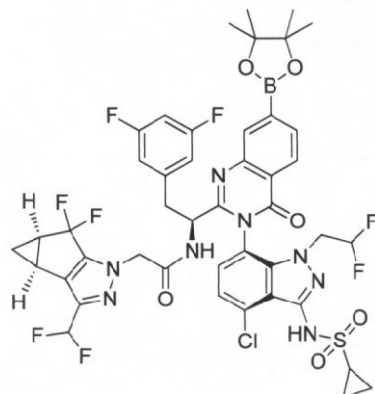
【0223】

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

20

【0224】

【化66】



30

【0225】

攪拌子を備えた乾いた 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（300 mg、0.312 mmol）、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）（119 mg、0.469 mmol）、酢酸カリウム（92 mg、0.937 mmol）及び PdCl₂（dppf）（22.86 mg、0.031 mmol）を加えた。フラスコをセプタムで密閉し、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

40

50

ン (6.3 mL) を加えた。フラスコを再び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 °C で 16 時間 (一晚) 攪拌した。周囲温度に冷却すると、反応物を真空中で濃縮し、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、10 CV 超) 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 (220 mg、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, 1H, 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, 1H), 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).

10

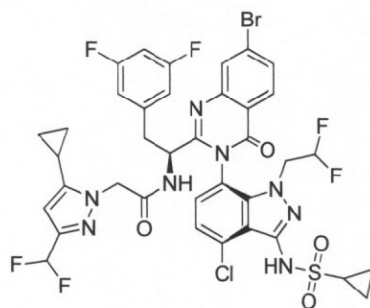
20

【0226】

(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

【0227】

【化67】



30

【0228】

27 °C で、(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 (600 mg、0.826 mmol)、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 (179 mg、0.826 mmol) 及び HOBt (50.6 mg、0.330 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、N-メチルモルホリン (0.363 mL、3.30 mmol) 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 (285 mg、1.487 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を窒素ガスで 10 分間脱気し、次いで、27 °C で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC (SiO₂、50% EtOAc / Pet.、R_f = 0.3) でモニターした。反応混合物を氷冷水 (70 mL) で希釈し、次いで、27 °C で 30 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過により分離し、次いで、真空下で乾燥させ

40

50

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の固体(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%。

10

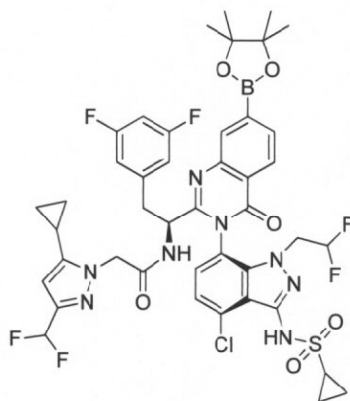
【0229】

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

20

【0230】

【化68】



30

【0231】

(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)アセトアミドから出発する以外は、N-(1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(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)アセトアミドを調製するために使用される手段のように、表題化合物(S)-N-(1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(4,4

40

50

， 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-(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)アセトアミドを調製した。

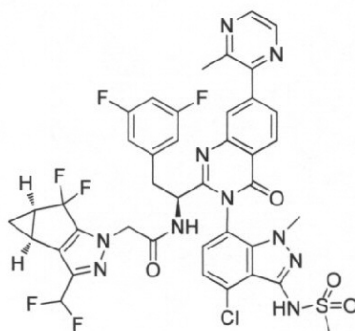
【0232】

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

10

【0233】

【化69】



20

【0234】

カップリングパートナーとして2-クロロ-3-メチルピラジンを使用して、一般手順Bに従って表題化合物を調製した。実験により、表題化合物N-((S)-1-(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。サンプルを、LCMS 方法Aを使用して分析した：保持時間=1.3分；観測されたイオン=897.1 (M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄， 500 MHz) δ 8.65 (s， 1H)， 8.62 (d， 1H， J=2.5 Hz)， 8.44 (dd， 1H， J=0.6， 8.2 Hz)， 8.12 (dd， 1H， J=0.6， 1.6 Hz)， 7.91 (dd， 1H， J=1.6， 8.2 Hz)， 7.33 (d， 1H， J=7.9 Hz)， 7.24 (d， 1H， J=7.9 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)， 4.5-4.6 (m， 2H)， 3.66 (s， 3H)， 3.5-3.5 (m， 1H)， 3.2-3.3 (m， 3H)， 3.12 (dd， 1H， J=9.3， 14.0 Hz)， 2.72 (s， 3H)， 2.4-2.5 (m， 2H)， 1.3-1.4 (m， 1H)， 1.0-1.0 (m， 1H)

30

40

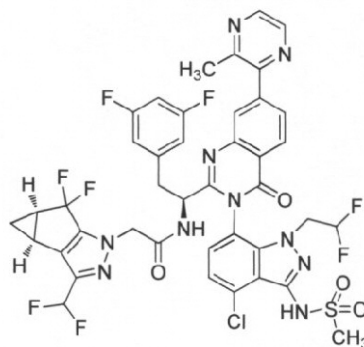
【0235】

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

【0236】

50

【化 7 0】



10

【0237】

カップリングパートナーとして2-クロロ-3-メチルピラジンを使用して、一般手順Dに従って表題化合物を調製した。実験により、表題化合物 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)-7-(3-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。サンプルを、LCMS 方法Aを使用して分析した：保持時間=1.32分；観測されたイオン=947.2(M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J=2.5 Hz), 8.43 (d, 1H, J=7.7 Hz), 8.12 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.91 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.40 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.31 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 5.9-6.2 (m, 1H), 4.77 (dd, 1H, J=4.8, 9.2 Hz), 4.62 (q, 2H, J=16.4 Hz), 4.40 (br dd, 1H, J=4.2, 15.2 Hz), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.3-3.3 (m, 3H), 3.09 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.73 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

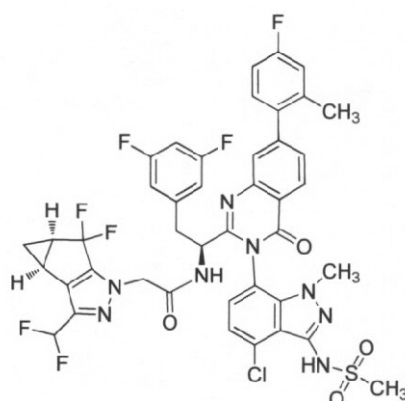
【0238】

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-フルオロ-2-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

30

【0239】

【化 7 1】



40

50

【0240】

カップリングパートナーとして（４－フルオロ－２－メチルフェニル）ボロン酸を使用して、一般手順Ｔに従って表題化合物を調製した。実験により、表題化合物 $N-((S)-1-(-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド$ を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.87 - 9.78 (m, 1H), 9.16 - 9.12 (m, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.05 - 6.90 (m, 2H), 6.69 - 6.63 (m, 2H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 3H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.37 - 1.32 (m, 1H), 0.87 - 0.82 (m, 1H).

10

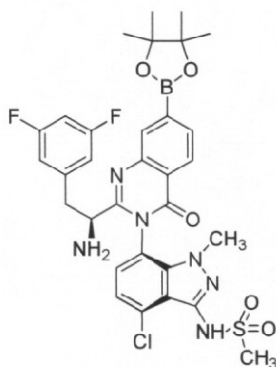
【0241】

(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-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-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

20

【0242】

【化72】



30

【0243】

反応容器に、(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-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド (500 mg、0.784 mmol)、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) (299 mg、1.18 mmol)、酢酸カリウム (231 mg、2.35 mmol) 及び $PdCl_2(dppf)$ (57 mg、0.078 mmol) を装入した。容器を密閉し、次いで、Ar 雰囲気下に置いた（真空排気、次いで、アルゴンを再充填、3 回繰り返した）。フラスコに、ジオキサン (16 mL) を加え、得られた混合物を脱気した（短時間の真空排気、次いで、アルゴンを再充填、3 回繰り返した）。混合物を 60 °C で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、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、10 CV 超の 0-100 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分をプールし、真空で濃縮して、(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-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン-3(4H)-イル)-4-

40

50

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(365 mg、0.533 mmol、68.0%収率)を得た。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.2-8.3 (m, 2H), 7.95 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.30 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.96 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.60 (d, 2H, J=7.4 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.94 (d, 2H, J=7.5 Hz), 1.3-1.3 (m, 12H). サンプルを、以下のLCMSの方法を使用して分析した：カラム=Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm粒子；溶媒A=0.1% TFAを含む、95：5 水：MeCN；溶媒B=0.1% TFAを含む、5：95 水：MeCN；流速=0.80 mL/分；開始%B=0、最終%B=100、グラジエント時間=1.50分、次いで、100%Bで1.0分保持；検出=220 nm及び254 nm。LCMS保持時間=1.018分；観測されたイオン=603.10 (M+H)。ボロン酸もまたLCMSトレース(LCMS trace)で検出されたが、これは、LCMS分析中の分解/加水分解に起因することに注意されたい。

10

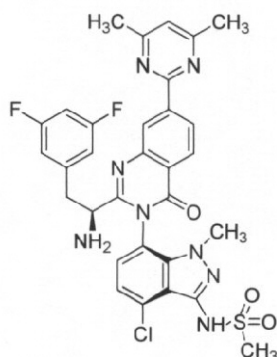
【0244】

(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-(4,6-ジメチルピリミジン-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

【0245】

【化73】

20



30

【0246】

攪拌子を備えた反応容器に、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(54 mg、0.13 mmol)、Pd(OAc)₂(15 mg、0.066 mmol)、三塩基性リン酸カリウム(418 mg、1.97 mmol)、(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-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-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(450 mg、0.657 mmol)及び2-クロロ-4,6-ジメチルピリミジン(281 mg、1.97 mmol)を加えた。容器をセプタムキャップで密閉し、次いで、Ar雰囲気下に置いた(真空排気、次いで、アルゴンを再充填、3回繰り返した)。容器にTHF(5.2 mL)と水(1.3 mL)を加え、混合物を脱気しました(短時間の真空排気に続いてアルゴンを再充填し、3回繰り返しました)。混合物を60℃で12時間攪拌した。反応混合物を真空引きにより濃縮し、残留物をセライトに吸着させ、次いで、10 CV超の0-100%メタノールのDCM溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供して、(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-(4,6-ジメチルピリミジン-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(403 mg、0.454 mmol、69%収率)を得た。いくつかの不純物が生成物と共溶出

40

50

した。この物質を、追加の精製なしで下流の化学反応に使用した。LCMSの方法は以下のとおりである：カラム=Acquity UPLC BEH C18、 2.1×100 mm、 $1.7 \mu\text{m}$ 粒子；溶媒A=0.1% TFAの95：5 水：MeCN溶液；溶媒B=0.1% TFAの5：95 水：MeCN溶液；流速=0.8 mL／分；開始%B=0、最終%B=100；グラジエント時間=3.5分、次いで、100%Bで1分保持；検出=220及び254 nm；LCMS保持時間=2.365分；観測されたイオン=665.10 (M+H)。

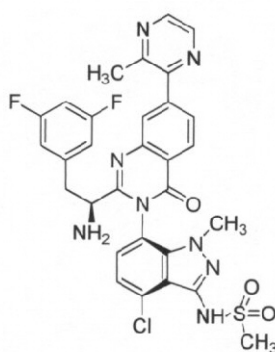
【0247】

(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-(3-メチルピラジン-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

10

【0248】

【化74】



20

【0249】

攪拌子を備えた5 mLマイクロ波バイアルに、キサントホスPdCl₂ (39 mg、0.051 mmol)、リン酸三カリウム (325 mg、1.53 mmol)、(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-(3-メチルピラジン-2-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)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 (350 mg、0.511 mmol) 及び2-クロロ-3-メチルピラジン (197 mg、1.53 mmol) を装入した。バイアルをセタムキャップで密閉し、Ar雰囲気下に置いた（真空排気、次いで、アルゴンを再充填、3回繰り返した）。バイアルに、THF (4 mL) 及び水 (1 mL) を加えた。混合物を脱気した（短時間の真空排気、次いで、アルゴンを再充填、3回繰り返した）。混合物を45℃で5時間攪拌した。混合物を真空で濃縮した。10℃V超の0-100%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配、次いで、100%メタノールを使用するシリカクロマトグラフィーによって、得られた残留物を精製した。所望の生成物が、カラムの100%メタノール溶出の間に溶出して、(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-(3-メチルピラジン-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 (200 mg、0.307 mmol、60.1%収率) を得た。サンプルを、以下のLCMSの方法を使用して分析した：カラム=Acquity UPLC BEH C18、 2.1×50 mm、 $1.7 \mu\text{m}$ 粒子；溶媒A=0.1% TFAを含む、95：5 水：MeCN；溶媒B=0.1% TFAを含む、5：95 水：MeCN；流速=0.80 mL／分；開始%B=0、最終%B=100、グラジエント時間=1.50分、次いで、100%Bで1.0分保持；検出=220 nm及び254 nm。LCMS保持時間=1.076分；観測されたイオン=651.10 (M+H)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm) = 8.66 - 8.60 (m, 2H), 8.45 - 8.38 (m, 1

30

40

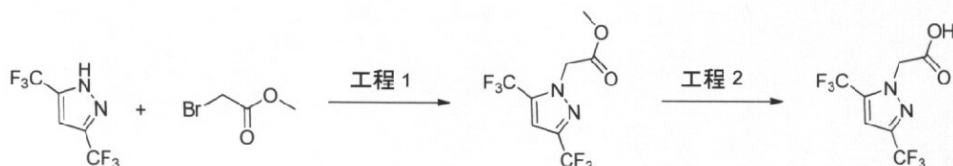
50

H), 8.14 -

8.09 (m, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 2H), 6.98 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 6.63 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 3H), 3.31 - 3.29 (m, 3H), 2.75 - 2.70 (m, 3H), 1.92 - 1.86 (m, 3H).
【0250】

2- (3, 5-ビス(トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸の調製
【0251】

【化75】



10

【0252】

工程1:

3, 5-ビス(トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール (1 g、4.90 mmol) 及びメチル 2-ブromoアセテート (0.464 mL、4.90 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (20 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.745 g、5.39 mmol) を加え、混合物を 60 °C に加熱し、3 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を周囲温度に冷却し、EtOAc (75 mL) 及び水 (125 mL) で希釈した。混合物を混合し、次いで、相を分離した。有機相を水、次いで、ブライン (50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム、0-100% EtOAc のヘキサン溶液) で精製して、生成物 2- (3, 5-ビス(トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) アセテート (1.14 g、4.13 mmol、84% 収率) を透明な液体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.96 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

20

【0253】

工程2:

メチル 2- (3, 5-ビス(トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) アセテート (1.14 g、4.13 mmol) のメタノール (15 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (2.477 mL、12.39 mmol) を加え、混合物を周囲温度で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗残留物を HCl (12.80 mL、12.80 mmol) 水溶液及び水 (25 mL) で希釈した。混合物を EtOAc (50 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物 2- (3, 5-ビス(トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸 (970 mg、3.70 mmol、90% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 5.21 (s, 2H), 7.25 (s, 1H).

40

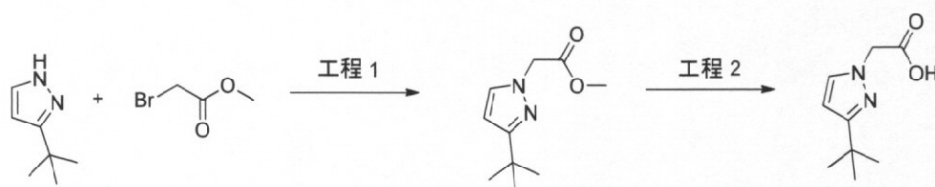
【0254】

2- (3- (tert-ブチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸の調製

【0255】

50

【化 7 6】



【0256】

10

工程 1:

3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール (1 g、8.05 mmol) 及びメチル 2-ブロモアセテート (0.838 mL、8.86 mmol) の DMF (40 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.335 g、9.66 mmol) を加え、混合物を周囲温度で 72 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、次いで、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、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 (40 g カラム、0-100% EtOAc のヘキサン溶液) により精製して、3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール (1.5 g、定量的収率) で汚染されたメチル 2-(3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-1-イル) アセテートを透明な油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31 - 1.34 (m, 9 H), 3.78 (s, 3 H), 4.90 (s, 2 H), 6.19 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=2.38 Hz, 1 H). この物質を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

20

【0257】

工程 2:

メチル 2-(3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-1-イル) アセテート (1.5 g、7.64 mmol) を含むメタノール (20.00 mL) 及びテトラヒドロフラン (THF) (20 mL) の溶液に、水酸化ナトリウム (4.59 mL、22.93 mmol) を加え、混合物を RT で 18 時間攪拌した。混合物を HCl (22.93 mL、22.93 mmol) 水溶液及び水 (25 mL) で希釈した。混合物を EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール (1.39 g、定量的収率) で汚染された 2-(3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 6.12 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 1.24 (s, 9 H).

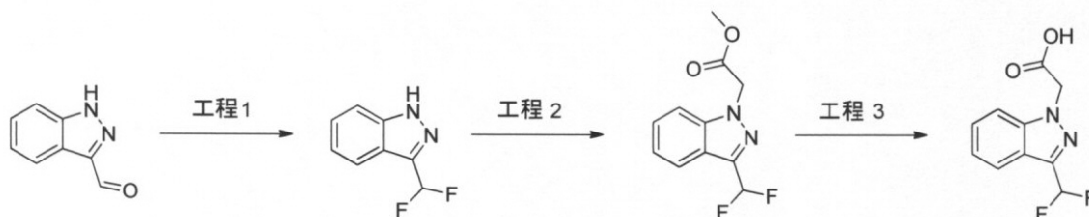
30

【0258】

2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル) 酢酸の調製

【0259】

【化 7 7】



40

【0260】

工程 1:

0℃で、1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (2 g、13.68 mmol) の乾

50

燥ジクロロメタン (DCM) (50 mL) 溶液に、DAST (3.80 mL、28.7 mmol) を2分かけて滴下した。次いで、溶液を5時間攪拌しながら周囲温度まで加温した。反応物を0℃に冷却し、次いで、溶液にリン酸三カリウム水溶液 (0.75 M、50 mL) を加えた。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。次いで、これをシリカゲルクロマトグラフィー (80 g カラム、0-100% EtOAc のヘキサン溶液) により精製して、3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール (275 mg、1.635 mmol、11.95% 収率) をピンク色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.40 (br s, 1 H), 7.99 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.53 - 7.57 (m, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H), 7.30 (ddd, J=8.05, 6.85, 0.89 Hz, 1 H), 6.92 - 7.18 (m, 1 H).

10

【0261】

工程2:

3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール (275 mg、1.635 mmol) 及びメチル2-プロモアセテート (0.186 mL、1.963 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (271 mg、1.963 mmol) を加え、混合物を周囲温度で18時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム、0-100% EtOAc のヘキサン溶液) で精製して、メチル2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル) アセテート (216 mg、0.899 mmol、55.0% 収率) を透明な油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (br d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 1 H), 7.39 (br d, J=8.64 Hz, 1 H), 7.31 (br t, J=7.60 Hz, 1 H), 6.85 - 7.13 (m, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H).

20

【0262】

工程3:

メチル2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル) アセテート (216 mg、0.899 mmol) のメタノール (3.00 mL) 及びテトラヒドロフラン (THF) (3 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (0.360 mL、1.798 mmol) を加え、得られた混合物を周囲温度で1時間攪拌した。混合物をHCl水溶液 (1.798 mL、1.798 mmol) 及び水 (25 mL) で希釈し、次いで、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル) 酢酸 (202 mg、0.893 mmol、99% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.93 - 8.00 (m, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.39 (dt, J=8.64, 0.89 Hz, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 1 H), 6.87 - 7.11 (m, 1 H), 5.24 (s, 2 H). サンプルをLCMS 方法Fで分析した: 保持時間=2.15分; 観測されたイオン=268.1 (M+MeCN)。

30

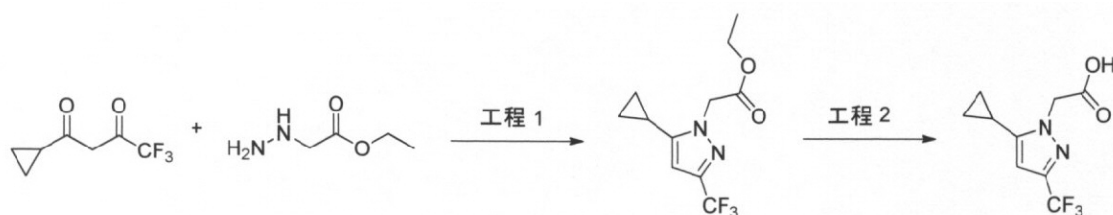
【0263】

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

40

【0264】

【化78】



50

【0265】

工程 1:

1-シクロプロピル-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオン (2 g、11.10 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液に、周囲温度でエチルアミノグリシン酸塩酸塩 (1.888 g、12.21 mmol) を加えた。次いで、丸底フラスコに還流冷却器を取り付け、反応混合物を 80 °C に 18 時間加熱した。18 時間後、混合物を室温に冷却し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc に溶解させ、水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、生成物 2- (5-シクロプロピル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) アセテート (2.91 g、11.10 mmol、100% 収率) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 6.29 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.27 (q, J=7.15 Hz, 2 H), 1.84 (tt, J=8.34, 5.07 Hz, 1 H), 1.31 (t, J=7.15 Hz, 3 H), 1.00 - 1.07 (m, 2 H), 0.72 - 0.77 (m, 2 H). サンプルを LCMS 方法 F で分析した: 保持時間 = 2.76 分; 観測されたイオン = 263.1 (M+MeCN)。

10

【0266】

工程 2:

エチル 2- (5-シクロプロピル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) アセテート (2.91 g、11.10 mmol) を含む、メタノール (20.00 mL) 及びテトラヒドロフラン (THF) (20 mL) の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (4.44 mL、22.19 mmol) を加え、混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を HCl 水溶液 (22.19 mL、22.19 mmol) 及び水 (25 mL) で希釈した。混合物を EtOAc (50 mL) で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空引きにより濃縮して、生成物 2- (5-シクロプロピル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸 (2.1 g、8.97 mmol、81% 収率) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.28 (s, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 1.80 - 1.88 (m, 1 H), 1.01 - 1.06 (m, 2 H), 0.72 - 0.77 (m, 2 H). サンプルを LCMS 方法 F で分析した: 保持時間 = 2.21 分; 観測されたイオン = 276.1 (M+MeCN)。

20

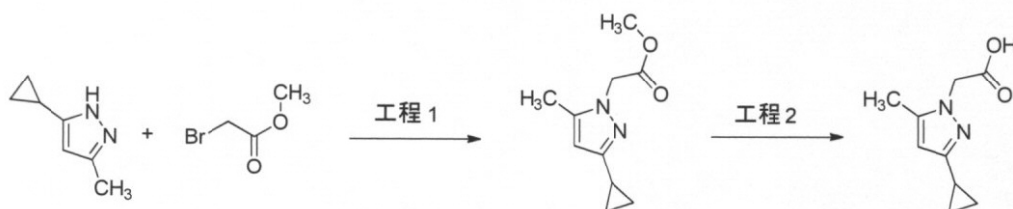
30

【0267】

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

【0268】

【化79】



40

【0269】

工程 1:

5-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール (0.5 g、4.09 mmol) 及びメチル 2-ブロモアセテート (0.426 mL、4.50 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.679 g、4.91 mmol) を加え、混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。混合物に 2-ブロモ酢酸メチル (0.110 mL) を加え、次いで、混合物を 5 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得

50

、これをシリカゲルクロマトグラフィー（40 g カラム、0-100% EtOAc のヘキサン溶液）で精製して、生成物メチル 2-（5-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）アセテートを透明な油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.72 (s, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.20 (d, J=0.89 Hz, 3 H), 1.90 (tt, J=8.49, 5.07 Hz, 1 H), 0.87 - 0.92 (m, 2 H), 0.67 - 0.71 (m, 2 H). サンプルを LCMS 方法 F で分析した：保持時間 = 1.88 分；観測されたイオン = 236.1 (M+MeCN)。

【0270】

工程 2：

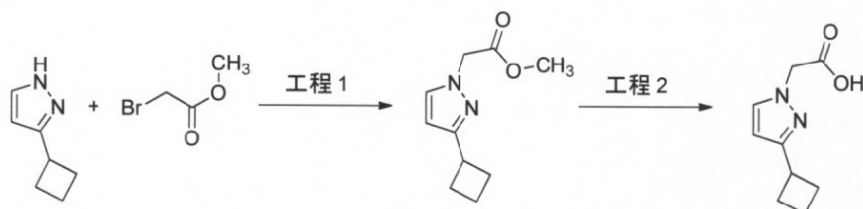
メチル 2-（3-シクロプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）アセテート（391 mg、2.013 mmol）のメタノール（4 mL）溶液に、水酸化ナトリウム（1.208 mL、6.04 mmol）を加え、混合物を周囲温度で 4 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗残留物を HCl（6.24 mL、6.24 mmol）水溶液及び水（25 mL）で希釈した。混合物を EtOAc（50 mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物 2-（3-シクロプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）酢酸（287 mg、1.593 mmol、79% 収率）を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 5.74 (s, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.81 (tt, J=8.49, 5.07 Hz, 1 H), 0.84 - 0.89 (m, 2 H), 0.61 - 0.66 (m, 2 H). サンプルを LCMS 方法 F で分析した：保持時間 = 1.52 分；観測されたイオン = 222.1 (M+MeCN)。

【0271】

2-（3-シクロブチル-1H-ピラゾール-1-イル）酢酸の調製

【0272】

【化 80】



【0273】

工程 1：

3-シクロブチル-1H-ピラゾール（0.5 g、4.90 mmol）及びメチル 2-ブロモアセテート（0.426 mL、4.50 mmol）の DMF（10 mL）溶液に、炭酸カリウム（0.679 g、4.91 mmol）を加え、混合物を周囲温度で 18 時間撹拌した。混合物にメチル 2-ブロモアセテート（0.213 mL）を加え、次いで、混合物を 18 時間撹拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（40 g Redi Sep Gold カラム、0-100% EtOAc のヘキサン溶液）で精製して、生成物メチル 2-（3-シクロブチル-1H-ピラゾール-1-イル）アセテート（477 mg、2.456 mmol、60.0% 収率）を透明な油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 6.23 (d, J=2.09 Hz, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.58 (quin, J=8.72 Hz, 1 H), 2.31 - 2.39 (m, 2 H), 2.17 - 2.27 (m, 2 H), 1.99 - 2.06 (m, 1 H), 1.86 - 1.94 (m, 1 H). サンプルを LCMS 方法 F で分析した：保持時間 = 2.08 分；観測されたイオン = 236.2 (M+MeCN)。

【0274】

工程 2 :

メチル 2- (3-シクロブチル-1H-ピラゾール-1-イル) アセテート (477 mg、2.456 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (1.473 mL、7.37 mmol) を加え、混合物を 4 時間の周囲温度で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、得られた粗残留物を HCl 水溶液 (7.61 mL、7.61 mmol) 及び水 (25 mL) で希釈した。混合物を EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物 2- (3-シクロブチル-1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸 (364 mg、2.020 mmol、82% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 6.23 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 3.59 (quin, J=8.64 Hz, 1 H), 2.30 - 2.41 (m, 2 H), 2.20 (quind, J=9.20, 9.20, 9.20, 9.20, 2.53 Hz, 2 H), 1.98 - 2.10 (m, 1 H), 1.84 - 1.96 (m, 1 H). サンプルを LCMS 方法 F で分析した: 保持時間 = 1.77 分; 観測されたイオン = 222.1 (M+MeCN)。

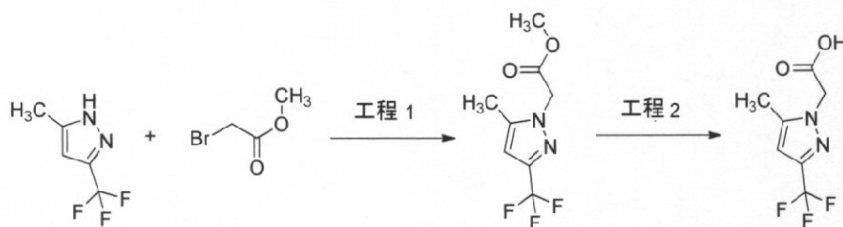
10

【0275】

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

【0276】

【化81】



20

【0277】

工程 1 :

周囲温度で、5-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール (0.500 g、3.33 mmol) 及びメチル 2-ブロモアセテート (0.347 mL、3.66 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.506 g、3.66 mmol) を加え、混合物を 18 時間攪拌した。混合物を EtOAc (75 mL) 及び水 (125 mL) で希釈した。混合物を混合し、層を分離した。有機層を水、次いで、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム、0-100% EtOAc のヘキサン溶液) で精製して、生成物メチル 2- (5-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) アセテート (677 mg、3.05 mmol、91% 収率) を透明な油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.36 (s, 1 H), 4.92 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H). サンプルを LCMS 方法 F で分析した: 保持時間 = 2.28 分; 観測されたイオン = 223.1 (M+H)。

30

40

【0278】

工程 2 :

メチル 2- (5-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) アセテート (677 mg、3.05 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (1.828 mL、9.14 mmol) を加え、混合物を周囲温度で 4 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗残留物を HCl 水溶液 (9.45 mL、9.45 mmol) 及び水 (25 mL) で希釈した。混合物を EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮し

50

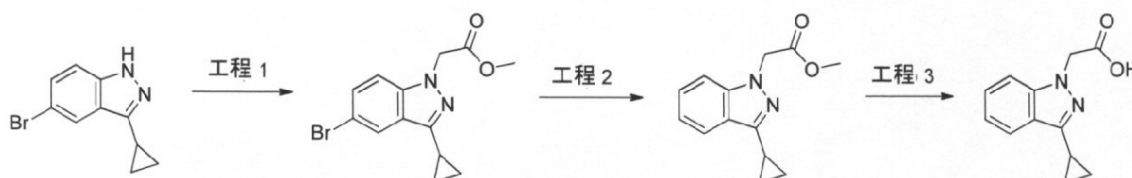
て、生成物 2- (5-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸 (617 mg、2.96 mmol、97% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.40 (s, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 2.30 (s, 3 H). サンプルを LCMS 方法 F で分析した: 保持時間 = 1.92 分; 観測されたイオン = 250.1 (M+MeCN)。

【0279】

2- (3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル) 酢酸の調製

【0280】

【化82】



10

【0281】

工程 1:

5-ブロモ-3-シクロプロピル-1H-インダゾール (1 g、4.22 mmol) 及びメチル 2-ブロモアセテート (0.439 mL、4.64 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (15 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.641 g、4.64 mmol) を室温で加え、混合物を 18 時間撹拌した。混合物を水 (125 mL) で希釈し、次いで、EtOAc (75 mL) で抽出した。有機相を水、次いで、ブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空引きにより濃縮して、粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム、0-100% EtOAc のヘキサン溶液) で精製して、メチル 2- (5-ブロモ-3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル) アセテート (1.11 g、3.59 mmol、85% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.02 - 1.05 (m, 4 H), 2.11 - 2.19 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 5.03 (s, 2 H), 7.13 (d, J=8.94 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J=8.94, 1.79 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=1.79 Hz, 1 H).

20

30

【0282】

工程 2:

メチル 2- (5-ブロモ-3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル) アセテート (1.02 g、3.30 mmol) を含む、酢酸エチル (30 mL) 及びメタノール (3.00 mL) の脱気した (窒素バブリング 5 分間) 溶液に、Pd-C (0.176 g、0.165 mmol) を加えた。フラスコを密閉し、次いで、N₂ で 1 分間パージした。H₂ のバルーンを、針を通じてフラスコに接続し、フラスコを H₂ で 30 秒間パージした。次いで、フラスコをバルーン圧 H₂ 雰囲気下に維持しながら、混合物を室温で 18 時間撹拌した。混合物に N₂ を 5 分間スパージした。次いで、セライトパッドを通じて混合物を濾過し、濾液を真空引きにより濃縮して、メチル 2- (3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル) アセテート (661 mg、2.87 mmol、87% 収率) を薄黄色の油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.03 - 1.08 (m, 2 H), 1.08 - 1.12 (m, 2 H), 2.21 - 2.28 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 5.09 (s, 2 H), 7.16 (ddd, J=8.12, 7.08, 0.89 Hz, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 7.77 (dt, J=8.05, 1.04 Hz, 1 H).

40

【0283】

工程 3:

2- (3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル) アセテートメチル (661 mg、2.87 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (7 mL) 及びメタノール (7.00 mL) 溶液に、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.722 mL、8.61 m

50

mol)を加え、混合物をRTで2時間攪拌した。混合物をHCl水溶液(1M、10.05mL、10.05mmol)で希釈し、次いで、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空引きにより濃縮して、2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)酢酸(608mg、2.81mmol、98%収率)を白色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.79 (dt, J=8.20, 0.97 Hz, 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 2 H), 7.16 (ddd, J=8.05, 6.26, 1.49 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 2.23 - 2.32 (m, 1 H), 1.03 - 1.08 (m, 4 H) [0284]

2-(1-イソプロピル-1H-インドール-3-イル)酢酸は、文献の手順(CN107151223、2017)に従って調製した。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、2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸、2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタン酸及び2-(1H-インドール-1-イル)酢酸は、エナミンから購入した。

10

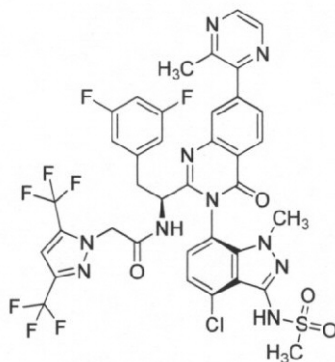
[0285]

実施例1：(S)-2-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(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)アセトアミドの調製

20

[0286]

[化83]



30

[0287]

カップリングパートナーとして2-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸を使用して、一般手順Cに従って表題化合物を調製した。実験により、表題化合物(S)-2-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(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)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Eを使用して分析した：保持時間=1.72分；観測されたイオン=895(M+H)。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.64 - 8.66 (m, 1 H), 8.62 (d, J=2.68 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=1.19 Hz, 1 H), 7.90 - 7.93 (m, 1 H), 7.32 - 7.36 (m, 1 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.80 (tt, J=9.20, 2.27 Hz, 1 H), 6.59 - 6.63 (m, 2 H), 4.83 - 4.86 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.51 (dd, J=14.16, 4.62 Hz, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.12 (dd, J=14.01, 9.54 Hz, 1 H), 2.72 (s, 3 H)。

40

[0288]

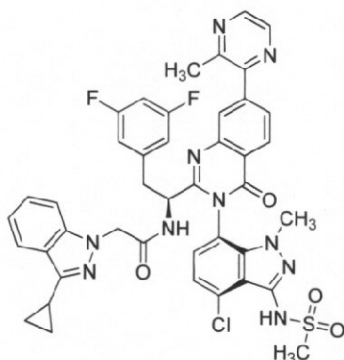
実施例2：(S)-N-(1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチ

50

ルスルホンアミド) - 1H-インダゾール-7-イル) - 7 - (3-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 - (3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0289】

【化84】



10

【0290】

カップリングパートナーとして2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)酢酸を使用して、以下のように変更して、一般手順Cに従って表題化合物を調製した：HATUカップリングを18時間ではなく5時間撹拌した。実験により、表題化合物(S)-N-(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-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Eを使用して分析した：保持時間=1.36分；観測されたイオン=849.4 (M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.64 - 8.69 (m, 1 H), 8.59 - 8.65 (m, 1 H), 8.42 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=1.19 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=8.35, 1.79 Hz, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 7.27 - 7.30 (m, 2 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.08 (ddd, J=7.97, 6.93, 0.89 Hz, 1 H), 6.76 (tt, J=9.24, 2.38 Hz, 1 H), 6.54 - 6.64 (m, 2 H), 4.92 - 4.97 (m, 1 H), 4.56 - 4.68 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.42 - 3.48 (m, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.07 (dd, J=14.01, 9.24 Hz, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 2.20 - 2.28 (m, 1 H), 0.96 - 1.06 (m, 4 H)

20

30

【0291】

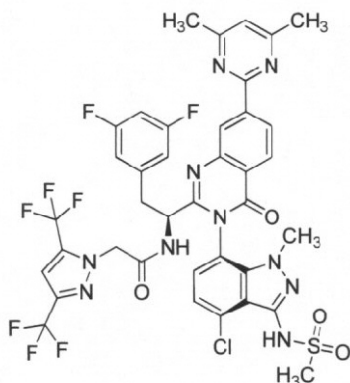
実施例3：(S)-2-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミドの調製

40

【0292】

50

【化 8 5】



10

【0293】

カップリングパートナーとして2-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸を使用して、以下のように変更して、一般手順Cに従って表題化合物を調製した：使用したアミンは、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(4,6-ジメチルピリミジン-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であった。実験により、表題化合物(S)-2-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(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-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)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Bを使用して分析した：保持時間=1.52分；観測されたイオン=909.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.94 (d, J=1.19 Hz, 1 H), 8.68 (dd, J=8.49, 1.64 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.32 (br d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.24 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.80 (tt, J=9.16, 2.16 Hz, 1 H), 6.57 - 6.66 (m, 2 H), 4.90 (br d, J=12.52 Hz, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.52 (dd, J=14.01, 4.77 Hz, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.13 (dd, J=14.16, 9.39 Hz, 1 H), 2.63 (s, 6 H)

20

30

【0294】

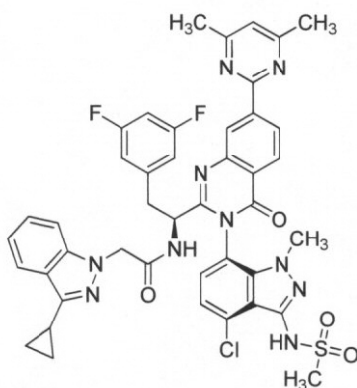
実施例4：(S)-N-(1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0295】

40

50

【化 8 6】



10

【0296】

カップリングパートナーとして2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)酢酸を使用して、以下のように変更して、一般手順Cに従って表題化合物を調製した：使用したアミンは、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(4,6-ジメチルピリミジン-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であった。実験により、表題化合物(S)-N-(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-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-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Bを使用して分析した：保持時間=1.55分；観測されたイオン=863.6(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.90 (d, J=1.19 Hz, 1 H), 8.68 (dd, J=8.34, 1.79 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=8.35 Hz, 1 H), 7.71 - 7.80 (m, 1 H), 7.23 - 7.35 (m, 4 H), 7.09 (ddd, J=8.05, 6.85, 0.89 Hz, 1 H), 6.76 (tt, J=9.16, 2.31 Hz, 1 H), 6.58 (dd, J=8.20, 2.24 Hz, 2 H), 4.89 - 4.92 (m, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.56 - 4.63 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.44 (dd, J=14.45, 5.51 Hz, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.06 (dd, J=14.01, 9.24 Hz, 1 H), 2.65 (s, 6 H), 2.24 - 2.32 (m, 1 H), 0.99 - 1.08 (m, 4 H)

20

30

【0297】

実施例5：(S)-2-(3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(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)アセトアミドの調製

【0298】

40

50

Cc1ccncc1-c2ccc3c(c2)c(=O)n(c3Cc4cc(F)c(F)cc4)C(=O)NCC(=O)c5cc6c(cc5)nn(C6)c7cc(Cl)ccc7N(S(=O)(=O)C)N8C=CC=C(C(C)(C)C)N8

【 0 2 9 9 】

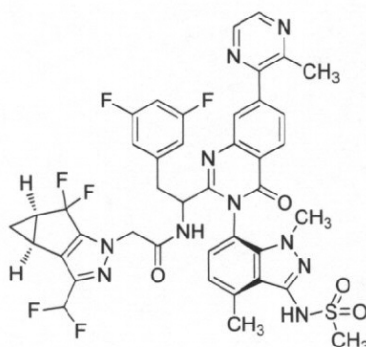
30

【 0 3 0 0 】

【 0 3 0 1 】

【化 8 8】

40



50

【0302】

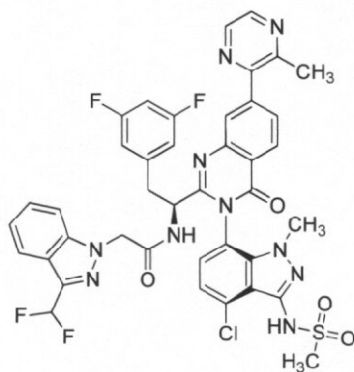
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メチルピラジン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3,5-ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(25mg、0.028mmol)、RuPhos Pd G3(2.3mg、2.8μmol)、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナン(35.0mg、0.279mmol)及び三塩基性リン酸カリウム(17.7mg、0.084mmol)を、5mL MWバイアルで、室温で混合した。バイアルを脱気し(短時間の真空排気、次いで、アルゴンを再充填、3回繰り返した)、次いで、バイアルにジオキサン(0.5mL)及び水(0.1mL)を加えた。バイアルを再び脱気し(短時間の真空排気、次いで、アルゴンを再充填、3回繰り返した)、次いで、混合物を100℃で3時間攪拌した。反応混合物を真空引きにより濃縮し、残留物をHPLC精製に供して、表題化合物2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)-N-((S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(3-(1,4-ジメチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-(3P)-7-(3-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)エチル)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Eを使用して分析した: 保持時間=1.66分; 観測されたイオン=877.4(0)。¹H NMR(メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.6-8.7 (m, 2H), 8.43 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.11 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.90 (t, 1H, J=6.9 Hz), 7.1-7.3 (m, 2H), 6.5-6.8 (m, 4H), 4.8-4.9 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.65 (br d, 3H, J=6.0 Hz), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.00 (br s, 1H). 注: ¹⁹F-NMRによって、反応条件はアミン中心をラセミ化して、(記載のように)ジアステレオマーの約1:1の混合物を生成することを示した。

【0303】

実施例7: (S)-N-(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-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0304】

【化89】



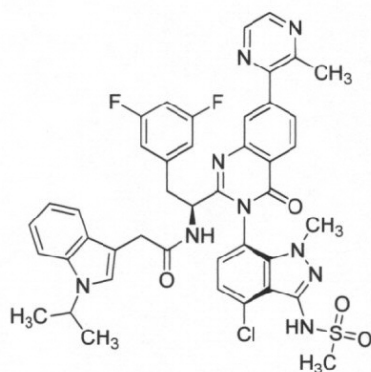
【0305】

カップリングパートナーとして 2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を使用して、一般手順 C に従って表題化合物を調製した。実験により、表題化合物 (S) - N - (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) - 7 - (3 - 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 - (3 - (ジフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法 B を使用して分析した：保持時間 = 1 . 3 2 分；観測されたイオン = 8 5 7 . 4 (M - H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.65 - 8.67 (m, 1 H), 8.63 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=1.79 Hz, 1 H), 7.89 - 7.93 (m, 1 H), 7.81 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, J=8.42, 6.93, 1.04 Hz, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 3 H), 7.22 (ddd, J=8.05, 6.85, 0.89 Hz, 1 H), 6.89 - 7.13 (m, 1 H), 6.73 - 6.78 (m, 1 H), 6.66 (dd, J=8.34, 2.09 Hz, 2 H), 5.01 (dd, J=9.69, 4.92 Hz, 1 H), 4.70 - 4.82 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.51 (dd, J=14.01, 4.77 Hz, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 3.15 (dd, J=14.01, 9.54 Hz, 1 H), 2.72 (s, 3 H) [0306]

実施例 8：(S) - N - (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) - 7 - (3 - 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 - (1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミドの調製

[0307]

[化90]



[0308]

カップリングパートナーとして 2 - (1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸を使用して、以下のように変更して、一般手順 C に従って表題化合物を調製した：使用したアミンは、(S) - N - (7 - (2 - (1 - アミノ - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 7 - (3 - メチルピラジン - 2 - イル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - 4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) メタンスルホンアミドであった。実験により、表題化合物 (S) - N - (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) - 7 - (3 - 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 - (1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法 B を使用して分析した：保持時間 = 1 . 3 8 分；観測されたイオン = 8 5 0 . 5 (M + H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.67 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 8.64 (d, J=2.68 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=1.49 Hz, 1 H), 7.88 - 7.91 (m, 1 H), 7.32 - 7.35 (m, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H), 7.1

4 (s, 1 H), 7.00 (ddd, J=8.20, 7.00, 1.19 Hz, 1 H), 6.80 (ddd, J=7.90, 7.00, 0.89 Hz, 1 H), 6.72 (tt, J=9.24, 2.38 Hz, 1 H), 6.58 - 6.63 (m, 2 H), 4.99 (dd, J=9.39, 4.92 Hz, 1 H), 4.64 (dt, J=13.41, 6.71 Hz, 1 H), 3.43 - 3.48 (m, 4 H), 3.35 (d, J=4.47 Hz, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.08 (dd, J=14.01, 9.54 Hz, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 1.45 (dd, J=7.60, 6.71 Hz, 6 H)

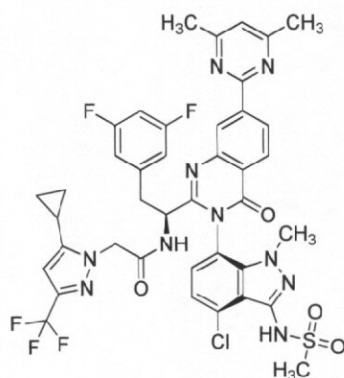
【0309】

実施例 9：(S)-N-(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-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-(5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

10

【0310】

【化91】



20

【0311】

カップリングパートナーとして2-(5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸を使用して、一般手順Cに従って表題化合物を調製した：使用したアミンは、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(4,6-ジメチルピリミジン-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であった。実験により、表題化合物((S)-N-(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-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-(5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Bを使用して分析した：保持時間=1.52分；観測されたイオン=881.4 (M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.90 (d, J=1.49 Hz, 1 H), 8.68 (dd, J=8.34, 1.79 Hz, 1 H), 8.54 - 8.63 (m, 1 H), 8.40 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 6.78 (tt, J=9.28, 2.20 Hz, 1 H), 6.60 - 6.68 (m, 2 H), 6.18 (s, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.59 - 4.63 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.51 - 3.56 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.14 (dd, J=14.31, 9.54 Hz, 1 H), 2.64 (s, 6 H), 1.51 (dd, J=13.49, 8.27, 5.07 Hz, 1 H), 0.92 - 0.98 (m, 1 H), 0.83 - 0.91 (m, 1 H), 0.60 (dd, J=4.92, 2.24 Hz, 2 H)

30

40

【0312】

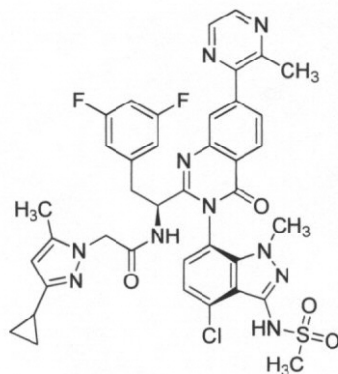
実施例 10：(S)-N-(1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メチルピラジン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

50

ル-1-イル) アセトアミドの調製

【0313】

【化92】



10

【0314】

カップリングパートナーとして2-(3-シクロプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸を使用して、一般手順Cに従って表題化合物を調製した。実験により、表題化合物(S)-N-(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-(3-シクロプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Bを使用して分析した：保持時間=1.27分；観測されたイオン=813.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.58 - 8.64 (m, 2 H), 8.42 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 8.06 - 8.13 (m, 1 H), 7.87 - 7.92 (m, 1 H), 7.24 - 7.35 (m, 2 H), 6.76 (ddt, J=11.44, 7.04, 2.24, 2.24 Hz, 1 H), 6.55 - 6.61 (m, 2 H), 5.63 - 5.68 (m, 1 H), 4.89 - 4.93 (m, 1 H), 4.54 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 4.36 - 4.40 (m, 1 H), 4.28 - 4.33 (m, 1 H), 3.62 - 3.68 (m, 3 H), 3.46 (dd, J=13.56, 4.92 Hz, 1 H), 3.23 - 3.27 (m, 3 H), 3.02 - 3.08 (m, 1 H), 2.67 - 2.72 (m, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 1.74 - 1.80 (m, 1 H), 1.36 - 1.42 (m, 1 H), 0.76 - 0.84 (m, 2 H), 0.57 - 0.61 (m, 1 H), 0.42 - 0.53 (m, 1 H)

20

30

【0315】

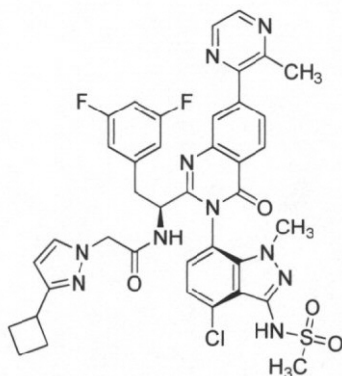
実施例11：(S)-N-(1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メチルピラジン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0316】

40

50

【化 9 3】



10

【0317】

カップリングパートナーとして2-(3-シクロブチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸を使用して、一般手順Cに従って表題化合物を調製した。実験により、表題化合物 (S)-N-(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-(3-シクロブチル-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Bを使用して分析した：保持時間=1.32分；観測されたイオン=813.5 (M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.63 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=2.68 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=1.49 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.20, 1.64 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.29 - 7.33 (m, 1 H), 7.23 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 6.74 (tt, J=9.20, 2.27 Hz, 1 H), 6.62 - 6.69 (m, 2 H), 6.13 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 4.97 (dd, J=8.64, 5.66 Hz, 1 H), 4.39 - 4.44 (m, 1 H), 4.28 - 4.33 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.43 - 3.53 (m, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 3.07 (dd, J=13.71, 8.64 Hz, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 2.19 - 2.27 (m, 2 H), 2.06 - 2.16 (m, 2 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 1.78 - 1.86 (m, 1 H)

20

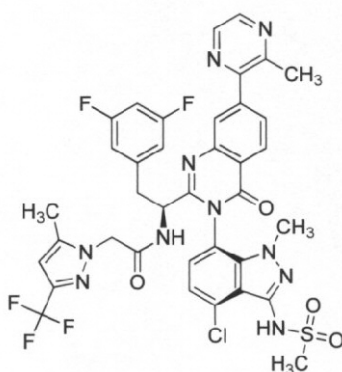
30

【0318】

実施例 12：(S)-N-(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-(5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0319】

【化 9 4】



40

50

【0320】

カップリングパートナーとして2-(5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸を使用して、一般手順Cに従って表題化合物を調製した。実験により、表題化合物(S)-N-(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-(5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Bを使用して分析した：保持時間=1.3分；観測されたイオン=839.6(M-H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.61 - 8.64 (m, 1 H), 8.60 (d, J = 2.38 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 8.64 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 1.79 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J = 8.20, 1.64 Hz, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 6.74 (tt, J = 9.13, 2.35 Hz, 1 H), 6.64 (dd, J = 8.20, 2.24 Hz, 2 H), 6.28 (s, 1 H), 4.98 (dd, J = 9.09, 5.22 Hz, 1 H), 4.49 - 4.54 (m, 1 H), 4.39 - 4.44 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.51 (dd, J = 13.86, 5.22 Hz, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.10 (dd, J = 13.86, 9.09 Hz, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H)

10

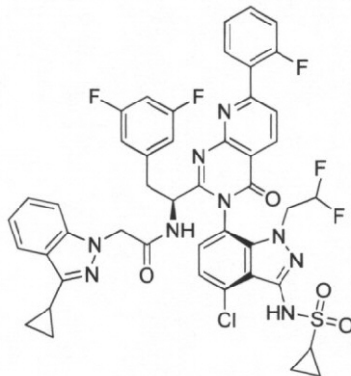
【0321】

実施例13：(S)-N-(1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパン
スルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル
)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d
1]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-
シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミドの調製

20

【0322】

【化95】



30

【0323】

(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-(2-フルオロフェニル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-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)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド(0.04 g、0.047 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)攪拌溶液に、2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)酢酸(10.17 mg、0.047 mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(0.018 g、0.047 mmol)及びDIPEA(8.22 μL、0.047 mmol)を加えた。混合物を2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物をDCM/TFA(1:1、2 mL)に取り、溶液にトリフルオロメタンスルホン酸(0.017 mL、0.188 mmol)を加えた。得られた紫色の溶液を1時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物をDCM(1.5 mL)に溶解させ、次いで、飽和N

40

50

a H C O₃ (1 mL) で洗浄し、有機層を減圧下で濃縮した。得られた残留物を D M F に溶解させ、溶液を濾過し、濾液を分取 H P L C 精製に供して、表題化合物 (S) - N - (1 - ((3 P) - 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) - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 7 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミドを得た。サンプルを、L C M S 方法 A を使用して分析した：保持時間 = 1.54 分；観測されたイオン = 928.4 (M + H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.73 - 8.81 (m, 1 H) 8.09 - 8.19 (m, 2 H) 7.70 - 7.76 (m, 1 H) 7.62 - 7.70 (m, 1 H) 7.36 - 7.50 (m, 4 H) 7.06 - 7.27 (m, 3 H) 6.75 - 6.83 (m, 1 H) 6.52 - 6.59 (m, 2 H) 5.84 - 6.12 (m, 1 H) 4.80 - 4.87 (m, 3 H) 4.21 - 4.37 (m, 1 H) 3.87 - 4.00 (m, 1 H) 3.39 - 3.45 (m, 1 H) 3.08 - 3.16 (m, 1 H) 2.83 - 2.91 (m, 1 H) 2.18 - 2.26 (m, 1 H) 0.89 - 1.13 (m, 8 H).

10

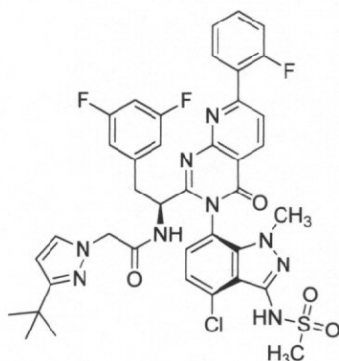
【0324】

実施例 14：(S) - 2 - (3 - (tert-ブチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (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) - 7 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 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

20

【0325】

【化 96】



30

【0326】

カップリングパートナーとして 2 - (3 - (tert-ブチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸を使用して、以下のように変更して、一般手順 A に従って表題化合物を調製した：反応時間は 2 時間であった。実験により、表題化合物 (S) - 2 - (3 - (tert-ブチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (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) - 7 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) アセトアミドを得た。サンプルを、L C M S 方法 A を使用して分析した：保持時間 = 1.52 分；観測されたイオン = 818.2 (M + H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.73 - 8.80 (m, 1 H) 8.08 - 8.16 (m, 2 H) 7.61 - 7.68 (m, 1 H) 7.26 - 7.49 (m, 5 H) 6.66 - 6.82 (m, 3 H) 6.11 - 6.16 (m, 1 H) 4.98 - 5.04 (m, 1 H) 4.40 - 4.52 (m, 2 H) 3.60 - 3.63 (m, 3 H) 3.52 - 3.58 (m, 1 H) 3.26 - 3.29 (m, 3 H) 3.13 - 3.20 (m, 1 H) 1.20 - 1.25 (m, 9 H).

40

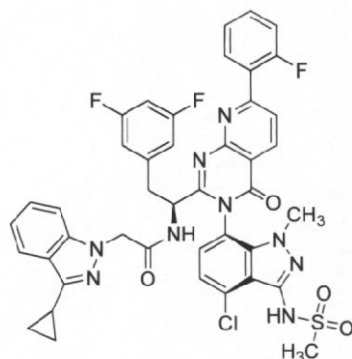
【0327】

50

実施例 15：(S)-N-(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-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0328】

【化97】



10

【0329】

カップリングパートナーとして2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)酢酸を使用して、以下のように変更して、一般手順Aに従って表題化合物を調製した：反応時間は1時間であった。実験により、表題化合物(S)-N-(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-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Aを使用して分析した：保持時間=1.51分；観測されたイオン=852.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.74 - 8.83 (m, 1 H) 8.09 - 8.17 (m, 2 H) 7.71 - 7.75 (m, 1 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 7.44 - 7.50 (m, 1 H) 7.31 - 7.41 (m, 3 H) 7.17 - 7.27 (m, 2 H) 7.06 - 7.11 (m, 1 H) 6.74 - 6.81 (m, 1 H) 6.60 - 6.66 (m, 2 H) 4.93 - 5.00 (m, 1 H) 4.67 - 4.74 (m, 2 H) 3.53 - 3.58 (m, 3 H) 3.47 - 3.52 (m, 1 H) 3.20 - 3.23 (m, 3 H) 3.13 - 3.17 (m, 1 H) 2.19 - 2.25 (m, 1 H) 0.97 - 1.02 (m, 4 H)

20

30

【0330】

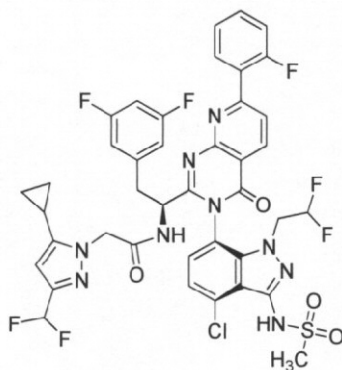
実施例 16：(S)-N-(1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

40

【0331】

50

【化 9 8】



10

【0332】

カップリングパートナーとして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)酢酸を使用して、以下のように変更して、一般手順Aに従って表題化合物を調製した：アミンカップリングパートナーは、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-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であった。実験により、表題化合物(S)-N-(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-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Aを使用して分析した：保持時間=1.41分；観測されたイオン=902.3(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.74 - 8.83 (m, 1 H) 8.08 - 8.17 (m, 2 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H) 7.33 - 7.50 (m, 4 H) 6.48 - 6.83 (m, 4 H) 5.89 - 6.19 (m, 2 H) 4.73 - 4.85 (m, 3 H) 4.36 - 4.51 (m, 1 H) 3.97 - 4.10 (m, 1 H) 3.43 - 3.51 (m, 1 H) 3.24 - 3.28 (m, 3 H) 3.10 - 3.20 (m, 1 H) 1.45 - 1.54 (m, 1 H) 0.73 - 0.90 (m, 2 H) 0.48 - 0.63 (m, 2 H)

20

30

【0333】

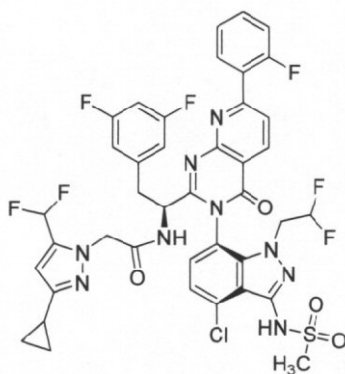
実施例 17：(S)-N-(1-(3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0334】

40

50

10



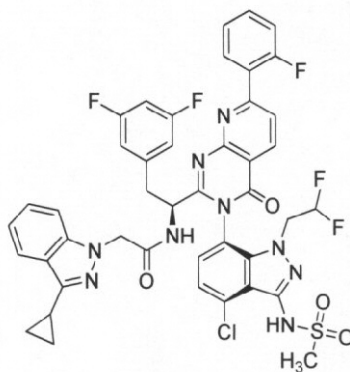
20

30

実施例 18 : (S) - N - (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 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミ
ジン - 2 - イル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - シクロブ
ロピル - 1H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミドの調製

40

【化 1 0 0】



10

【0 3 3 8】

カップリングパートナーとして 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸を使用して、以下のように変更して、一般手順 A に従って表題化合物を調製した：アミンカップリングパートナーは、(S) - N - (7 - (2 - (1 - アミノ - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 7 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル) - 4 - クロロ - 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) メタンスルホンアミドであり、反応時間は 1 時間であった。実験により、表題化合物 (S) - N - (1 - ((3 P) - 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) - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 7 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法 A を使用して分析した：保持時間 = 1 . 5 1 分；観測されたイオン = 9 0 2 . 4 (M + H) 。¹H NMR (5 0 0 MHz , メタノール - d₄) δ ppm 8.73 - 8.82 (m , 1 H) 8.09 - 8.20 (m , 2 H) 7.71 - 7.76 (m , 1 H) 7.61 - 7.68 (m , 1 H) 7.34 - 7.50 (m , 4 H) 7.05 - 7.27 (m , 3 H) 6.74 - 6.83 (m , 1 H) 6.51 - 6.61 (m , 2 H) 5.83 - 6.11 (m , 1 H) 4.83 - 4.85 (m , 1 H) 4.79 - 4.81 (m , 2 H) 4.20 - 4.37 (m , 1 H) 3.84 - 3.99 (m , 1 H) 3.40 - 3.48 (m , 1 H) 3.19 - 3.21 (m , 3 H) 3.10 - 3.16 (m , 1 H) 2.19 - 2.26 (m , 1 H) 0.97 - 1.04 (m , 4 H)

20

30

【0 3 3 9】

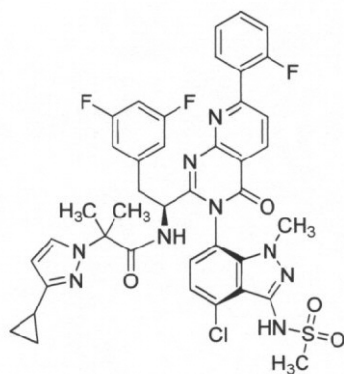
実施例 19 : (S) - N - (1 - ((3 P) - 3 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 7 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパンアミドの調製

【0 3 4 0】

40

50

【化 1 0 1】



10

【0 3 4 1】

カップリングパートナーとして 2- (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸を使用して、以下のように変更して、一般手順 A に従って表題化合物を調製した：反応溶媒は、テトラヒドロフラン (1 mL) : N, N-ジメチルホルムアミド (0.250 mL) であった。実験により、表題化合物 (S)-N- (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-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル)-2- (3, 5-ジフルオロフェニル) エチル)-2- (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法 H を使用して分析した：保持時間 = 1.54 分；観測されたイオン = 830.2 (M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.61 - 8.70 (m, 1 H) 7.94 - 8.07 (m, 2 H) 7.20 - 7.56 (m, 6 H) 6.61 - 6.73 (m, 1 H) 6.42 - 6.53 (m, 2 H) 5.83 - 5.90 (m, 1 H) 4.79 - 4.83 (m, 1 H) 3.51 (s, 3 H) 3.27 - 3.31 (m, 1 H) 3.18 - 3.19 (m, 3 H) 2.99 - 3.05 (m, 1 H) 1.64 - 1.77 (m, 1 H) 1.34 - 1.39 (m, 6 H) 0.59 - 0.64 (m, 2 H) 0.41 - 0.47 (m, 2 H)

20

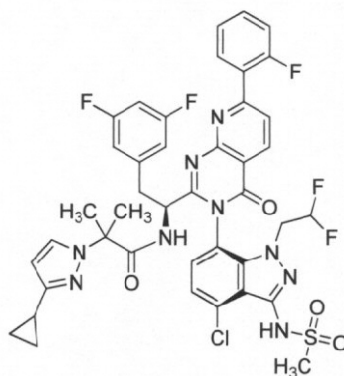
【0 3 4 2】

実施例 20：(S)-N- (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-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル)-2- (3, 5-ジフルオロフェニル) エチル)-2- (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミドの調製

30

【0 3 4 3】

【化 1 0 2】



40

50

【0344】

カップリングパートナーとして2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸を使用して、以下のように変更して、一般手順Aに従って表題化合物を調製した：アミンカップリングパートナーは、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-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であり、反応溶媒は、テトラヒドロフラン(1mL)：N,N-ジメチルホルムアミド(0.250mL)であった。実験により、表題化合物(S)-N-(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-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミドを得た。サンプルを、LCMS方法Hを使用して分析した：保持時間=1.57分；観測されたイオン=880.3(M+H)。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.61 - 8.70 (m, 1 H) 7.94 - 8.07 (m, 2 H) 7.20 - 7.56 (m, 6 H) 6.61 - 6.73 (m, 1 H) 6.42 - 6.53 (m, 2 H) 5.83 - 5.90 (m, 1 H) 4.79 - 4.83 (m, 1 H) 3.51 (s, 3 H) 3.27 - 3.31 (m, 1 H) 3.18 - 3.19 (m, 3 H) 2.99 - 3.05 (m, 1 H) 1.64 - 1.77 (m, 1 H) 1.34 - 1.39 (m, 6 H) 0.59 - 0.64 (m, 2 H) 0.41 - 0.47 (m, 2 H)

10

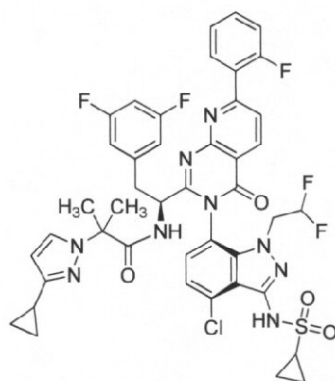
20

【0345】

実施例21：(S)-N-(1-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミドの調製

【0346】

【化103】



30

40

【0347】

カップリングパートナーとして2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸を使用して、以下のように変更して、一般手順Aに従って表題化合物を調製した：アミンカップリングパートナーは、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-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であり、反応溶媒は、テトラヒドロフラン(1mL)：N,N-ジメチルホルムアミド(0.250mL)であった。実験により、表題化合物(S)-N-(1-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジ

50

フルオロエチル) - 1H-インダゾール-7-イル) - 7 - (2-フルオロフェニル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2-メチルプロパンアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Hを使用して分析した：保持時間=1.6分；観測されたイオン=906.4 (M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.60 - 8.67 (m, 1 H) 7.95 - 8.08 (m, 2 H) 7.15 - 7.54 (m, 6 H) 6.62 - 6.72 (m, 1 H) 6.33 - 6.42 (m, 2 H) 5.81 - 5.89 (m, 1 H) 4.61 - 4.68 (m, 1 H) 4.19 - 4.35 (m, 1 H) 3.87 - 4.03 (m, 1 H) 3.12 - 3.17 (m, 3 H) 2.82 - 3.03 (m, 2 H) 1.69 - 1.78 (m, 1 H) 1.34 - 1.52 (m, 7 H) 0.90 - 0.98 (m, 2 H) 0.42 - 0.69 (m, 4 H)

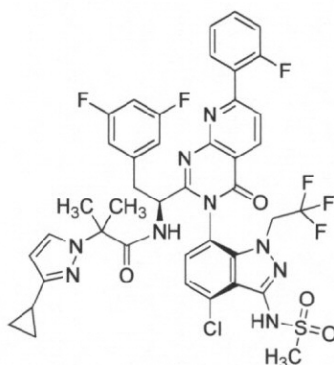
10

【0348】

実施例22：(S)-N-(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-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル) エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミドの調製

【0349】

【化104】



20

【0350】

カップリングパートナーとして2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸を使用して、以下のように変更して、一般手順Aに従って表題化合物を調製した：アミンカップリングパートナーは、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3, 5-ジフルオロフェニル) エチル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソピリド [2, 3-d] ピリミジン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドであり、反応溶媒は、テトラヒドロフラン (1 mL) : N, N-ジメチルホルムアミド (0.250 mL) であった。実験により、表題化合物 (S)-N-(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-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル) エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Hを使用して分析した：保持時間=1.59分；観測されたイオン=898.3 (M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.55 - 8.66 (m, 1 H) 7.93 - 8.08 (m, 2 H) 7.21 - 7.54 (m, 6 H) 6.59 - 6.71 (m, 1 H) 6.27 - 6.38 (m, 2 H) 5.80 - 5.89 (m, 1 H) 4.55 - 4.69 (m, 2 H) 4.17 - 4.31 (m, 1 H) 3.18 (br s, 3 H) 3.15 - 3.17 (m, 1 H) 2.87 - 3.00 (m, 1 H) 1.70 - 1.78 (m, 1 H) 1.40 - 1.50 (m, 6 H) 0.38 - 0.69 (m, 4 H)

30

40

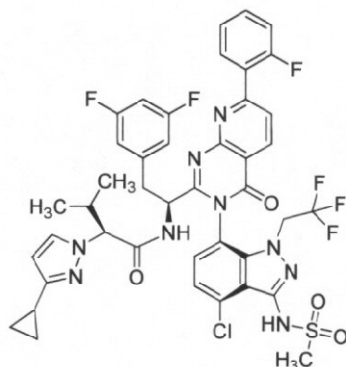
【0351】

50

実施例 23 : N - ((S) - 1 - ((3 P) - 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) - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 7 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - メチルブタンアミドの調製

【 0 3 5 2 】

【 化 1 0 5 】



10

【 0 3 5 3 】

カップリングパートナーとして 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - メチルブタン酸を使用して、以下のように変更して、一般手順 A に従って表題化合物を調製した：アミンカップリングパートナーは、(S) - N - (7 - (2 - (1 - アミノ - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 7 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル) - 4 - クロロ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) メタンサルホンアミドであり、反応溶媒は、テトラヒドロフラン (1 m L) : N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 2 5 0 m L) であった。実験により、表題化合物 N - ((S) - 1 - ((3 P) - 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) - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 7 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - メチルブタンアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法 H を使用して分析した：保持時間 = 1 . 6 2 分；観測されたイオン = 9 1 2 . 3 (M + H) 。¹H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) δ ppm 8.61 (d , J = 8.34 H z , 1 H) 7.98 - 8.07 (m , 2 H) 7.48 - 7.56 (m , 1 H) 7.32 - 7.45 (m , 4 H) 7.22 - 7.29 (m , 1 H) 6.62 (t t , J = 9.16 , 2.31 H z , 1 H) 6.39 - 6.44 (m , 2 H) 5.80 (d , J = 2.38 H z , 1 H) 4.69 (d d , J = 9.98 , 4.32 H z , 1 H) 4.15 - 4.27 (m , 1 H) 4.08 (d , J = 10.13 H z , 1 H) 3.97 (d q , J = 16.35 , 8.36 H z , 1 H) 3.27 (d d , J = 14.45 , 4.62 H z , 1 H) 3.02 (d d , J = 14.45 , 9.98 H z , 1 H) 2.12 - 2.21 (m , 1 H) 1.77 (t t , J = 8.38 , 5.03 H z , 1 H) 0.63 - 0.71 (m , 5 H) 0.44 - 0.56 (m , 5 H)

20

30

40

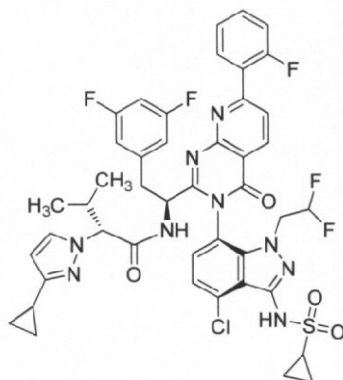
【 0 3 5 4 】

実施例 24 : N - ((S) - 1 - ((3 P) - 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) - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 7 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - メチルブタンアミドの調製

【 0 3 5 5 】

50

【化 1 0 6】



10

【0356】

カップリングパートナーとして2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタン酸を使用して、以下のように変更して、一般手順Aに従って表題化合物を調製した：アミンカップリングパートナーは、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-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であり、反応溶媒は、テトラヒドロフラン(1mL)：N,N-ジメチルホルムアミド(0.250mL)であった。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-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタンアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Hを使用して分析した：保持時間=1.56分；観測されたイオン=920.3(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.62 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.96 - 8.05 (m, 2 H), 7.50 - 7.56 (m, 1 H), 7.23 - 7.39 (m, 5 H), 6.64 - 6.71 (m, 1 H), 6.38 - 6.46 (m, 2 H), 5.82 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 4.14 (d, J=10.43 Hz, 1 H), 3.29 (dd, J=14.45, 4.02 Hz, 1 H), 3.00 - 3.05 (m, 1 H), 2.84 - 2.91 (m, 1 H), 2.04 - 2.15 (m, 1 H), 1.69 - 1.76 (m, 1 H), 0.91 - 0.99 (m, 2 H), 0.66 - 0.74 (m, 2 H), 0.53 (d, J=6.56 Hz, 3 H), 0.45 (d, J=6.56 Hz, 3 H).

20

30

【0357】

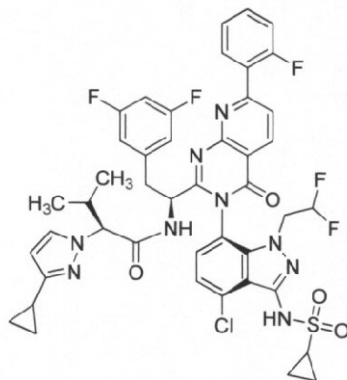
実施例25：N-(S)-1-(3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタンアミドの調製

40

【0358】

50

【化 1 0 7】



10

【0359】

カップリングパートナーとして2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタン酸を使用して、以下のように変更して、一般手順Aに従って表題化合物を調製した：アミンカップリングパートナーは、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-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であり、反応溶媒は、テトラヒドロフラン(1mL)：N,N-ジメチルホルムアミド(0.250mL)であった。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-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタンアミド(0.0015g、1.677μmol、2.495%収率)を得た。サンプルを、LCMS 方法Hを使用して分析した：保持時間=1.58分；観測されたイオン=894.2(M+H)。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.62 - 8.64 (m, 1 H) 7.93 - 8.09 (m, 2 H) 7.20 - 7.55 (m, 7 H) 6.54 - 6.66 (m, 1 H) 6.37 - 6.48 (m, 2 H) 5.71 - 6.01 (m, 2 H) 3.98 - 4.10 (m, 1 H) 3.80 - 3.95 (m, 1 H) 3.57 - 3.72 (m, 1 H) 3.28 - 3.34 (m, 1 H) 3.18 - 3.19 (m, 3 H) 3.00 - 3.07 (m, 1 H) 2.13 (s, 1 H) 1.69 - 1.82 (m, 1 H) 0.63 - 0.69 (m, 5 H) 0.45 - 0.52 (m, 5 H)

20

30

【0360】

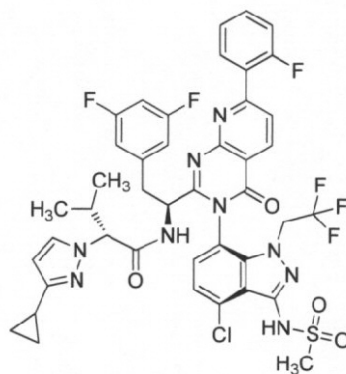
実施例26：N-(S)-1-(3P)-3-(4-クロロ-3-(メチルスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタンアミドの調製

40

【0361】

50

【化 1 0 8】



10

【0362】

カップリングパートナーとして2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタン酸を使用して、以下のように変更して、一般手順Aに従って表題化合物を調製した：アミンカップリングパートナーは、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドであり、反応溶媒は、テトラヒドロフラン(1mL)：N,N-ジメチルホルムアミド(0.250mL)であった。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-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタンアミドを得た。サンプルを、LCMS方法Hを使用して分析した：保持時間=1.55分；観測されたイオン=912.2(M+H)。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄), 8.60 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.94 - 8.07 (m, 2 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H), 7.22 - 7.42 (m, 5 H), 6.68 (s, 1 H), 6.41 (dd, J=8.05, 2.09 Hz, 2 H), 5.85 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 4.17 (d, J=10.43 Hz, 1 H), 3.69 - 3.90 (m, 2 H), 3.24 - 3.29 (m, 1 H), 3.01 (dd, J=14.16, 10.28 Hz, 1 H), 2.06 - 2.17 (m, 1 H), 1.69 - 1.76 (m, 1 H), 0.68 - 0.73 (m, 2 H), 0.55 (d, J=6.56 Hz, 4 H), 0.46 - 0.46 (m, 1 H), 0.47 (d, J=6.85 Hz, 3 H).

20

30

【0363】

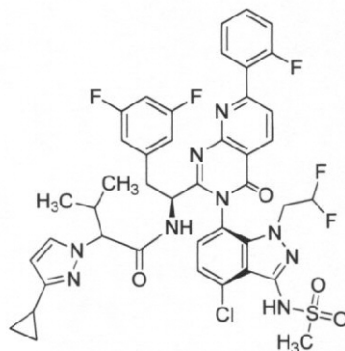
実施例27：N-(S)-1-(3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタンアミド(0.0014g、1.565 μmol、2.329%収率)の調製

40

【0364】

50

【化 1 0 9】



10

【0365】

カップリングパートナーとして2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタン酸を使用して、以下のように変更して、一般手順Aに従って表題化合物を調製した：アミンカップリングパートナーは、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-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であり、反応溶媒は、テトラヒドロフラン(1mL)：N,N-ジメチルホルムアミド(0.250mL)であった。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-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタンアミド(0.0014g、1.565μmol、2.329%収率)を得た。サンプルを、LCMS 方法Hを使用して分析した：保持時間=1.52分；観測されたイオン=894.3(M+H)。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.55 - 8.66 (m, 1 H) 7.88 - 8.09 (m, 2 H) 7.17 - 7.54 (m, 6 H) 6.59 - 6.73 (m, 1 H) 6.36 - 6.49 (m, 2 H) 5.60 - 5.91 (m, 2 H) 4.78 - 4.82 (m, 1 H) 4.14 (d, J=10.43 Hz, 1 H) 3.49 - 3.72 (m, 2 H) 3.26 - 3.32 (m, 1 H) 3.18 - 3.19 (m, 3 H) 2.99 - 3.05 (m, 1 H) 2.04 - 2.15 (m, 1 H) 1.68 - 1.77 (m, 1 H) 0.65 - 0.73 (m, 2 H) 0.39 - 0.57 (m, 8 H)

20

30

【0366】

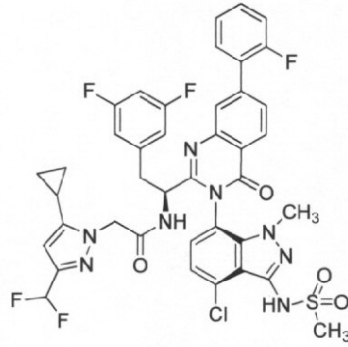
実施例28：(S)-N-(1-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

40

【0367】

50

【化 1 1 0】



10

【0 3 6 8】

カップリングパートナーとして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)酢酸を使用して、以下のように変更して、一般手順Iに従って表題化合物を調製した：使用したアミンは、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(2-フルオロフェニル)-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であり、HPLC精製の直前に、粗残留物をアンモニアのメタノール溶液(2M、0.3mL)と共に室温で10分間攪拌した。実験により、表題化合物(S)-N-(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-フルオロフェニル)-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-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS方法Aを使用して分析した：保持時間=1.47分；観測されたイオン=851.7(M+H)。¹H NMR(メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.39(d, 1H, J=7.7 Hz), 8.08(t, 1H, J=1.5 Hz), 7.86(td, 1H, J=1.5, 8.3 Hz), 7.69(dt, 1H, J=1.8, 7.7 Hz), 7.5-7.6(m, 1H), 7.3-7.4(m, 4H), 6.78(tt, 1H, J=2.2, 9.2 Hz), 6.6-6.7(m, 2H), 6.60(t, 1H, J=55.1 Hz), 6.06(s, 1H), 4.9-5.0(m, 1H), 4.6-4.7(m, 2H), 3.6-3.7(m, 3H), 3.5-3.5(m, 1H), 3.2-3.3(m, 3H), 3.1-3.2(m, 1H), 1.4-1.5(m, 1H), 0.8-0.9(m, 2H), 0.5-0.6(m, 2H)

20

30

【0 3 6 9】

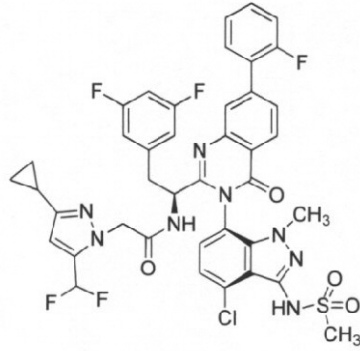
実施例 29：(S)-N-(1-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0 3 7 0】

40

50

【化 1 1 1】



10

【0 3 7 1】

カップリングパートナーとして 2-(3-シクロプロピル-5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸を使用して、以下のように変更して、一般手順 I に従って表題化合物を調製した：使用したアミンは、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(2-フルオロフェニル)-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であり、HPLC 精製の直前に、粗残留物をアンモニアのメタノール溶液 (2 M、0.3 mL) と共に室温で 10 分間攪拌した。実験により、表題化合物 (S)-N-(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-フルオロフェニル)-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-(3-シクロプロピル-5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法 A を使用して分析した：保持時間 = 1.48 分；観測されたイオン = 851.7 (M+H)。¹H NMR (メタノール-d₄, 500 MHz) δ 8.38 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.86 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 7.69 (t, 1H, J=7.7 Hz), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.20 (br d, 1H, J=7.2 Hz), 6.6-6.8 (m, 4H), 6.23 (s, 1H), 4.6-4.6 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.19 (br s, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 1H), 0.88 (br d, 2H, J=7.7 Hz), 0.6-0.7 (m, 2H)

20

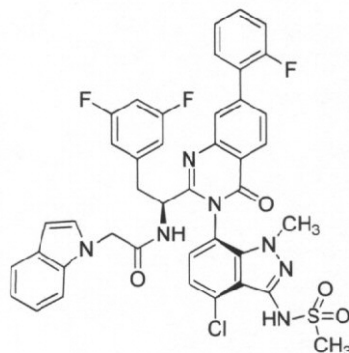
30

【0 3 7 2】

実施例 30：(S)-N-(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-フルオロフェニル)-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-(1H-インドール-1-イル)アセトアミドの調製

【0 3 7 3】

【化 1 1 2】



40

50

Phos-Pd-G3 (4.58 mg、5.47 μ mol) を 27℃ で加えた。反応混合物を 100℃ に加熱し、16 時間攪拌した。反応の進行を TLC (SiO₂、50% EtOAc / Pet.、Rf = 0.4、UV アクティブ) でモニターした。完了後、反応混合物を EtOAc (40 mL) で希釈し、小さなセライトパッドを通じて濾過した。フィルターパッドを EtOAc (5 × 20 mL) で抽出した。合わせた濾液を水 (2 × 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、次いで、減圧下で濃縮して、粗残留物を淡黄色の半固体 (100 mg) として得た。これを分取 HPLC で精製して、表題化合物 2-((3bS, 4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)-N-((S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-((3-(1,4-ジメチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-(3P)-7-(4-フルオロ-2-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)エチル)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法 I を使用して分析した：保持時間 = 6.81 分；観測されたイオン = 893.2 (M + H)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.16-7.04 (m, 4H), 6.79-6.48 (m, 4H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.58 (q, J = 15.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.34-1.31 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 1H)

10

20

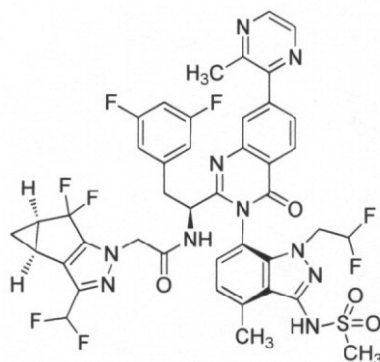
【0378】

実施例 32：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)-(3P)-7-(3-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

【0379】

【化114】

30



40

【0380】

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 (20 mg、0.021 mmol) を含む、1,4-ジオキサン (2 mL) 及び水 (0.4 mL

50

) の攪拌溶液に、三塩基性リン酸カリウム (13.44 mg、0.063 mmol) を加え、得られた反応混合物をアルゴンガスで10分間脱気した。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 (106 mg、0.422 mmol)、次いで、RuPhos-Pd-G3 (1.766 mg、2.111 μmol) を27℃で加えた。反応混合物を100℃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) でモニターした。完了後、反応混合物をEtOAc (40 mL) で希釈し、小さなセライトパッドを通じて濾過した。フィルターパッドをEtOAc (5×20 mL) で抽出した。合わせた濾液を水 (2×10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残留物を淡黄色の半固体 (90 mg、LCMS: 60%) として得た。これを分取HPLCで精製して、表題化合物N-((S)-1-(3-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-4-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-(3-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。サンプルを、LCMS 方法Jを使用して分析した：保持時間=2.57分；観測されたイオン=927.52 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.60 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79-6.51 (m, 2H), 6.44 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.13-5.86 (m, 1H), 4.74-4.58 (m, 3H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.44-2.36 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 1H), 0.99-0.96 (m, 1H)

10

20

30

40

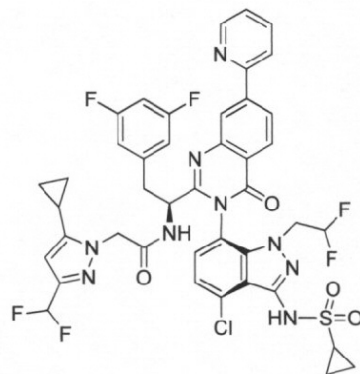
50

【0381】

実施例33：(S)-N-(1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(ピリジン-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-(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

【0382】

【化115】



【0383】

(S)-N-(1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(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 - (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 (135 mg、0.108 mmol) を含む、テトラヒドロフラン (THF) (5 mL) 及び水 (5 mL) の攪拌溶液に、三塩基性リン酸カリウム (69 mg、0.325 mmol) 及び2-ブロモピリジン (25.7 mg、0.163 mmol) を加えた。混合物を窒素ガスで10分間脱気した。窒素雰囲気下、26℃で、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) (4.10 mg、5.42 μmol) を加えた。反応混合物を60℃に加熱し、5時間攪拌した。反応の進行をTLC (SiO₂、80%酢酸エチル/石油エーテル、R_F=0.3) でモニターした。反応完了後、混合物を水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この物質を、40% EtOAcのpet溶液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有画分をプールし、真空引きにより濃縮して、表題化合物を褐色のガム状液体として得た。この物質を分取HPLCでさらに精製して、表題化合物 (S) - N - (1 - ((3P) - 3 - (4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド) - 1 - (2,2-ジフルオロエチル) - 1H-インダゾール-7-イル) - 4-オキソ-7-(ピリジン-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 - (5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Jを使用して分析した：保持時間=2.71分；観測されたイオン=910.35 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.77 - 8.75 (m, 1H), 8.48 - 8.47 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.37 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 6.79 - 6.55 (m, 4H), 6.06 - 6.01 (m, 2H), 4.79 - 4.78 (m, 1H), 4.74 - 4.73 (m, 2H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 1.50 - 1.45 (m, 1H), 1.11 - 1.07 (m, 2H), 1.00 - 0.96 (m, 2H), 0.87 - 0.78 (m, 2H), 0.58 - 0.49 (m, 2H)

10

20

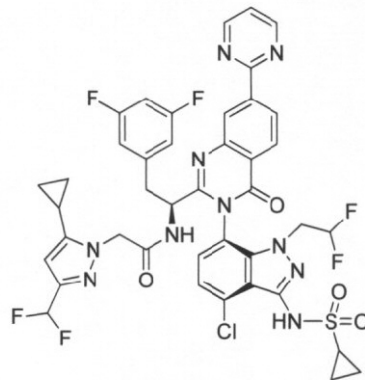
【0384】

実施例34：(S) - N - (1 - ((3P) - 3 - (4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド) - 1 - (2,2-ジフルオロエチル) - 1H-インダゾール-7-イル) - 4-オキソ-7-(ピリジン-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 - (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

30

【0385】

【化116】



40

【0386】

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

50

キソー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-(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(135mg、0.108mmol)を含む、テトラヒドロフラン(THF)(5mL)及び水(5mL)の攪拌溶液に、三塩基性リン酸カリウム(69mg、0.325mmol)及び2-ブロモピリミジン(25.8mg、0.163mmol)を加えた。混合物を窒素ガスで10分間脱気した。混合物に、26℃でジクロロ[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)(4.10mg、5.42μmol)を加え、次いで、反応混合物を窒素雰囲気下で60℃に5時間加熱した。反応の進行をTLC(SiO₂、80% EtOAc/Pet.、R_F=0.3)でモニターした。反応完了後、反応混合物を水(15mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色のガム状液体として得た。この物質を分取HPLCで精製して、表題化合物(S)-N-(1-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソー7-(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-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Kを使用して分析した：保持時間=6.64分；観測されたイオン=911.57(M+H)。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.99 - 8.97 (m, 2H), 8.91 - 8.89 (m, 1H), 8.71 - 8.67 (m, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 6.79 - 6.73 (m, 1H), 6.58 - 6.46 (m, 3H), 6.12 - 5.99 (m, 2H), 4.79 - 4.74 (m, 3H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 1.51 - 1.46 (m, 1H), 1.12 - 1.08 (m, 2H), 1.00 - 0.96 (m, 2H), 0.89 - 0.78 (m, 2H), 0.57 - 0.52 (m, 2H)

10

20

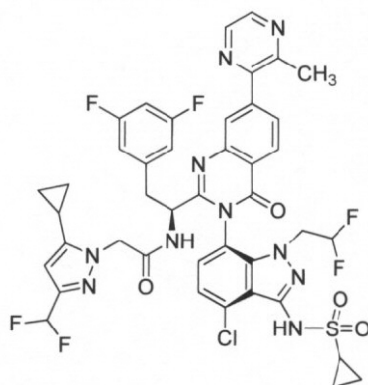
【0387】

実施例35：(S)-N-(1-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メチルピラジン-2-イル)-4-オキソー3,4-ジヒドロキナゾリン-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

30

【0388】

【化117】



40

【0389】

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

50

キソー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-(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(70mg、0.045mmol)を含む、テトラヒドロフラン(THF)(3mL)及び水(3mL)の攪拌溶液に、三塩基性リン酸カリウム(28.3mg、0.134mmol)及び2-クロロ-3-メチルピラジン(8.58mg、0.067mmol)を加えた。混合物を窒素ガスで10分間脱気した。次いで、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)(1.683mg、2.226 μ mol)を窒素雰囲気下、26℃で加えた。反応混合物を60℃で加熱し、5時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO₂、80% EtOAc/Pet.、R_f=0.3)でモニターした。反応完了後、反応混合物を水(15mL)で希釈し、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この物質を分取HPLCで精製して、表題化合物(S)-N-(1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メチルピラジン-2-イル)-4-オキソー3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。サンプルを、LCMS 方法Jを使用して分析した：保持時間=2.61分；観測されたイオン=925.31(M+H)。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.63 - 8.59 (m, 2H), 8.43 - 8.40 (m, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 6.58 - 6.44 (m, 3H), 6.14 - 5.96 (m, 2H), 4.80 - 4.78 (m, 1H), 4.73 - 4.71 (m, 2H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.50 - 1.44 (m, 1H), 1.12 - 1.08 (m, 2H), 1.01 - 0.97 (m, 2H), 0.85 - 0.80 (m, 2H), 0.58 - 0.50 (m, 2H)

10

20

【0390】

IUPAC化学名

各実施例のIUPAC化学名を以下に示す。現時点では、これらの名称は、一般的なソフトウェア、例えば、ツール、例えば、ChemDraw又はJChemでは認識されない。そのため、上記の実施例のセクション全体で使用されている化学名は、P/M命名法を手動で書き込んだChemDrawを使用して生成された。化学名は、P/M命名体系(例えば、「(3P)-」)を削除した後、ChemDrawを使用して化学構造に変換可能である。

30

【0391】

40

50

【表 1】

実施例	IUPAC名
実施例1	2-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-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]アセトアミド
実施例2	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メチルピラジン-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-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド
実施例3	2-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-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-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]アセトアミド
実施例4	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4, 6-ジメチルピリミジン-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-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド
実施例5	2-(3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メチルピラジン-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]アセトアミド
実施例6	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]-N-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(3P)-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)-7-(3-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]エチル]アセトアミド
実施例7	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メチルピラジン-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-[3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル]アセトアミド
実施例8	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メチルピラジン-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-[1-(プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-イル]アセトアミド
実施例9	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4, 6-ジメチルピリミジン-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-[5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド
実施例10	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メチルピラジン-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-(3-シクロプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド
実施例11	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-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-(3-シクロブチル-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド

10

20

30

40

50

実施例12	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-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-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド
実施例13	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3H, 4H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド
実施例14	2-(3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3H, 4H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチル]アセトアミド
実施例15	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3H, 4H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド
実施例16	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3H, 4H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド
実施例17	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3H, 4H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[3-シクロプロピル-5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド
実施例18	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3H, 4H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1-イル)アセトアミド
実施例19	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3H, 4H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミド
実施例20	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3H, 4H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミド
実施例21	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3H, 4H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミド
実施例22	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3H, 4H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミド

10

20

30

40

50

実施例23	(2S)-N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-(2, 2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3H, 4H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタンアミド
実施例24	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3H, 4H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタンアミド
実施例25	(2S)-N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3H, 4H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタンアミド
実施例26	(2S)-N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-(2, 2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3H, 4H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタンアミド
実施例27	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル]-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3H, 4H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタンアミド
実施例28	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-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-[5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド
実施例29	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-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-[3-シクロプロピル-5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド
実施例30	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-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-(1H-インドール-1-イル)アセトアミド
実施例31	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', '']ノナ-1(6), 8-ジエン-7-イル]-N-[(1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(3P)-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-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32	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-4-メチル-1H-インダゾール-7-イル]-7-(3-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', '']ノナ-1(6), 8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例33	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-4-オキソ-7-(ピリジン-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-[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

10

20

30

40

50

実施例34	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-4-オキソ-7-(ピリミジン-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-[5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセトアミド
実施例35	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-7-(3-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-[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

10

【0392】

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、NIHの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%の熱非働化ウシ胎児血清(FBS)、100mg/mLのペニシリンG及び最大100ユニット/mLのストレプトマイシンを補充したRPMI 1640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及び最大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タケルシフェラーゼ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する参照ウイルスを作製した。Mirus Bio LLC(Madison, WI)製のTransit-293トランスフェクション試薬を使用する、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、組換えウイルスを調製した。2~3日後に上清を回収し、ルシフェラーゼ酵素活性をマーカーとして使用してルシフェラーゼ酵素活性を測定することにより、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)製のEnduRen Live Cell Substrateを使用して定量した。段階希釈された化合物の存在下において組換えウイルスに4~5日間感染させたMT-2細胞でルシフェラーゼ活性を測定することによって、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。

20

30

【0393】

$(Fa) = 1 / [1 + (ED_{50} / \text{薬物濃度})^m]$ であるメジアン効果式(median effect equation)の指数形式を使用することにより、50%有効濃度(EC_{50})を算出した(Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. New York: Stockton Press. 1990)。阻害パーセント $= 1 / [1 + (EC_{50} / \text{薬物濃度})^m]$ (式中、mは濃度応答曲線の傾きを反映するパラメータである)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、50%阻害濃度(EC_{50})を算出した。

40

【0394】

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。

【0395】

50

【表 2】

実施例	EC ₅₀ nM	CC ₅₀ μM
実施例1	1.9	> 0.5
実施例2	0.21	> 0.5
実施例3	3.6	> 0.5
実施例4	0.91	> 0.5
実施例5	0.65	> 0.5
実施例6	0.056	> 0.5
実施例7	0.38	> 0.5
実施例8	0.45	> 0.5
実施例10	0.21	> 0.5
実施例11	0.39	> 0.5
実施例12	0.49	> 0.5
実施例13	0.47	> 0.5
実施例14	0.53	> 0.5
実施例15	0.17	> 0.5
実施例16	0.37	> 0.5
実施例17	0.52	> 0.5
実施例18	0.17	> 0.5
実施例19	0.22	> 0.5
実施例20	0.96	> 0.5
実施例21	2.3	> 0.5
実施例22	0.80	> 0.5
実施例23	0.21	> 0.5
実施例24	3.9	> 0.5
実施例26	1.9	> 0.5
実施例28	2.2	> 0.5
実施例29	3.1	> 0.5
実施例30	3.0	> 0.5
実施例31	2.3	> 0.5
実施例32	0.063	> 0.5
実施例33	0.79	> 0.5
実施例34	0.40	> 0.5
実施例35	0.36	> 0.5

10

20

30

【0396】

本開示は上述の例示的な実施例に限定されず、実施例はあらゆる点において限定的ではなく例示的とみなされるべきであり、参照は上述の実施例よりもむしろ添付の特許請求の範囲に対して行われ、したがって、特許請求の範囲と均等の意味及び範囲内にあるすべての変更が包含されることが意図される。

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2020/059377

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 C07D401/14 C07D403/14 A61P31/18 A61K31/519 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/203235 A1 (VIIV HEALTHCARE UK NO 5 LTD [GB]) 8 November 2018 (2018-11-08) cited in the application page 1, line 4 - line 8; claims 1,5 -----	1-16
Y,P	WO 2019/198024 A1 (VIIV HEALTHCARE UK NO 5 LTD [GB]) 17 October 2019 (2019-10-17) page 1, line 4 - line 8; claims 1,12-17 -----	1-16
Y,P	WO 2020/084492 A1 (VIIV HEALTHCARE UK NO 5 LTD [GB]) 30 April 2020 (2020-04-30) page 1, line 4 - line 8; claims 1,19-31 -----	1-16
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 November 2020		Date of mailing of the international search report 07/12/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seelmann, Ingo

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2020/059377

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018203235 A1	08-11-2018	EP 3619205 A1 JP 2020518601 A TW 201906834 A UY 37710 A WO 2018203235 A1	11-03-2020 25-06-2020 16-02-2019 30-11-2018 08-11-2018
WO 2019198024 A1	17-10-2019	NONE	
WO 2020084492 A1	30-04-2020	US 2020360384 A1 WO 2020084492 A1	19-11-2020 30-04-2020

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

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	31/5365(2006.01)	A 6 1 K	31/5365
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/661 (2006.01)	A 6 1 K	31/661

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
 E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
 G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
 TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 鈴木 啓靖

(72)発明者

マイケル、エス．ボウシャー

アメリカ合衆国コネチカット州、ウォーリングフォード、リサーチ、パークウェイ、5、ケアオブ、ブリストル－マイヤーズ、スクイブ、カンパニー

(72)発明者

カイル、イー．パーセラ

アメリカ合衆国コネチカット州、ブランフォード、インダストリアル、ロード、36、イー

(72)発明者

クリスティアナ、イワグウ

アメリカ合衆国コネチカット州、ウォーリングフォード、リサーチ、パークウェイ、5、ケアオブ、ブリストル－マイヤーズ、スクイブ、カンパニー

(72)発明者

エリック、ピー、ギリス

アメリカ合衆国コネチカット州、ブランフォード、インダストリアル、ロード、36、イー

F ターム (参考)

4C063 AA03 AA05 BB01 BB09 CC31 CC34 DD12 DD22 DD31 EE01

4C065 AA04 BB10 CC01 DD03 EE02 HH03 JJ01 KK03 KK06 KK09

LL04 PP03 PP09 PP18 QQ04

4C084 AA19 NA05 ZB332 ZC552

4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC46 BC48 CB09 CB22 DA34 GA07

GA08 MA01 MA02 MA04 MA17 MA52 MA66 NA05 NA14 ZB33 ZC55