

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7361766号
(P7361766)

(45)発行日 令和5年10月16日(2023.10.16)

(24)登録日 令和5年10月5日(2023.10.5)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 8 Z
A 6 1 K 31/519(2006.01)	C 0 7 D 471/04	C S P
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/5365(2006.01)	A 6 1 P 31/18	

請求項の数 22 (全101頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-514019(P2021-514019)
 (86)(22)出願日 令和1年9月12日(2019.9.12)
 (65)公表番号 特表2022-500425(P2022-500425 A)
 (43)公表日 令和4年1月4日(2022.1.4)
 (86)国際出願番号 PCT/IB2019/057710
 (87)国際公開番号 WO2020/053811
 (87)国際公開日 令和2年3月19日(2020.3.19)
 審査請求日 令和4年8月1日(2022.8.1)
 (31)優先権主張番号 62/731,196
 (32)優先日 平成30年9月14日(2018.9.14)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/733,259
 (32)優先日 平成30年9月19日(2018.9.19)
 最終頁に続く

(73)特許権者 517065013
 ヴィーブ ヘルスケア ユーケー(ナンバ
 ー5)リミテッド
 イギリス国 ティーダブリュ8 9ジーエ
 ス ミドルセックス, プレントフォード
 , グレート ウェスト ロード 9 8 0
 (74)代理人 110002572
 弁理士法人平木国際特許事務所
 (72)発明者 イウアグウ, クリステリアナ
 アメリカ合衆国 0 6 4 0 5 コネチカッ
 ト州, ブランフォード, イー インダス
 トリアル ロード 3 6
 (72)発明者 パーセラ, カイル イー.
 アメリカ合衆国 0 6 4 0 5 コネチカッ
 ト州, ブランフォード, イー インダス
 最終頁に続く

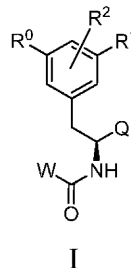
(54)【発明の名称】 ヒト免疫不全ウイルス複製の阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩:

【化1】

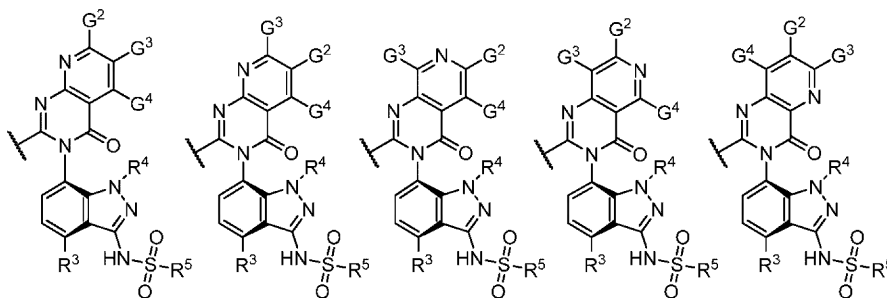


[式中、

R⁰、R¹及びR²は各々独立に、水素、Cl、F、-OMe、-CN又は-CH₃から選択され、但し、置換基Cl、-OMe及び-CH₃は2回を超えて使用されなくてもよく、置換基-CNは1回を超えて使用されなくてもよく、

Qは

【化2】

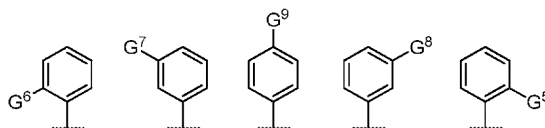


10

から選択され、

G²は

【化3】



のうちの1つであり、

ここで、ベンゼン環はフッ素で最大2回、塩素で最大2回さらに置換されていてもよく、但し、ベンゼン環に直接結合している3個以下の置換基はハロゲンであり、ベンゼン環に直接結合している2個以下の置換基はクロリドであり、

20

G³及びG⁴は独立に、水素、メチル、フルオロ、クロロ又はOC₁~C₂アルキルから選択され、但し、G³及びG⁴の少なくとも1つは水素でなければならず、

G⁵は水素、メチル、フルオロ、クロロ、OC₁~C₃アルキル、シアノ、-CH₂OH又は-SO₂(C₁~C₃アルキル)であり、

G⁶は水素、メチル、フルオロ、クロロ又はOC₁~C₃アルキルであり、

G⁷は水素、メチル、フルオロ、クロロ、OC₁~C₃アルキル又はCOOHであり、

G⁸は水素、C₁~C₄アルキル、フルオロ、クロロ、OC₁~C₃アルキル、COOH、-CN、-CH₂OH又は-SO₂(C₁~C₃アルキル)であり、

30

G⁹は水素、C₁~C₄アルキル、フルオロ、クロロ、OC₁~C₃アルキル、COOH、CO-モルホリン、C(CH₃)₂CH₂OH又は-SO₂-モルホリンであり、ここで、C₁~C₄アルキルは1~3個のフッ素で場合により置換されており、

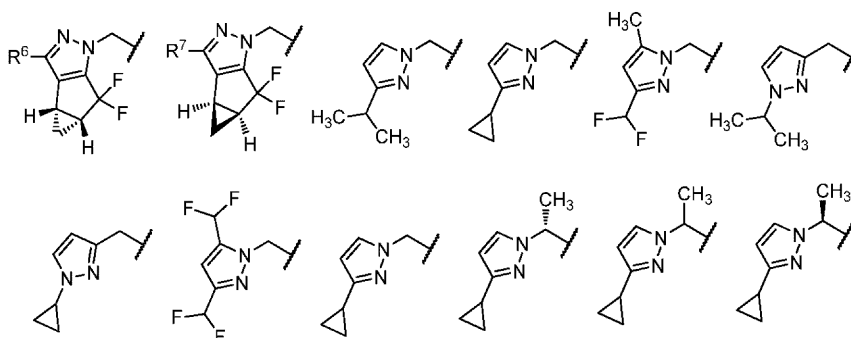
R³は水素、Cl又はFであり、

R⁴は水素、C₁~C₃アルキル又はシクロプロピルであり、ここで、C₁~C₃アルキルは1~3個のフッ素で場合により置換されており、シクロプロピルは1~2個のフッ素で場合により置換されており、

R⁵はC₁~C₃アルキル又はC₃~C₄シクロアルキルであり、

Wは

【化4】



40

50

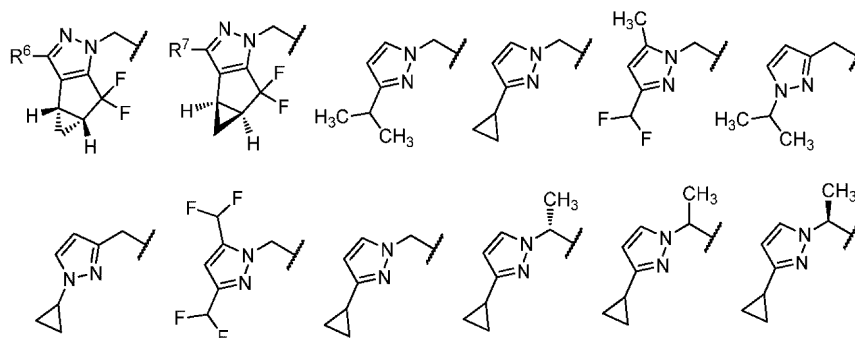
から選択され、

ここで、 R^6 及び R^7 は独立に、1～3個のフッ素で場合により置換されているメチルから選択される]。

【請求項2】

Wが

【化5】



10

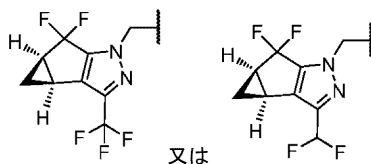
から選択され、

ここで、 R^6 が、1個のフッ素で場合により置換されているメチルであり、 R^7 が、1～3個のフッ素で場合により置換されているメチルである、請求項1に記載の化合物又は塩。

【請求項3】

Wが

【化6】



20

である、請求項1又は2に記載の化合物又は塩。

【請求項4】

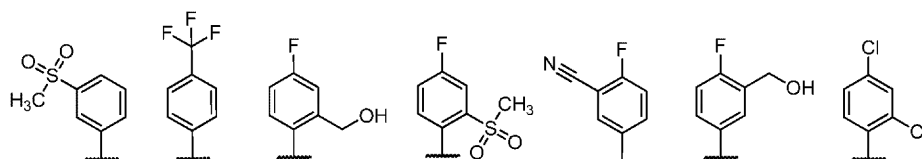
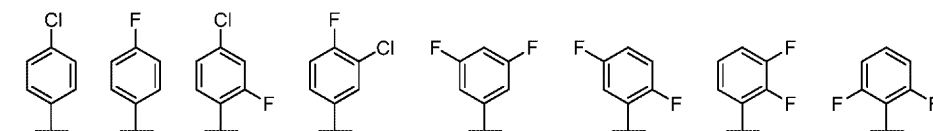
G²が

30

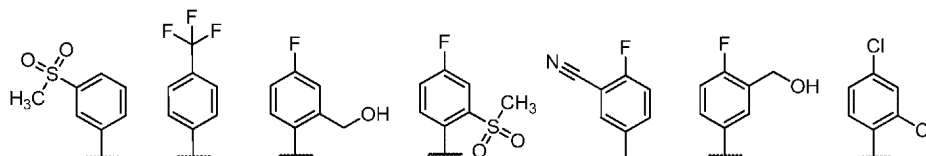
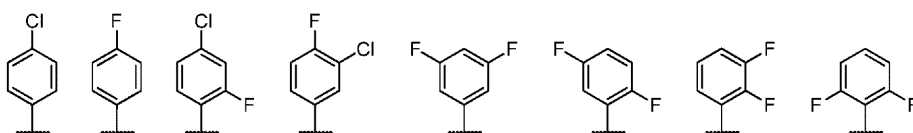
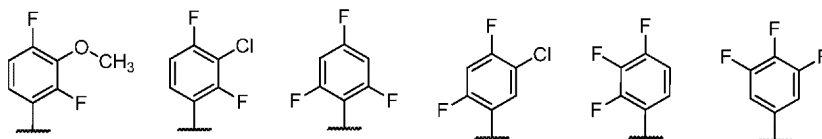
40

50

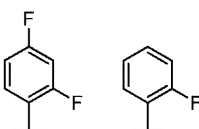
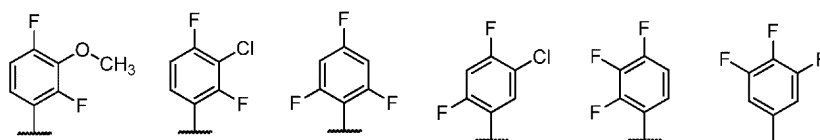
【化 7】



10



20



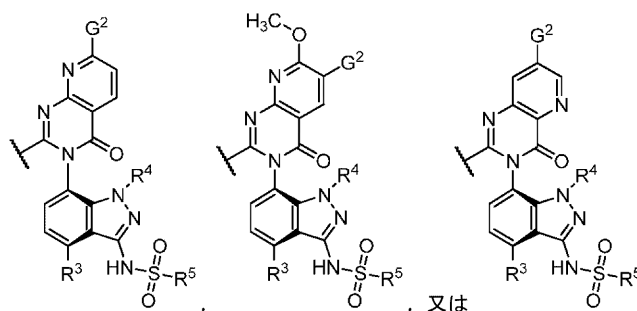
30

のうちの1つである、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 5】

Qが

【化 8】



40

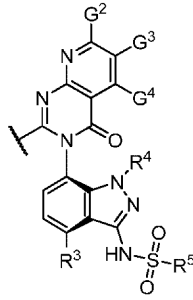
である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 6】

Qが

50

【化 9】



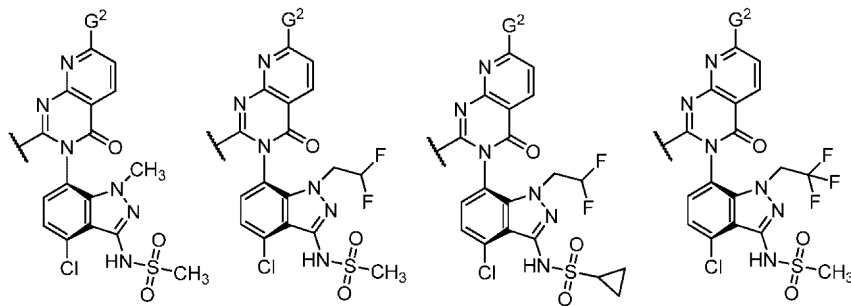
10

である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 7】

Qが

【化 1 0】



20

のうちの1つである、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 8】

R⁰がFであり、R¹がFであり、R²がHである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 9】

R⁰、R¹及びR²が各々独立に、水素、F、Cl又は-CH₃から選択され、但し、R⁰、R¹及びR²基の少なくとも1つが水素であるが、R⁰及びR¹が両方ともFである場合にはR²が水素ではない、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

30

【請求項 1 0】

R⁰、R¹及びR²が各々独立に、Cl、F、-OMe、-CN又は-CH₃から選択され、但し、置換基Cl、-OMe及び-CH₃が2回を超えて使用されなくてもよく、置換基-CNが1回を超えて使用されなくてもよい、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 1 1】

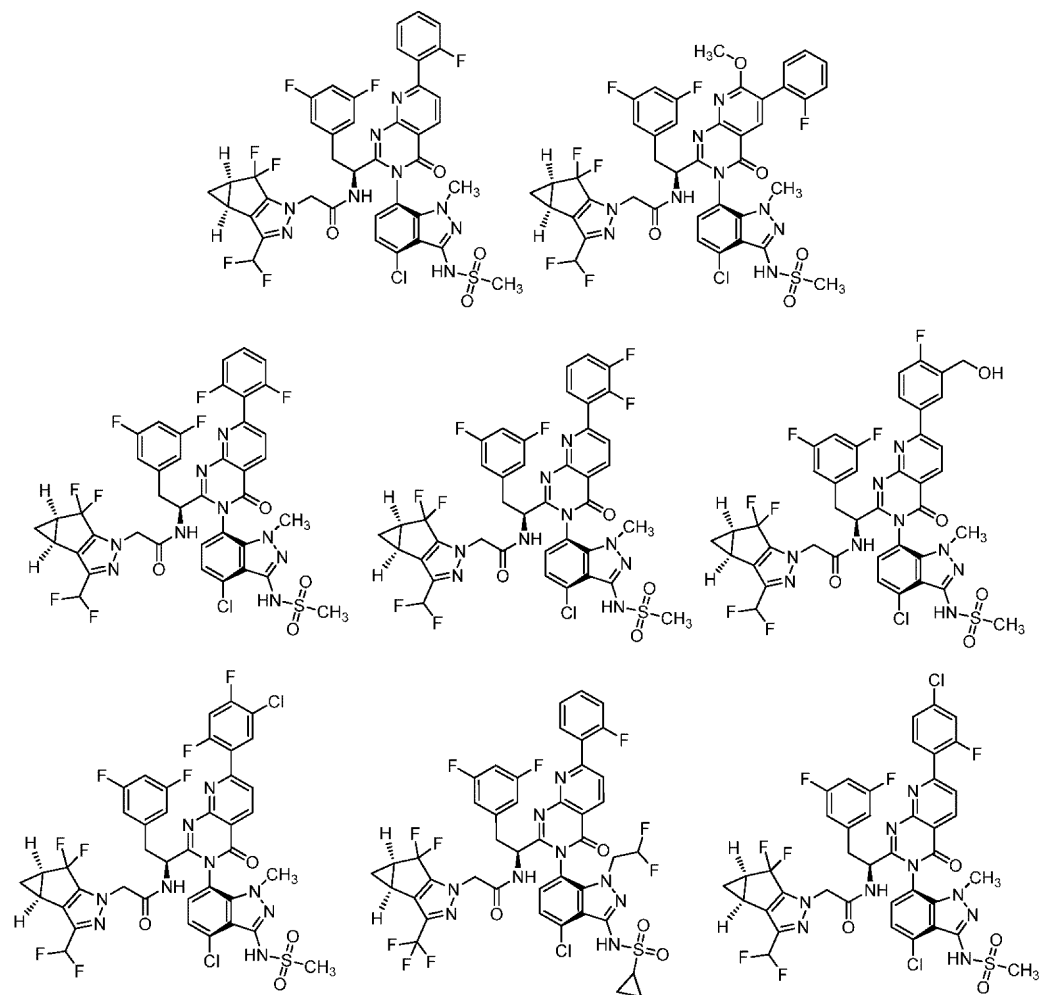
R³がクロリドであり、R⁴がメチル、2,2-ジフルオロエチル又は2,2,2-トリフルオロエチルであり、R⁵がメチル又はシクロプロピルである、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

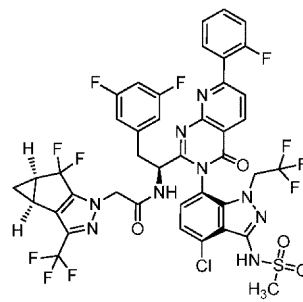
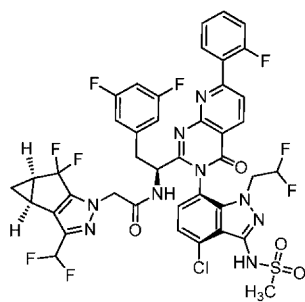
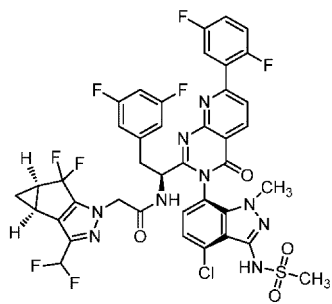
40

【請求項 1 2】

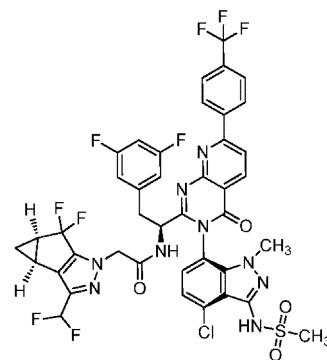
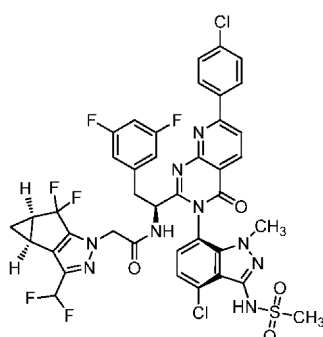
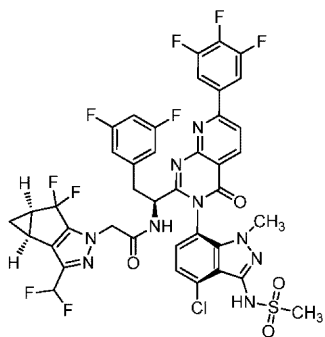
50

【化 1 1】

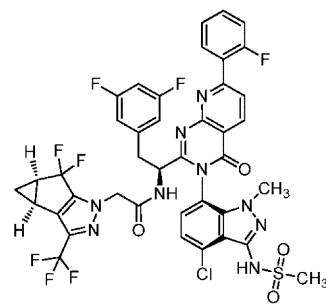
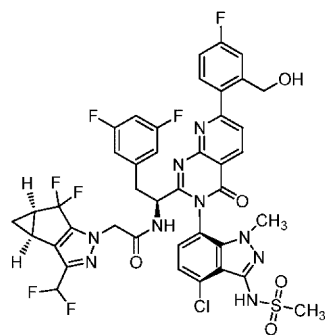
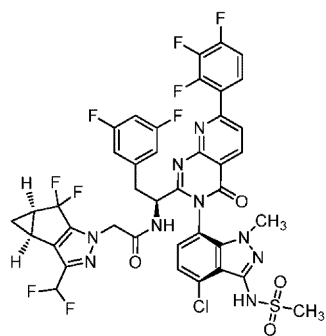




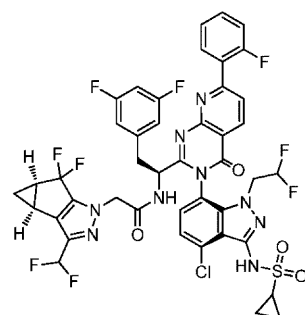
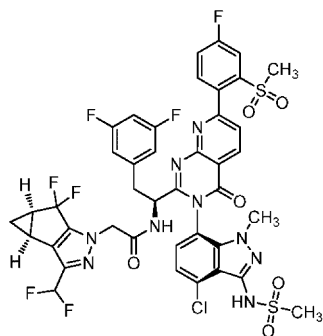
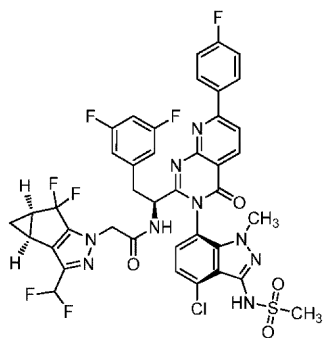
10



20

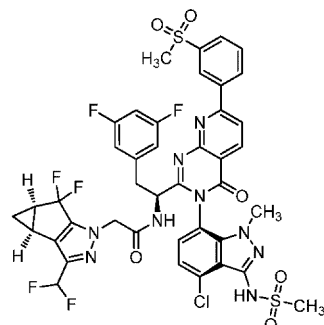
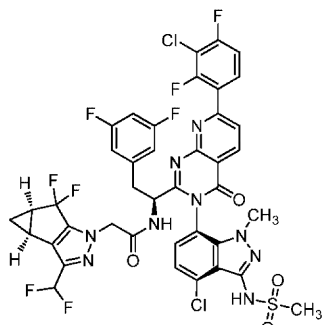
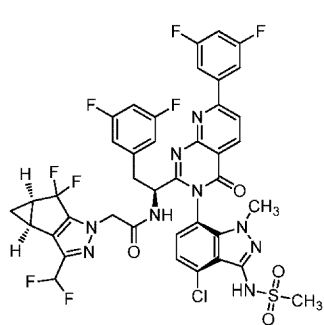


30

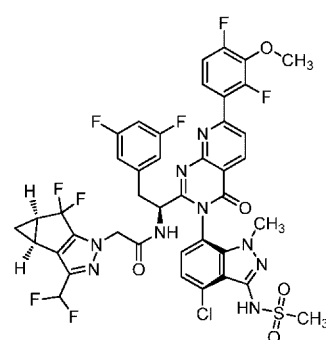
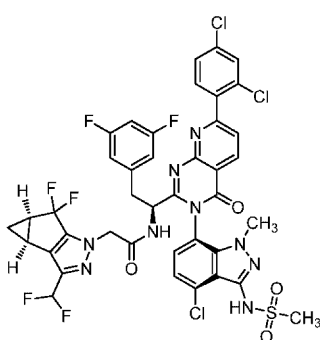
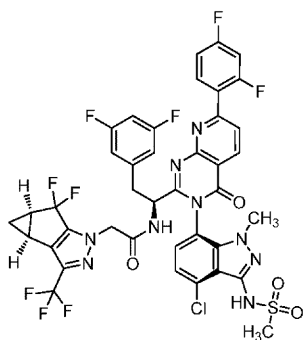


40

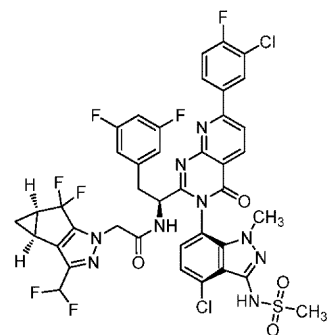
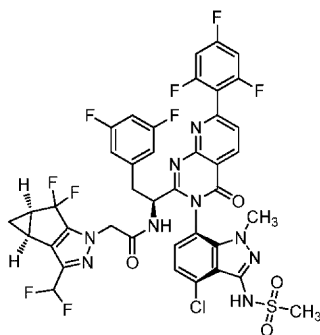
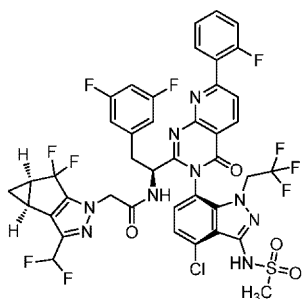
50



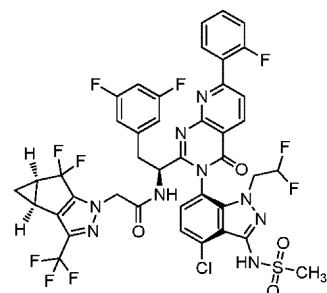
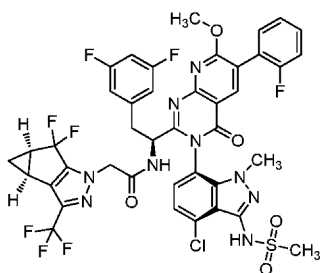
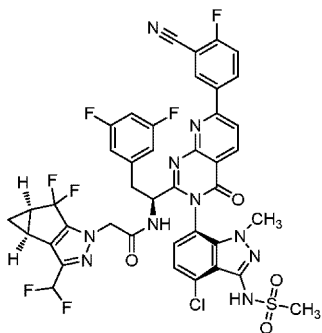
10



20

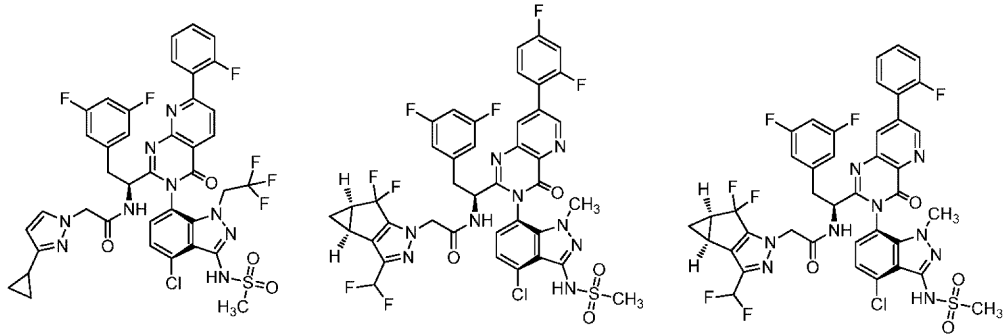


30

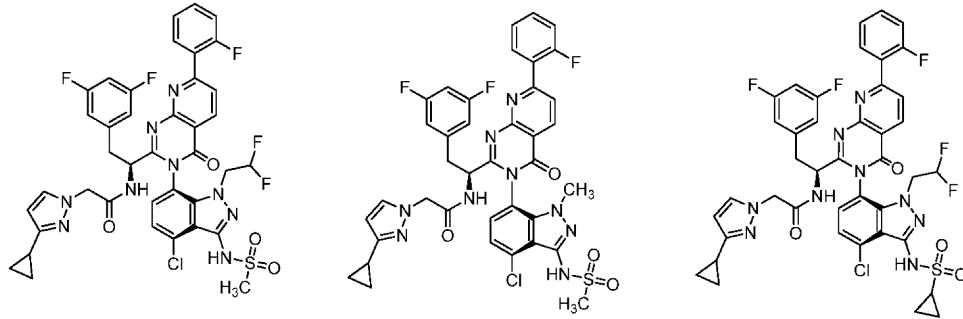


40

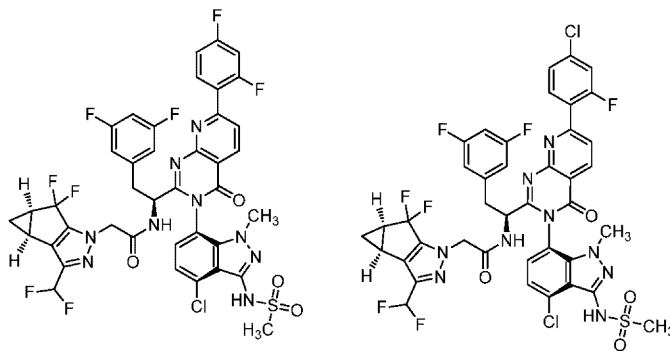
50



10



20



からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又は塩。

30

【請求項13】

請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物又は塩を含む、薬学的に許容される担体、賦形剤及び/又は希釈剤をさらに含む、医薬組成物。

【請求項14】

請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物又は塩を含む、HIV感染を処置するための医薬組成物。

【請求項15】

経口投与のための、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

筋肉内投与のための、請求項14に記載の医薬組成物。

40

【請求項17】

皮下投与のための、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項18】

ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤及びHIVインテグラーゼ阻害剤からなる群から選択される、AIDS又はHIV感染の処置に使用される少なくとも1つの他の薬剤と組み合わせて使用するための、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記少なくとも1つの他の薬剤が、ドルテグラビル、ラミブジン、ホステムサビル、カ

50

ボテグラビル、マラビロク、リルピビル、Reyataz、テノホビル、アラフェナミド、Ef DA、ドラビリン及びPrezistaからなる群から選択される、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記少なくとも1つの他の薬剤が、ドルテグラビル、ラミブジン、ホステムサビル及びカボテグラビルからなる群から選択される、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、治療において使用するための医薬組成物。

【請求項22】

HIV感染の処置のための医薬の製造における、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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

【背景技術】

【0002】

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

20

【0003】

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

30

【0004】

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

40

50

い抗レトロウイルス療法(ART)の一部として使用され得る新規の作用機序(MOA)は、現在の薬剤に耐性のウイルスに対して有効なはずであるので、なお果たすべき主要な役割を有し得る。

【0005】

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

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

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

20

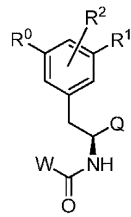
【課題を解決するための手段】

【0007】

一態様において、本発明は、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩：

【0008】

【化1】



30

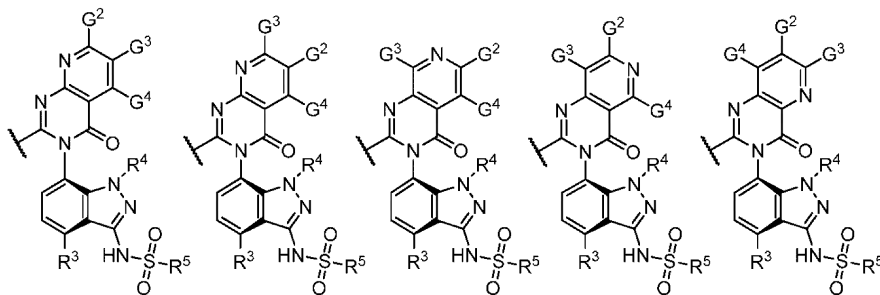
[式中、

R⁰、R¹及びR²は各々独立に、水素、Cl、F、-OMe、-CN又は-CH₃から選択され、但し、置換基Cl、-OMe及び-CH₃は2回を超えて使用されなくてもよく、置換基-CNは1回を超えて使用されなくてもよく、

Qは

【0009】

【化2】



40

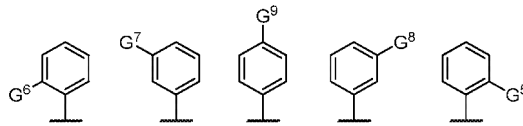
から選択され、

G²は

50

【 0 0 1 0 】

【 化 3 】



のうちの1つであり、

ここで、ベンゼン環はフッ素で最大2回、塩素で最大2回さらに置換されていてもよく、但し、ベンゼン環に直接結合している3個以下の置換基はハロゲンであり、ベンゼン環に直接結合している2個以下の置換基はクロリドであり、

G³及びG⁴は独立に、水素、メチル、フルオロ、クロロ又はOC₁~C₂アルキルから選択され、但し、G³及びG⁴の少なくとも1つは水素でなければならず、

G⁵は水素、メチル、フルオロ、クロロ、OC₁~C₃アルキル、シアノ、-CH₂OH又は-SO₂(C₁~C₃アルキル)であり、

G⁶は水素、メチル、フルオロ、クロロ又はOC₁~C₃アルキルであり、

G⁷は水素、メチル、フルオロ、クロロ、OC₁~C₃アルキル又はCOOHであり、

G⁸は水素、C₁~C₄アルキル、フルオロ、クロロ、OC₁~C₃アルキル、COOH、-CN、-CH₂OH又は-SO₂(C₁~C₃アルキル)であり、

G⁹は水素、C₁~C₄アルキル、フルオロ、クロロ、OC₁~C₃アルキル、COOH、CO-モルホリン、C(CH₃)₂CH₂OH又は-SO₂-モルホリンであり、ここで、C₁~C₄アルキルは1~3個のフッ素で場合により置換されており、

R³は水素、Cl又はFであり、

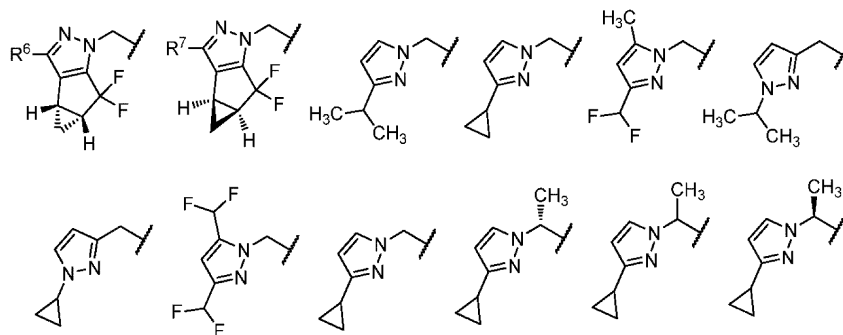
R⁴は水素、C₁~C₃アルキル又はシクロプロピルであり、ここで、C₁~C₃アルキルは1~3個のフッ素で場合により置換されており、シクロプロピルは1~2個のフッ素で場合により置換されており、

R⁵はC₁~C₃アルキル又はC₃~C₄シクロアルキルであり、

Wは

【 0 0 1 1 】

【 化 4 】



から選択され、

ここで、R⁶及びR⁷は独立に、1~3個のフッ素で場合により置換されているメチルから選択される]

を開示する。

【 0 0 1 2 】

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

【 0 0 1 3 】

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

10

20

30

40

50

【0014】

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

【0015】

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

【0016】

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

【発明を実施するための形態】

10

【0017】

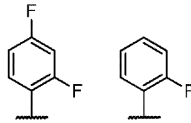
一実施形態において、本発明は、 G^2 がフッ素を含有する、化合物又は塩を開示する。別の実施形態において、本発明は、 G^2 の置換基が水素及びフッ素に制限されている、式Iの化合物又は塩を開示する。

【0018】

別の実施形態において、本発明は、 G^2 が

【0019】

【化5】



20

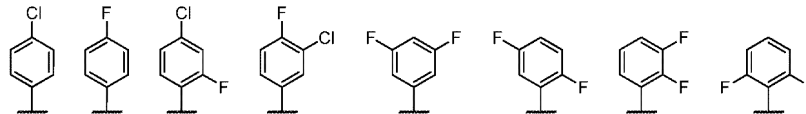
のうちの1つである、化合物又は塩を開示する。

【0020】

別の実施形態において、本発明は、 G^2 が

【0021】

【化6】



30

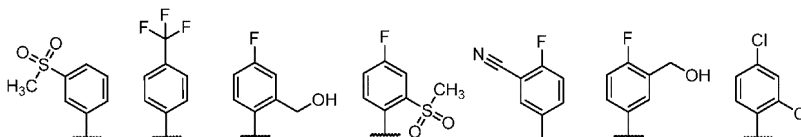
のうちの1つである、化合物又は塩を開示する。

【0022】

別の実施形態において、本発明は、 G^2 が

【0023】

【化7】



40

のうちの1つである、化合物又は塩を開示する。

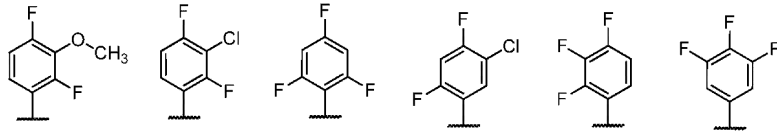
【0024】

別の実施形態において、本発明は、 G^2 が

【0025】

50

【化8】



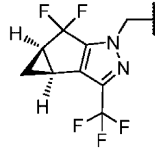
のうちの1つである、化合物又は塩を開示する。

【0026】

一実施形態において、本発明は、Wが

【0027】

【化9】



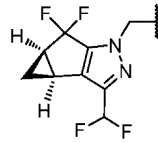
である、化合物又は塩を開示する。

【0028】

別の実施形態において、本発明は、Wが

【0029】

【化10】



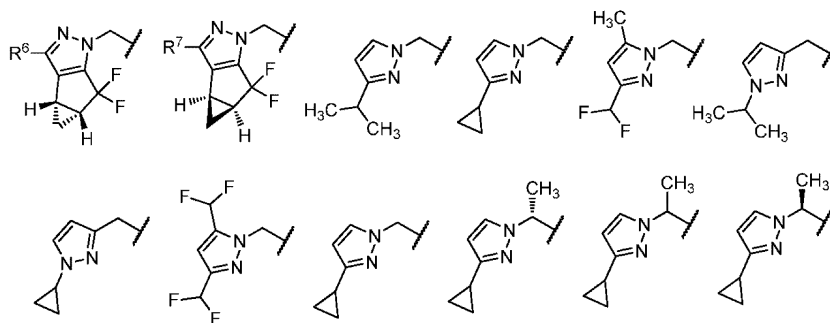
である、化合物又は塩を開示する。

【0030】

別の実施形態において、本発明は、Wが

【0031】

【化11】



のうちの1つであり、

ここで、 R^6 が、1個のフッ素で場合により置換されているメチルであり、 R^7 が、1~3個のフッ素で場合により置換されているメチルである、化合物又は塩を開示する。

【0032】

一実施形態において、本発明は、 R^0 がFであり、 R^1 がFであり、 R^2 がHである、化合物又は塩を開示する。別の実施形態において、本発明は、 R^0 、 R^1 及び R^2 が各々独立に、水素、F、Cl又は $-CH_3$ から選択され、但し、 R^0 、 R^1 及び R^2 基の少なくとも1つが水素であるが、 R^0 及び R^1 が両方ともFである場合には R^2 が水素ではない、化合物又は塩を開示する。

10

20

30

40

50

別の実施形態において、本発明は、 R^0 、 R^1 及び R^2 が各々独立に、Cl、F、-OMe、-CN又は-CH₃から選択され、但し、置換基Cl、-OMe及び-CH₃が2回を超えて使用されなくてもよく、置換基-CNが1回を超えて使用されなくてもよい、化合物又は塩を開示する。

【0033】

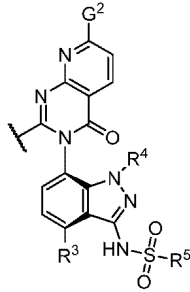
一実施形態において、本発明は、 R^3 がクロリドであり、 R^4 がメチル、2,2-ジフルオロエチル又は2,2,2-トリフルオロエチルであり、 R^5 がメチル又はシクロプロピルである、化合物又は塩を開示する。

【0034】

一実施形態において、本発明は、Qが

【0035】

【化12】



10

20

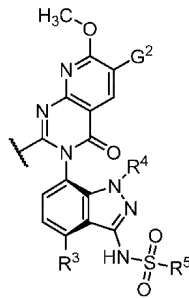
である、化合物又は塩を開示する。

【0036】

別の実施形態において、本発明は、Qが

【0037】

【化13】



30

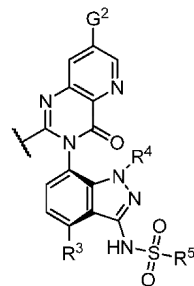
である、化合物又は塩を開示する。

【0038】

別の実施形態において、本発明は、Qが

【0039】

【化14】



40

である、化合物又は塩を開示する。

【0040】

50

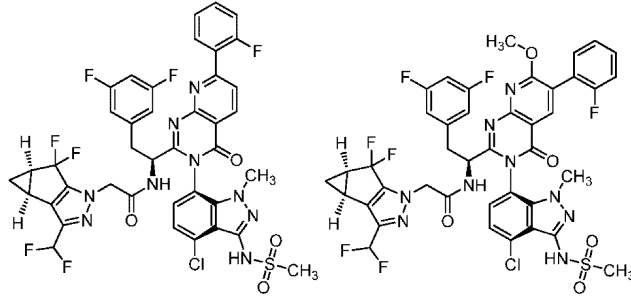
本発明の好ましい実施形態は、上述の実施形態の任意の組合せを含む、化合物、及びその塩を含む。

【0041】

一実施形態において、本発明は、

【0042】

【化15】



10

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

【0043】

別の実施形態において、本発明は、

【0044】

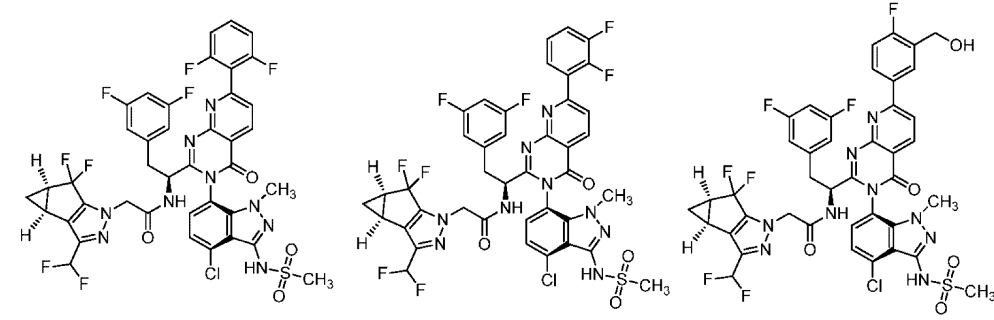
20

30

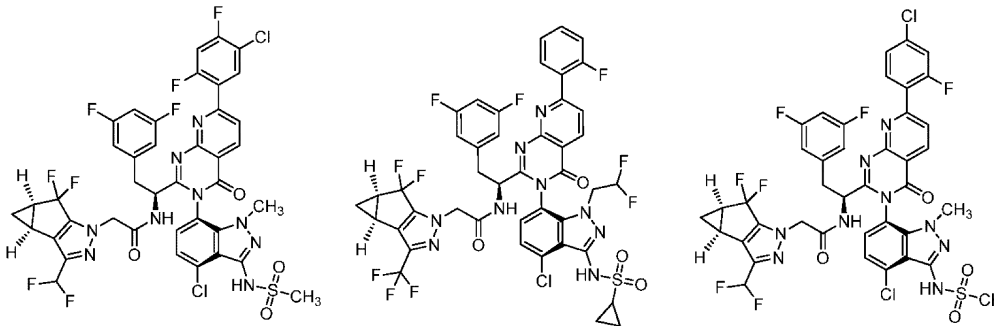
40

50

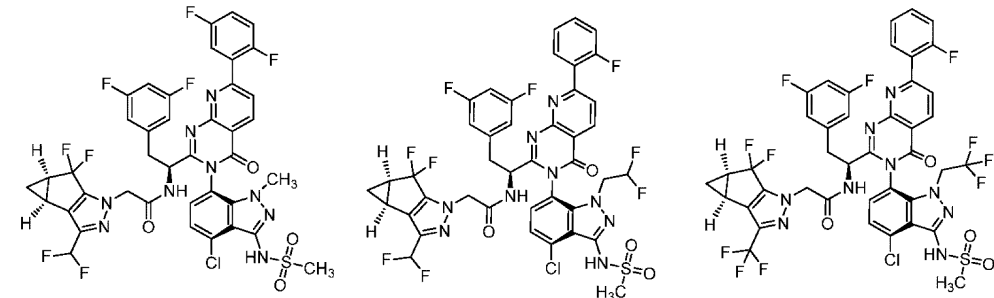
【化 16】



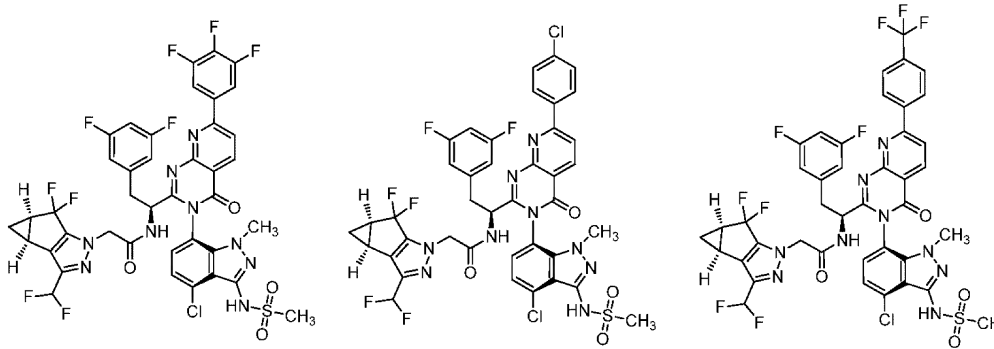
10



20

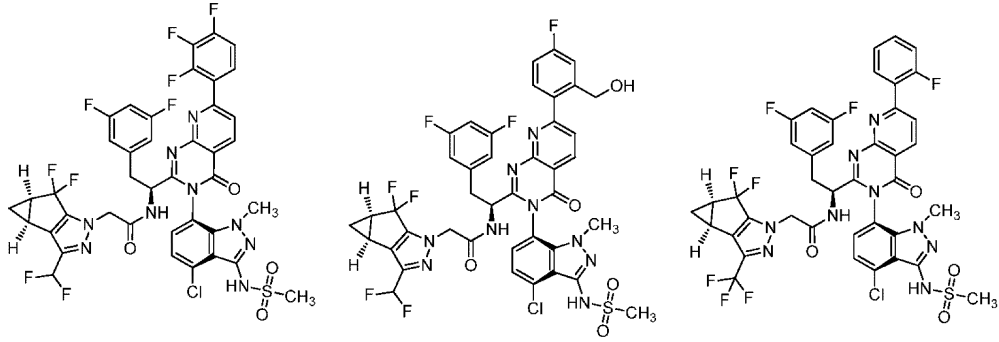


30

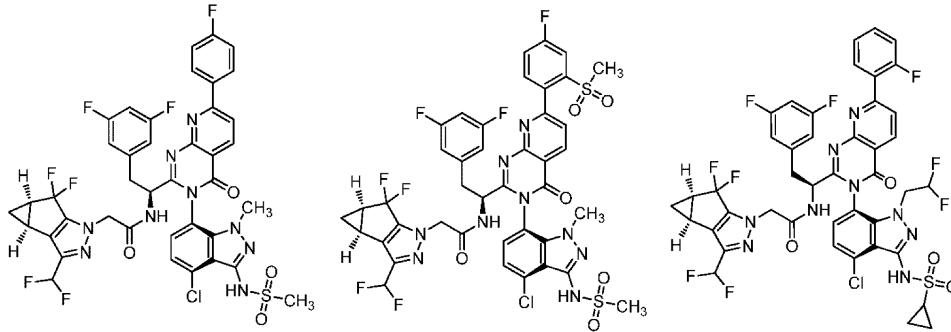


40

50



10



20

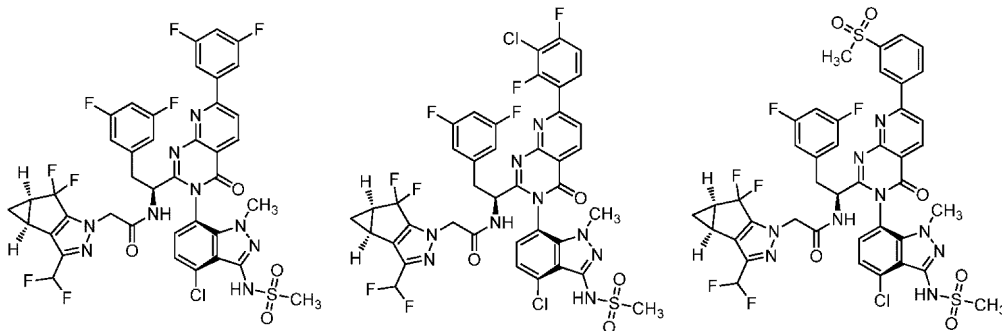
及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、化合物又は塩を開示する。

【0045】

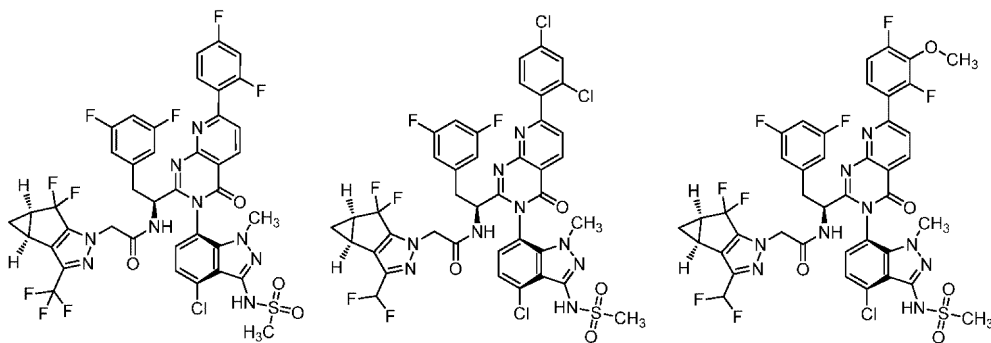
別の実施形態において、本発明は、

【0046】

【化17】

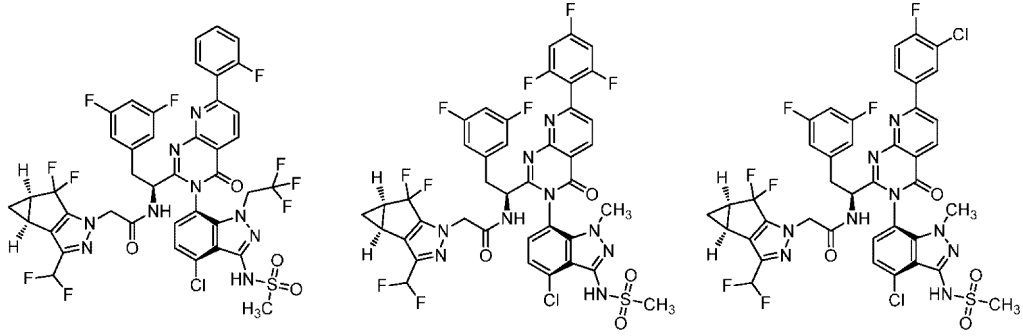


30

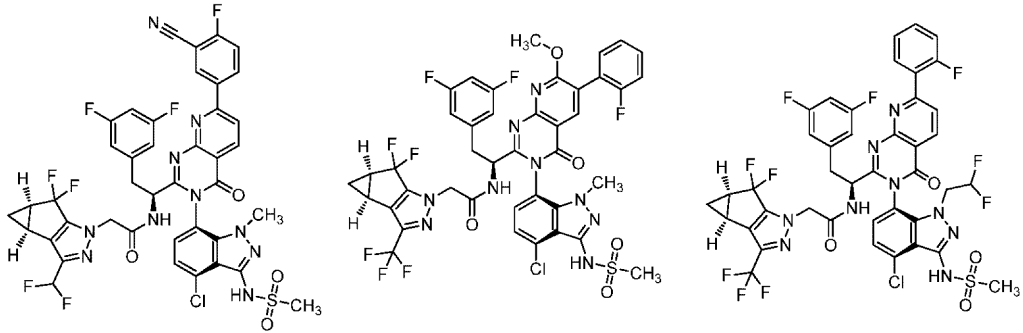


40

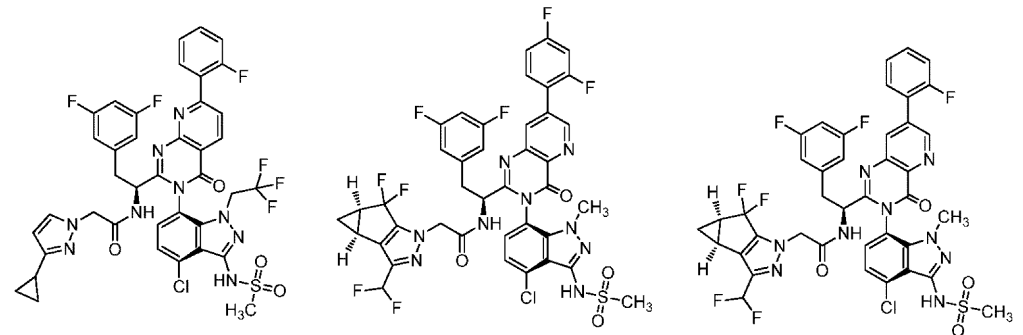
50



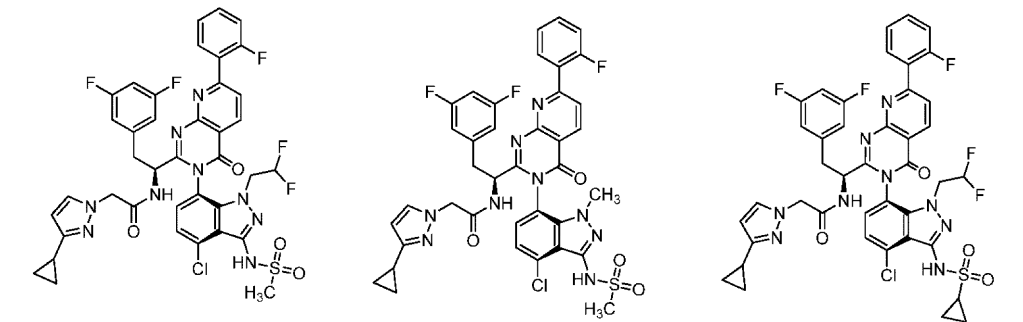
10



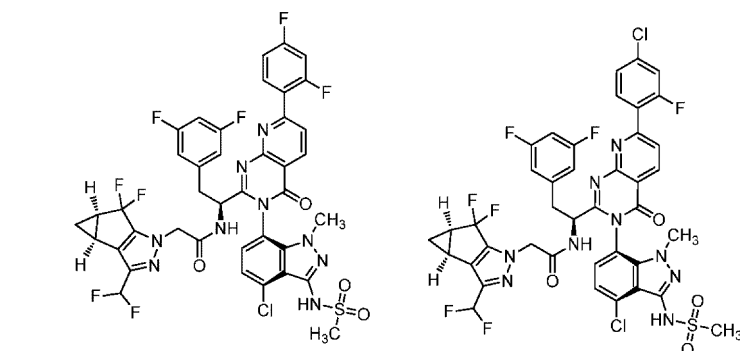
20



30



40



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

50

【0047】

式(1)の化合物の塩は薬学的に許容される。そのような塩は酸付加塩であっても塩基付加塩であってもよい。好適な薬学的に許容される塩の概説については、Berge et al, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977を参照されたい。一実施形態において、酸付加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、糖酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、カンシル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びパモ酸塩から選択される。一実施形態において、塩基付加塩には、金属塩(例えばナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム及び亜鉛)及びアンモニウム塩(例えばイソプロピルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミンの塩)が含まれる。その他の塩(例えばトリフルオロ酢酸塩及びシュウ酸塩)は、式(1)の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩の製造に使用してもよく、本発明の範囲内に含まれる。式(1)の化合物の塩の全ての可能な化学量論的及び非化学量論的形態が本発明の範囲内に含まれる。酸及び塩基付加塩は、式(1)の化合物を好適な溶媒中にて適切な酸又は塩基で処理し、続いて結晶化及び濾過を行うことによって、熟練した化学者により調製され得る。

10

【0048】

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

20

【0049】

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

30

40

【0050】

本発明の方法において、好ましい投与経路は、経口、筋肉内に送達する注射によるもの、及び皮下に送達する注射によるものである。したがって、好ましい医薬組成物は、これらの投与経路に適した組成物、例えば錠剤又は注射可能な組成物である。

【0051】

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

【0052】

50

本発明の化合物及びそれらの塩、溶媒和物、又はそれらの他の薬学的に許容される誘導体は、単独で、又は他の治療剤と組み合わせて用いることができる。本発明の化合物及び任意の他の薬学的に活性な薬剤(複数可)と一緒に投与しても別々に投与してもよく、別々に投与する場合には、投与は同時に又は連続的に任意の順序で行うことができる。本発明の化合物及び他の薬学的に活性な薬剤(複数可)の量並びに投与の相対的なタイミングは、所望の併用治療効果が達成されるように選択されることになる。本発明の化合物及びそれらの塩、溶媒和物又は他の薬学的に許容される誘導体と他の処置剤とを組み合わせた投与は、(1)複数の化合物を含む単一の医薬組成物又は(2)各々が化合物のうちの1つを含む別々の医薬組成物にて同時に投与することにより組み合わせたものであってもよい。代替的に、組合せは、一方の処置剤を最初に投与して他方を2番目に投与するか又はその逆の順序で投与する連続的方法で、別々に投与してもよく、適切な場合には、異なる薬剤を異なるスケジュールで投与することができる。そのような連続的投与は、時間的に近くても時間的に離れていてもよい。

10

【0053】

したがって、本発明の化合物は、HIVの予防又は処置において有用な1つ以上の薬剤と組み合わせて使用することができる。

【実施例】

【0054】

様々な実施形態による本発明の化合物は、以下に続く特定の実施例における以下のスキームの方法を含む、当技術分野で利用可能な様々な方法により製造することができる。合成スキームにおいて示される構造番号付け及び可変要素番号付けは、特許請求の範囲又は本明細書の残りの部分における構造又は可変要素番号付けとは異なり得、これらと混同されるべきではない。スキームにおける可変要素は、本発明の化合物のいくつかを製造する方法を例示することのみを意図するものである。

20

【0055】

スキームで使用される略語は一般的に、当技術分野で使用される慣例に従う。実施例で使用されるいくつかの具体的な化学的略語は、以下の通りに定義される:「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミド、「MeOH」はメタノール、「Ar」はアリール、「TFA」はトリフルオロ酢酸、「BOC」はt-ブトキシカーボネート、「DMSO」はジメチルスルホキシド、「h」は時間、「rt」は室温又は保持時間(文脈により決定される)、「min」は分、「EtOAc」は酢酸エチル、「THF」はテトラヒドロフラン、「Et₂O」はジエチルエーテル、「DMAP」は4-ジメチルアミノピリジン、「DCE」は1,2-ジクロロエタン、「ACN」はアセトニトリル、「DME」は1,2-ジメトキシエタン、「HATU」は(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート)、「DIEA」又は「DIPEA」はジイソプロピルエチルアミンである。

30

【0056】

本明細書で使用されるある特定の他の略語は、以下の通りに定義される:「1x」は1回、「2x」は2回、「3x」は3回、「°」は摂氏度、「eq」は当量又は複数の当量、「g」はグラム又は複数のグラム、「mg」はミリグラム又は複数のミリグラム、「L」はリットル又は複数のリットル、「mL」はミリリットル又は複数のミリリットル、「μL」はマイクロリットル又は複数のマイクロリットル、「N」は規定、「M」はモル濃度、「mmol」はミリモル又は複数のミリモル、「min」は分又は複数の分、「h」は時間又は複数の時間、「rt」は室温、「RT」は保持時間、「atm」は気圧、「psi」は1平方インチ当たりのポンド、「conc.」は濃縮、「sat」又は「sat'd」は飽和、「MW」は分子量、「mp」は融点、「ee」はエナンチオマー過剰率、「MS」又は「Mass Spec」は質量分析、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析、「HR」は高分解能、「HRMS」は高分解能質量分析、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析、「HPLC」は高圧液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」は逆相HPLC、「TLC」又は「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「NMR」は核磁気共鳴分光法、「1H」はプロトン、「δ」はデルタ、「s」は一重項、「d」は二重項、「t」は三重項、「q」は四重項、「m」は多重項、「br」は幅広、「Hz」はヘ

40

50

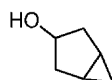
ルツであり、「 α 」、「 β 」、「R」、「S」、「E」及び「Z」は、当業者によく知られている立体化学的名称である。

【0057】

以下の実施例は、例示としてのみ提供されており、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【0058】

【化18】



10

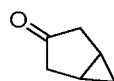
ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オール

DCM(1200mL)中のシクロペンタ-3-エノール(130g、1545mmol)の攪拌溶液に、ジエチル亜鉛(ヘキサン中1.0M、3091mL、3091mmol)を0~5 で3時間かけて滴下添加し、続いてDCM(300mL)中のジヨードメタン(249mL、3091mmol)を0 で1時間かけて滴下添加した。反応混合物を27 に加温し(注記:白色沈殿物が観察された)、N₂雰囲気下で16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO₂、20%EtOAc/pet、R_f=0.3、UV不活性、PMA活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(1.5L)でクエンチし、セライトベッドに通して濾過した。水層をDCM(2×1000mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製のビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オール(180g、収率:粗製)を赤色がかった液体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) = 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).

20

【0059】

【化19】



30

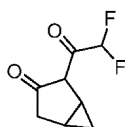
ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン

DCM(5000mL)中のビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オール(210g、2054mmol)の攪拌溶液に、デス-マーチンペルヨージナン(954g、2249mmol)を0 で少量ずつ添加し、N₂雰囲気下で27 に加温し、16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO₂、20%アセトン/Hex、R_f=0.3、UV不活性、PMA活性)によりモニターした。完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を1N NaOH溶液(8×1000mL)で洗浄し、DCM(5×1000mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下(浴温度:20)で濃縮して、粗化合物を褐色液体として得、これを70 での下方蒸留により精製して、ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン(125g、収率:62%、淡黄色粘性液体)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) = 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).

40

【0060】

【化20】



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

THF(1500mL)中のビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン(125g、1274mmol)の攪拌溶液

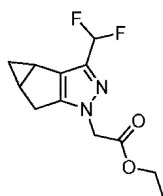
50

に、LDA(THF中2.0M、0.701L、1402mmol)をN₂雰囲気下、-78℃で添加し、1時間攪拌し、続いてTHF(300mL)中のジフルオロ酢酸エチル(174g、1402mmol)を-78℃で30分間ゆっくりと添加した。添加後、反応混合物を27℃に加熱し、N₂雰囲気下で1時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO₂、20%アセトン/ヘキサン、R_f=0.3、UV活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を1N HCl(2000mL)でクエンチし、30分間攪拌し、EtOAc(3×1000mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1000mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、2-(2,2-ジフルオロアセチル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン(180g、収率:71.2%、淡黄色粘性液体を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) = 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).

10

【0061】

【化21】



20

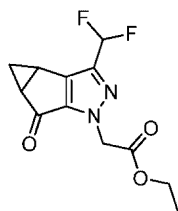
エチル2-(3-(ジフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセテート

エタノール(2L)中の2-(2,2-ジフルオロアセチル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン(180g、910mmol)の攪拌溶液に、エチル2-ヒドラジニルアセテート塩酸塩(422g、2729mmol)を添加し、続いて硫酸(20mL、375mmol)をN₂雰囲気下、27℃で添加し、30分間攪拌した。反応混合物を100℃にさらに加熱し、16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO₂、20%アセトン/ヘキサン、R_f=0.3、UV活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を減圧下で蒸発させ、残留物をEtOAc(2000mL)に溶解し、水(2×1L)、ブライン(1.0L)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物(N66158-21-A1、440g)を得た。上記粗化合物を、溶離液として0~2%アセトン/Petを用いるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:100~200メッシュ)により精製した。生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、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(110g、収率:46.4%をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 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). LCMS M+H=257.13.

30

【0062】

【化22】



40

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

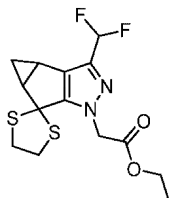
0 のシクロヘキサン(3.5L)中のエチル2-(3-(ジフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセテート(110g、

50

422mmol)及びセライト(395g)の攪拌溶液に、ニクロム酸ピリジニウム(794g、2110mmol)を少量ずつ添加し、続いてtert-ブチルヒドロペルオキシド(355mL、2130mmol)をN₂雰囲気下で10分間かけて滴下添加した。反応混合物を27℃に加熱し、48時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO₂、30%アセトン/pet、R_f=0.4、UV活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を濾過し、EtOAc(1000mL)で洗浄した。有機層を飽和Na₂S₂O₃水溶液(2×500ml)、飽和FeSO₄(300ml)及びブライン(500ml)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、粗化合物(150g)を得た。

【0063】

【化23】



10

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

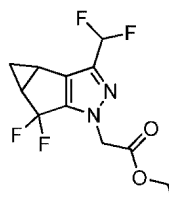
DCM(1500mL)中のエチル2-(3-(ジフルオロメチル)-5-オキソ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセテート(75g、269mmol)の攪拌溶液に、エタン-1,2-ジチオール(43.0mL、511mmol)を添加し、続いて三フッ化ホウ素酢酸(72.6mL、511mmol)をN₂雰囲気下、27℃で添加し、27℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO₂、20%アセトン/Pet、R_f=0.35、UV活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を0℃に冷却し、飽和NaHCO₃(500mL)で中和し、DCM(2×1000mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(1000mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、粗製のN66187-25-A1を褐色液体として得た。上記粗製物を、溶離液として5~10%EtOAc/Petを用いるシリカゲル(100~200メッシュ)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、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(80g、収率:74.0%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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.

20

30

【0064】

【化24】



40

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

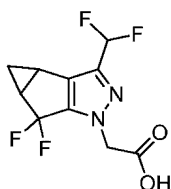
DCM(20mL)中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(26.3g、92mmol)の攪拌溶液に、HF-ピリジン(2.460g、24.83mmol)をN₂雰囲気下、-70℃で添加し、30分間攪拌し、続いてDCM(20mL)中のエチル2-(3-(ジフルオロメチル)-4,4a-ジヒドロスピロ[シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-5,2'-[1,3]ジチオラン]-1(3bH)-イル)アセテート(10g 24.83mmol)を同じ温度で添加した。反応混合物を-40℃に

50

加温し、1時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO₂、30%EtOAc/Pet、R_f=0.3、UV不活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を飽和NaHCO₃(200mL)で中和し、27 にてEtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(50ml)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、粗製物(15g)を褐色ガム状物として得た。上記粗化合物を、溶離液として0~25%EtOAc/Petを用いるシリカゲル(100~200メッシュ)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、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(8.5g、収率:91%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) = 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.

【0065】

【化25】



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

THF(17mL)及びMeOH(65.6mL)中のエチル2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセテート(15g、49.8mmol)の攪拌溶液に、LiOH(水65.6mL中1.788g、74.7mmol)をN₂雰囲気下、0 で添加した。反応混合物を27 で3時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO₂、5%MeOH/DCM、R_f=0.2、UV活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を減圧下で蒸発させ、水(50mL)で希釈し、EtOAc(2×250mL)で洗浄して不純物を除去した。水層を1N HClでpH=2~3まで酸性化し、EtOAc(3×1000mL)で抽出した。合わせた有機物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、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(14g、収率:98%)をオフホワイトの固体として得た。LCMS M+H = 265.15.

【0066】

【化26】



7-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-アミン

エタノール(1.08L)中の3-ブロモ-6-クロロ-2-フルオロベンゾニトリル(360.0g、1.55 mol、1.0当量)の溶液に、メチルヒドラジン硫酸塩(1.11kg、7.73 mol、5.0当量)を添加し、続いてトリエチルアミン(1.3L、9.3 mol、6.0当量)を25~35 で添加した。反応混合物を110 に加熱し、15時間維持した(反応をTLCによりモニターした)。反応の完了後、混合物を室温に冷却した。水(3.0L)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。固体を濾過により単離し、水で洗浄した。湿潤固体を真空下、50 で12~15時間乾燥させた。粗固体をカラムクロマトグラフィー(10%EA/ヘキサン~40%EA/ヘキサン)により精製して、生成物を淡黄色固体として得た。収量:185.0g(46.0%)。

【0067】

10

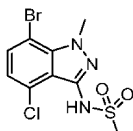
20

30

40

50

【化27】



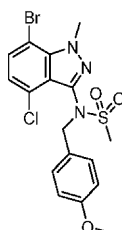
N-(7-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド

DCM(30mL)中の7-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-アミン(1.40g、5.37mmol)の溶液に、ヒューニッヒ塩基(3.75mL、21.5mmol)を添加し、次いで反応物を氷浴中で冷却し、メタンスルホニルクロリド(1.26mL、16.1mmol)を添加した。反応混合物をこの温度で1時間攪拌した(沈殿物が形成された)。次いで、混合物をジクロロメタン(100mL)で希釈し、水、1M HCl及びブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をEtOH(30ml)及び10mlの20%NaOH水溶液に取り入れた。得られた混合物を均一な溶液になるまでヒートガンで加熱し、室温で30分間攪拌した。混合物を水(80mL)で希釈し、1N HCl(60mL)で酸性化した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題生成物(1.5g)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.48 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.95 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.42 (s, 3H). LC/MS (M+H)⁺ = 337.80.

10

【0068】

【化28】



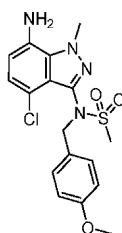
N-(7-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

DMF(30mL)中のN-(7-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(1.3g、3.84mmol)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(0.625mL、4.61mmol)の混合物に、炭酸セシウム(1.626g、4.99mmol)を添加し、混合物を80℃で2時間加熱した。混合物を水(100mL)に注ぎ入れ、EtOAc(50ml、2×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をBioatag(0~35%EtOAc-ヘキサン)により精製して、表題生成物(1.5g)を白色泡状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.44 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.99 (br s, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.40 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

30

【0069】

【化29】



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

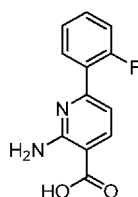
50

ンスルホンアミド

参考文献: Andersen, Jacob et al, Synlett 2005 (14), 2209-2213に従う。NMP(10mL)中のN-(7-ブromo-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(600.0mg、1.308mmol)、ヨウ化銅(I)(49.8mg、0.262mmol)、アスコルビン酸ナトリウム(518mg、2.62mmol)及び(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(46.5mg、0.327mmol)の混合物に、水(2.0mL)中のアジ化ナトリウム(255mg、3.92mmol)の溶液を添加した。次いで、混合物を密封し、マイクロ波システムにおいて120℃で2.5時間加熱した。次いで、混合物をセライトのパッドを通して濾過し、パッドをEtOAcで洗浄した。濾液を水(100mL)に注ぎ入れ、EtOAc(50ml、2×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。残留物をBiotage(5~100%EtOAc/ヘキサン)により精製して、表題生成物(400mg)をオフホワイトの固体として得た。F¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.33 - 7.29 (m, 2H), 6.89 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 6.48 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.11 (br.s, 1H), 4.81 (br.s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.80 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.99 (s, 3H). LC/MS (M+H)⁺ = 395.00.

【0070】

【化30】

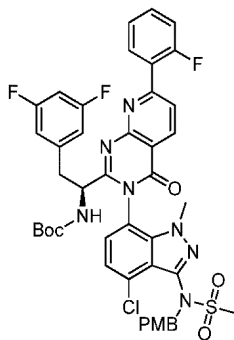


2-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)ニコチン酸

ジオキサン(46mL)及び水(12mL)中の2-アミノ-6-クロロニコチン酸(1.0g、5.79mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(0.21g、0.29mmol)、(2-フルオロフェニル)ボロン酸(1.14g、8.11mmol)及び炭酸ナトリウム(1.23g、11.59mmol)の溶液を脱気し、100℃に3時間加熱した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水に添加し、エーテルで洗浄した。次いで、水層を0.5M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、純度約80%の半純粋生成物のオフホワイトの固体(0.87g、65%)を得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺.

【0071】

【化31】



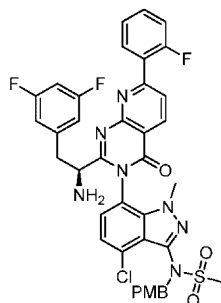
(S)-tert-ブチル(1-(3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート

圧力バイアル内のピリジン(6.03mL)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(0.908g、3.01mmol)、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(1.190g、3.01mmol)及び亜リン酸ジフェニル(2.334mL、12.06mmol)の混合物を、アルミニウムブロック内にて75℃で2時間加熱し、室温に冷却した。反応物をEtOAc(約150mL)で希釈し、0.5Mクエン酸で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、ヘキサン中0~50%酢酸エチル、次いでヘキサン中50~70%酢酸エチル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(220g iscoカラム)により精製した。所望の画分を濃縮して、黄色固体(1.37g、52%)を得た。LC/MS: m/z = 874.25 [M+1]⁺。

【0072】

【化32】



10

20

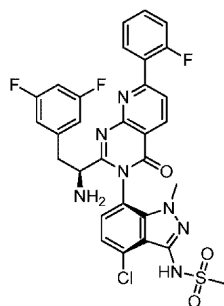
(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド

DCM(3.92mL)中のtert-ブチル(S)-(1-(3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(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(1.37g、1.567mmol)の溶液に、ジオキサン中4N HCl(3.92mL、15.67mmol)を添加した。1時間攪拌した後、得られた淡黄色懸濁液をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色固体(1.16g、96%)を得、これをさらに精製することなく用いた。LC/MS: m/z = 774.20 [M+1]⁺。

30

【0073】

【化33】



40

(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

DCM(7.56ml)及びTFA(4.73mL)中の(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(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(1.17g、1.511mmol)の溶液に、TfOH(0.403mL、4.53mmol)を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を1M NaOHとEtOAcとの間で分配した。

50

EtOAc層を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。アトロプ異性体の粗混合物を、ヘキサン中20~100%酢酸エチルを使用するシリカゲル(120g iscoカラム)上で精製した。所望の画分を濃縮して、オフホワイトの固体を得た。この固体を、95:5 水:0.1%TFA含有アセトニトリル中10~60%95:5 CH_3CN :0.1%TFA含有水を使用する275g C18カラム上でさらに精製して、アトロプ異性体を分離した。第2の(主)溶出ピークを濃縮した(220mg)。主アトロプ異性体を、A:B勾配、溶媒A 80%ヘプタン、0.1%TFA 溶媒B 20%エタノール、0.1%TFAを使用するChiralpak ID、25mm x 250mm、5 μ カラム上でのSFCクロマトグラフィーによりキラル精製して、所望の生成物(176mg、18%、キラル純度98.2%)を得た。LC/MS: $m/z = 654.15 [M+1]^+$ 。

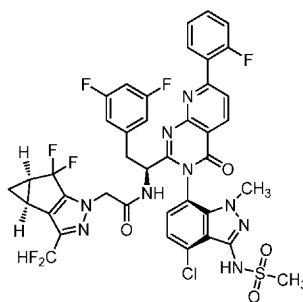
【0074】

10

[実施例1]

【0075】

【化34】



20

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド

DMF(1mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(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(0.03g、0.039mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(11mg、0.041mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(0.018g、0.047mmol)及びDIPEA(0.024mL、0.137mmol)を添加した。1時間後、反応混合物を分取HPLCにより直接精製した。精製条件:カラム:Zorbax Eclipse Plus C18、21.2 x 100mm、5 μ m粒子;溶媒A=100%水中0.1%ギ酸。溶媒B=アセトニトリル。流速=40mL/分。開始%B=55 最終%B=75。勾配時間=7分、次いで98%Bで2分保持。波長=215及び254nm。ESI+範囲:150~1500ダルトン。生成物を単離した。(0.0143g、28%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, メタノール- d_4) 8.73 - 8.81 (m, 1 H) 8.05 - 8.15 (m, 2 H) 7.58 - 7.68 (m, 1 H) 7.25 - 7.49 (m, 4 H) 6.52 - 6.85 (m, 4 H) 4.89 - 4.93 (m, 1 H) 4.54 - 4.64 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 3.49 - 3.55 (m, 1 H) 3.34 - 3.36 (m, 1 H) 3.26 (s, 3 H) 3.12 - 3.20 (m, 1 H) 2.38 - 2.47 (m, 2 H) 1.33 - 1.40 (m, 1 H) 0.98 - 1.04 (m, 1 H)。LC/MS保持時間= 1.39分; $m/z = 899.2 [M]^+$ (カラム: Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 μ m粒子; 溶媒A = 100%水中0.1%ギ酸。溶媒B = 100%アセトニトリル中0.1%ギ酸。流速 = 0.8 mL/分。開始% B = 5。終了% B = 95。勾配時間 = 1.6分、次いで95%Bで0.25分ホールド。波長 = 215 nm)。

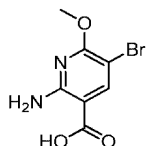
30

40

【0076】

50

【化35】

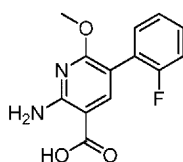


2-アミノ-5-ブロモ-6-メトキシニコチン酸

AcOH(60mL)中の2-アミノ-6-メトキシニコチン酸(3.0g、17.84mmol)のスラリーに、NBS(3.81g、21.41mmol)を添加した。20分後、混合物を水(500mL)中に添加し、得られた沈殿物を濾過して、生成物(2.85g、91%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 12.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H). LC/MS: m/z = 247.0 [M+1]⁺.

【0077】

【化36】

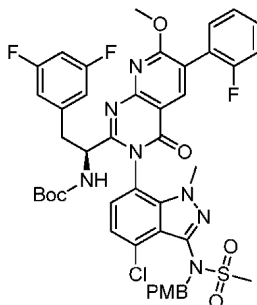


2-アミノ-5-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシニコチン酸

脱気したジオキサン(32mL)及び水(8mL)中の2-アミノ-5-ブロモ-6-メトキシニコチン酸(1.0g、4.05mmol)、(2-フルオロフェニル)ボロン酸(0.79g、5.67mmol)、炭酸ナトリウム(0.86g、8.10mmol)及びPd(dppf)₂Cl₂(0.15g、0.202mmol)の溶液を、100に3時間加熱した。周囲温度に冷却したら、反応物を水に添加し、エーテル(x2)で洗浄した。水層を0.5Mクエン酸で酸性化し、濾過した。粗生成物をフラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィー(20~100%EtOAc/hex 1%AcOH含有)により精製して、半純粋生成物(0.60g)を得た。この物質をC18逆相クロマトグラフィー(10~60%MeCN/水、0.1%TFA)によりさらに精製して、生成物(0.36g、34%)白色固体を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 12.55 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (br s, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.22 (br t, J=7.78 Hz, 2H). LC/MS: m/z = 263.15 [M+1]⁺.

【0078】

【化37】



(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)-6-(2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-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

ピリジン(2.75ml)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(0.414g、1.373mmol)、2-アミノ-5-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシニコチン酸(0.36g、1.373mmol)及び亜リン酸ジフェニル(1.063ml、5.49mmol)の混合物を、1時間攪拌した。次いで、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)メタンサルホンアミド(0.542g、1.373mmol)を添加し、

10

20

30

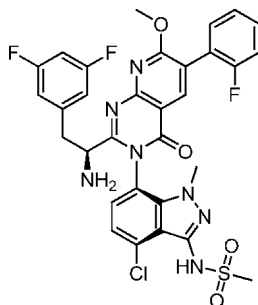
40

50

反応物を75 に2.5時間加熱した。周囲温度に冷却したら、反応物を真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中0~60%酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィー(220g iscoカラム)により精製して、生成物(0.54g、44%)を淡黄色固体として得た。LC/MS: $m/z = 904.25 [M+1]^+$.

【0079】

【化38】



10

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

DCM(2.99ml)及びTFA(1.867ml)中の(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)-6-(2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-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(0.54g、0.597mmol)の溶液に、TfOH(0.053 ml、0.597mmol)を添加した。混合物を1時間攪拌し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルと1M NaOHとの間で分配した。EtOAc層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中20~80%酢酸エチルを使用するシリカゲル(80g iscoカラム)上で精製して、オフホワイトの固体(0.257g)、第1の溶出/主アトロプ異性体を得た。この生成物をSFCクロマトグラフィーによりキラル精製した:溶媒A:(70%)のヘプタン、溶媒B:(30%)のエタノール、カラム:ChiralPak ID(25 x 250mm、5ミクロン)流速45ml/分、波長- 214、220nm 温度 周囲温度。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.16 - 8.30 (m, 1 H) 7.20 - 7.53 (m, 6 H) 6.87 - 7.05 (m, 1 H) 6.60 - 6.71 (m, 2 H) 3.95 - 4.04 (m, 3 H) 3.59 - 3.71 (m, 3 H) 3.42 - 3.50 (m, 1 H) 3.17 - 3.23 (m, 1 H) 3.11 - 3.16 (m, 3 H) 2.77 - 2.84 (m, 1 H). LC/MS: $m/z = 684.20 [M+1]^+$.

20

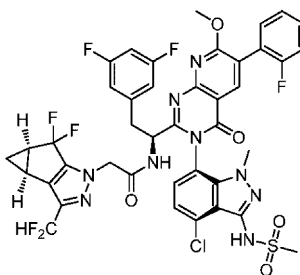
30

【0080】

[実施例2]

【0081】

【化39】



40

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

50

ゾール-1-イル)アセトアミド

DMF(0.731mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-6-(2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-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(0.05g、0.073mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.019g、0.073mmol)、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)(0.028g、0.073mmol)及びDIPEA(0.013mL、0.073mmol)を添加した。反応混合物を2時間攪拌し、DMFで希釈し、濾過し、次いで分取HPLCにより直接精製した。精製条件:カラム:Waters Xterra C18、19×100 mm、10 μm粒子;溶媒A=100%水中0.1%NH₄OH。溶媒B=アセトニトリル。流速=40mL/分。開始%B=56。最終%B=76。勾配時間=6分、次いで98%Bで2分保持。波長=215及び254nm。ESI+範囲:150~1500ダルトン。生成物を単離した(0.040g、59%)。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) 8.42 - 8.46 (m, 1 H) 7.45 - 7.54 (m, 2 H) 7.21 - 7.34 (m, 4 H) 6.56 - 6.84 (m, 4 H) 4.88 - 4.92 (m, 2 H) 4.53 - 4.64 (m, 2 H) 4.15 - 4.19 (m, 3 H) 3.64 - 3.68 (m, 3 H) 3.48 - 3.54 (m, 1 H) 3.23 - 3.27 (m, 3 H) 3.12 - 3.20 (m, 1 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 1.34 - 1.41 (m, 1 H) 1.00 - 1.05 (m, 1 H)。LC/MS保持時間= 1.42分; m/z = 930.7 [M+H]⁺ (カラム: Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 μm粒子; 溶媒A = 100%水中0.1%ギ酸。溶媒B = 100%アセトニトリル中0.1%ギ酸。流速 = 0.8 mL/分。開始% B = 5。終了% B = 95。勾配時間 = 1.6分、次いで95%Bで0.25分ホールド。波長 = 215 nm。

10

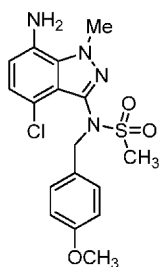
20

【0082】

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

【0083】

【化40】



30

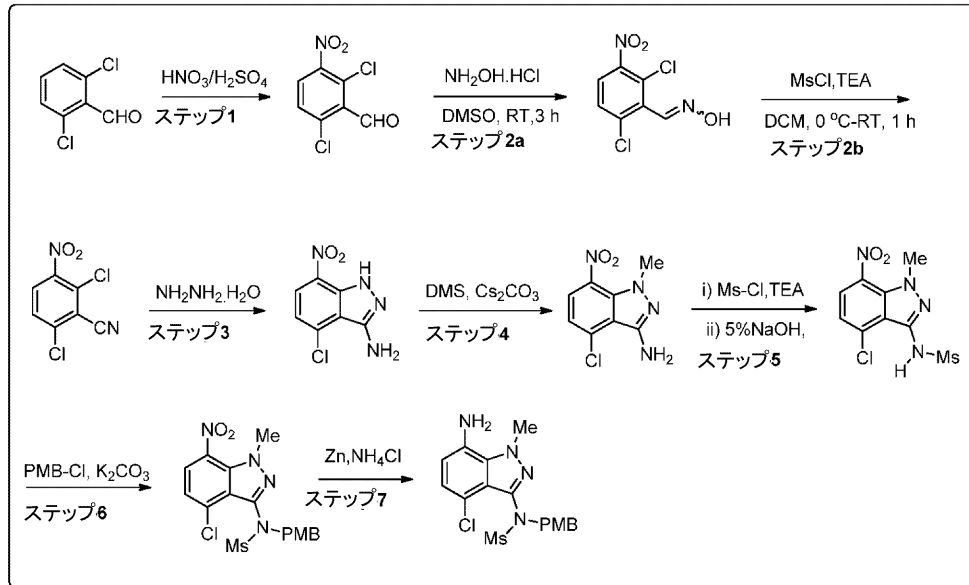
合成スキーム:

【0084】

40

50

【化41】



10

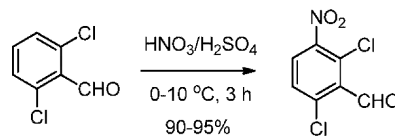
【0085】

ステップ1: 2,6-ジクロロ-3-ニトロベンズアルデヒドの調製

20

【0086】

【化42】



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

30

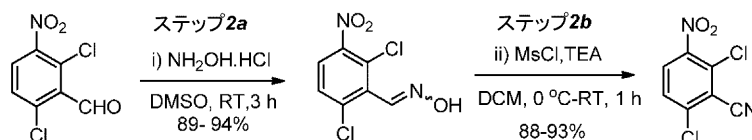
40

【0087】

ステップ2: 2,6-ジクロロ-3-ニトロベンゾニトリルの調製

【0088】

【化43】



(ステップ2a) 丸底フラスコ内のDMSOの溶液(5.9L、5.0V)に、2,6-ジクロロ-3-ニ

50

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

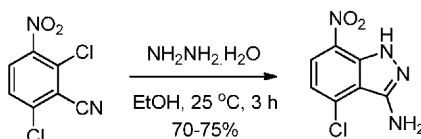
(ステップ2b) 0~5 のDCM(9.04L、8.0V)中の粗オキシム(上記の調製物、1.13kg、4.80mol、1.0当量)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(「TEA」、1.02kg、10.09mol、2.1当量)を添加した。5分間攪拌した後、メタンスルホニルクロリド(0.60kg、5.29mol、1.1当量)を15分間でゆっくりと添加した(観察:添加中に発熱が認められる)。次いで、反応塊を室温で30~45分間攪拌した。反応(反応の進行をTLC;移動相:ヘキサン中20%酢酸エチルによりモニターした)の完了後、反応塊を水(6.78L、6.0V)で希釈し、有機層を分離し、水層をDCM(3.4L、3.0V)で抽出した。合わせた有機層をブライン(5.65L、5.0V)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗固体を室温にてヘキサン(4.50L、4.0V)で摩砕した。湿潤物質を熱風オープン内にて50~55℃で5~6時間乾燥させて、乾燥生成物、2,6-ジクロロ-3-ニトロベンゾニトリル(0.95kg、収率91%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

【0089】

ステップ3:4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミンの調製

【0090】

【化44】



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

【0091】

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

【0092】

10

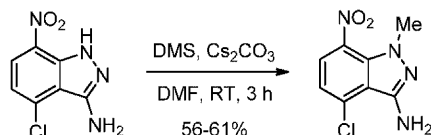
20

30

40

50

【化45】



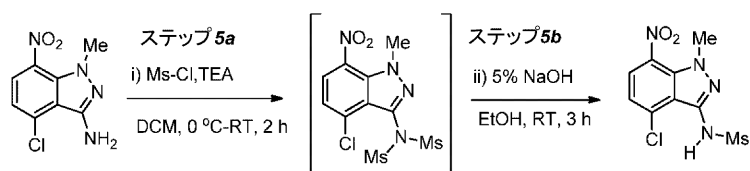
5 ~ 10 のDMF(5.0L、10.0V)中の4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン(500g、0.42mol、1.0当量)の攪拌溶液に、反応塊を10 未満に維持しながら炭酸セシウム(Cs₂CO₃)(1.91kg、5.88mol、2.5当量)をゆっくりと添加した。5 ~ 10分間攪拌した後、反応塊を10 未満に維持しながら硫酸ジメチル(326.3g、2.59mol、1.1当量)を添加した(注記:より良好な位置選択性を得るために、ゆっくりとした添加が好ましい)。次いで、反応温度を室温にゆっくりと上昇させ、攪拌を同じ温度でさらに2時間続けた。反応(TLCによりモニターした)の完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

【0093】

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

【0094】

【化46】



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

(ii) 室温のエタノール(10.5L、20.0V)中のN-(4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド(上記で調製)の攪拌溶液に、5%NaOH水溶液(4.38L、7.0V)をゆっくりと添加した[注記:滴下漏斗によるゆっくりとした添加が好ましい]。反応塊を同じ温度で3時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)[TLC分析のための試料調製:約1.0mlの試料を2.0N HCl水溶液で酸性化してpH:2 ~ 3に到達させ、これを酢酸エチルで抽出し、有機層をTLCにより分析した]の完了後、反応塊を

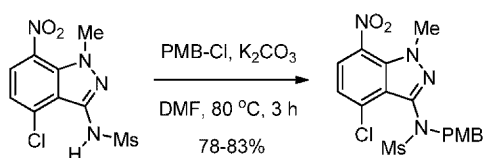
0~5 に冷却し、反応温度を10 未満に維持しながらpHを2.0N HCl水溶液(3.13L、5.0V)の添加により2~3に調整した[注記:HClを添加すると沈殿が生じ、攪拌とともに増加した]。反応混合物を室温に加温し、次いで1.5~2.0時間攪拌した。得られた固体を濾過により単離し、次いで水(1.25L、2.0V)で洗浄し、続いてヘキサン(1.25L、2.0V)で洗浄した。真空濾過を60~90分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤物質を熱風オープン内にて50 で6~7時間(水分含有率が1.0%未満になるまで)乾燥させて、乾燥生成物、N-(4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(640.0g、76%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

【0095】

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

【0096】

【化47】



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

【0097】

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

【0098】

10

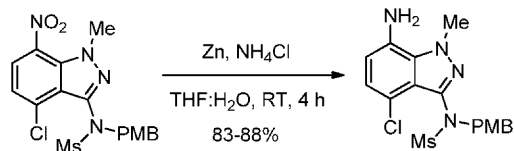
20

30

40

50

【化48】



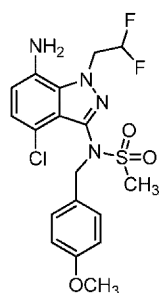
室温のTHF(3.50L、10.0V)及び水(7.0L、20.0V)の混合物中の亜鉛粉(540.0g、8.23 mol、10.0当量)の攪拌懸濁液に、塩化アンモニウム(NH₄Cl)(449.0g、8.23mol、10.0当量)を添加した。混合物に、THF(7.0L、20.0V)中のN-(4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンサルホンアミド(350g、0.823mol、1.0当量)を添加した。反応混合物を室温で3~4時間攪拌した。反応(インプロセスTLC/HPLCによりモニターした)の完了後、混合物を酢酸エチル(3.5L、10.0V)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

【0099】

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)メタンサルホンアミドの調製:

【0100】

【化49】



合成スキーム:

【0101】

10

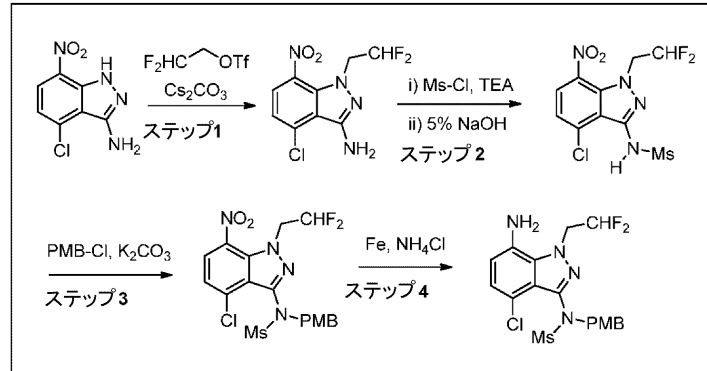
20

30

40

50

【化50】



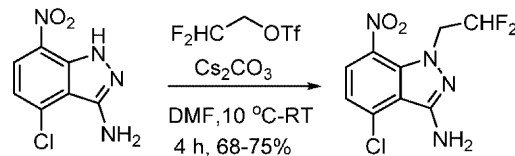
10

【0102】

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

【0103】

【化51】



20

10~15 のDMF(1.8L、10.0V)中の4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン(180g、0.85mol、1.0当量)の攪拌溶液に、反応塊を20 未満に維持するのに必要な速度で炭酸セシウム(Cs_2CO_3)(551g、1.70mol、2.0当量)を添加した。混合物を5~10分間攪拌し、次いで10~15 の攪拌混合物に、反応塊を20 未満に維持するのに必要な速度で2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(133mL、0.93mol、1.1当量)を添加した(注記:より良好な位置選択性を得るために、ゆっくりとした添加が好ましい)。反応塊を室温にゆっくりと加温し、次いで同じ温度で3時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応塊を氷冷水(5.4L、30.0V)の添加によりクエンチし、得られた混合物を6~8時間攪拌しながら室温に加温した。固体を濾過により単離し、次いで水(540 mL、3.0V)で洗浄した。湿潤固体をヘキサン(0.9L、5.0V)で洗浄した。真空濾過を60~90分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤固体を熱風オーブンにて50 で7~8時間(水分含有率が1.0%未満になるまで)乾燥させた。単離された物質、4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン(160g、収率71%)をさらに精製することなく次のステップで使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.00 (tt, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, 1H), 4.76 - 4.84 (m, 4H).

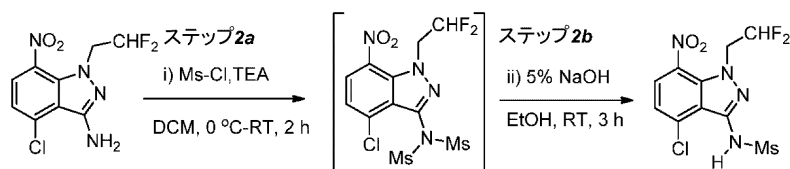
30

【0104】

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

【0105】

【化52】



50

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

10

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

20

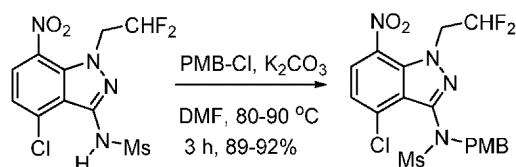
【0106】

30

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

【0107】

【化53】



40

室温のDMF(1.6L、10.0V)中のN-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(160.0g、0.45mol、1.0当量)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(67.6mL、0.5mol、1.1当量)の混合物に、炭酸カリウム(93.8g、0.59mol、1.3当量)を添加した。反応混合物を80~90 に加熱し、同じ温度で3時間維持した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、混合物を氷冷水(4.8L、60.0V)に注ぎ入れた[注記:生成物が沈殿する際の凝集を回避するために、激しく攪拌しながらゆっくりとクエンチすることが好ましい]。得られた固体を濾過により単離し、水(480mL、3.0V)で洗浄し、次いで固体をヘキサン(320mL、2.0V)で洗浄した。真空濾過を1~2時間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。単離された固体を酢酸エチル(1.6L、10.0V)に溶解し、木炭を添加した(16.0g)。混合物を60~70 に加熱し、次いで

50

その温度で30～45分間撹拌した。混合物を熱い(40～50℃)うちにセライトのパッドに通して濾過し、次いでセライトパッドを酢酸エチル(800mL、5.0V)で抽出した。合わせた濾液を減圧下、50℃未満で濃縮乾固した。室温の得られた固体に、酢酸エチル(160mL、1.0V)を添加した。懸濁液を30分間撹拌した。固体を濾過により単離し、次いでヘキサン(320mL、2.0V)で洗浄した。真空濾過を45～60分間維持することにより、残留水を固体から除去して、生成物であるN-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(180.0g、収率92%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 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).

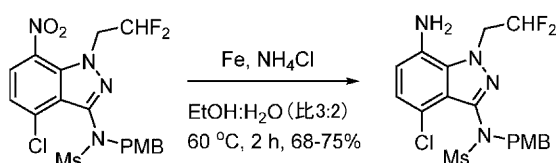
10

【0108】

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

【0109】

【化54】



20

室温のEtOH(650mL、5.0V)及び水(780mL、6.0V)の混合物中の鉄粉(76.5g、1.37 mol、5.0当量)の撹拌懸濁液に、塩化アンモニウム(118.0g、2.18mol、8.0当量)を添加した。混合物に、EtOH(520mL、4.0V)中のN-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(130g、0.27mol、1.0当量)を添加した。反応混合物を60℃に加熱し、次いで2時間撹拌した。反応(インプロセスTLC/HPLCによりモニターした)の完了後、混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(1.3L、10.0V)及び水(390mL、3.0V)で希釈した。混合物を15分間撹拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、次いでセライトパッドを酢酸エチル(650mL、5.0V)で抽出した。二相濾液を分配し、有機相を保存した一方、水層を酢酸エチル(650mL、5.0V)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1.3L、10V)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮して、粗固体を得た。粗生成物にMTBE(650mL、5.0V)を添加し、懸濁液を室温で30分間撹拌した。固体を濾過により単離した。真空濾過を30～45分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤生成物を熱風オーブン(50℃)内にて2時間乾燥させて、表題化合物であるN-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(100.0g、収率70%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 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

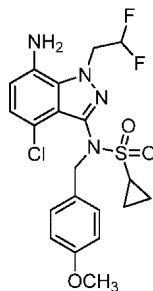
【0110】

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

【0111】

50

【化55】

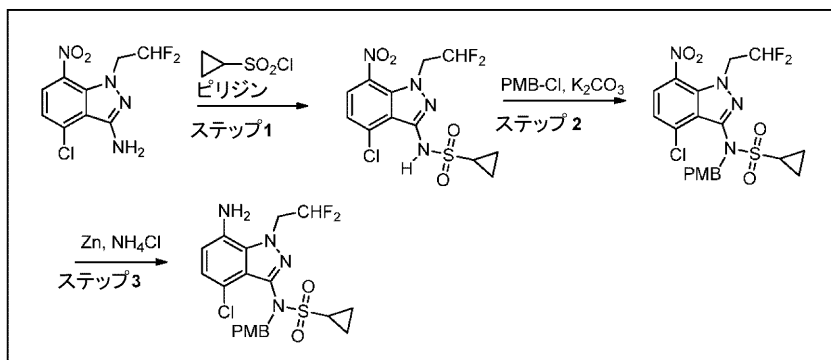


10

合成スキーム:

【0112】

【化56】



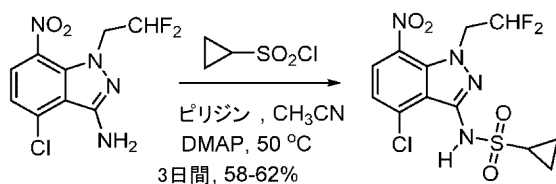
20

【0113】

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

【0114】

【化57】



30

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

40

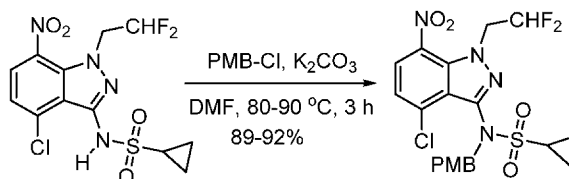
50

【0115】

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

【0116】

【化58】



10

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

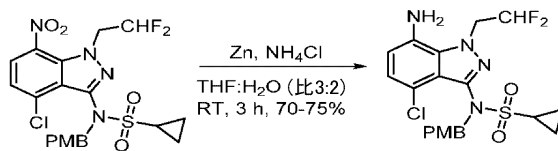
20

【0117】

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

【0118】

【化59】



30

室温のTHF(1.2L、10.0V)及び水(2.4L、20.0V)の混合物中の亜鉛粉(156.0g、2.4mol、10.0当量)の攪拌懸濁液に、塩化アンモニウム(129.0g、2.40mol、10.0当量)を添加した。混合物に、THF(2.4L、20.0V)中のN-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド(120g、0.2mol、1.0当量)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応(インプロセスTLC/HPLCによりモニターした)の完了後、混合物を酢酸エチル(1.2L、10.0V)及び水(360mL、3.0V)で希釈した。混合物を15分間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、セライトパッドを酢酸エチル(600mL、5.0V)で抽出した。二相濾液を分配し、有機相を保存した一方、水層を酢酸エチル(600mL、5.0V)で抽出した。合わせた有機層を10%ブライン溶液(1.2L、10V)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮して、粗固体を得た。粗生成物にMTBE(600mL、5.0V)を添加し、懸濁液を室温

40

50

で30～45分間撹拌した。固体を濾過により単離し、次いで真空濾過を30～45分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤生成物を熱風オーブン(50)内にて2時間乾燥させて、生成物、N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド(81.0g、収率73%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 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).

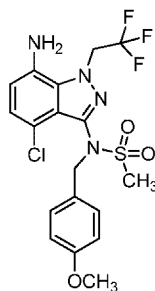
【0119】

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

10

【0120】

【化60】

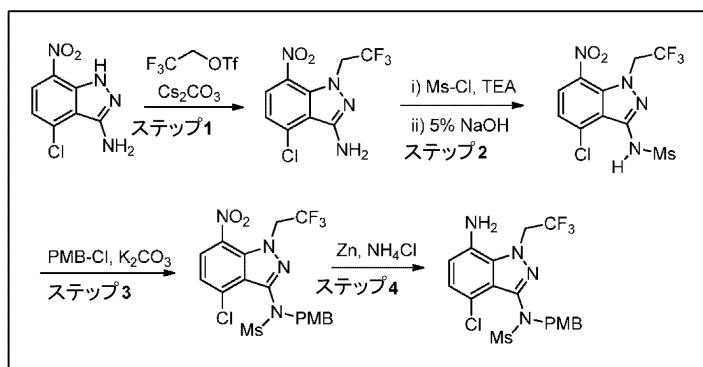


20

合成スキーム:

【0121】

【化61】



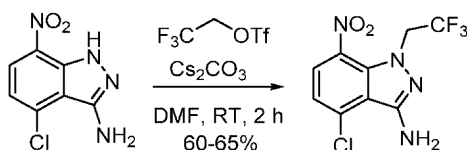
30

【0122】

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

【0123】

【化62】



10～15 のDMF(500mL、10.0V)中の4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン(50g、0.23mol、1.0当量)の撹拌溶液に、反応塊を20 未満に維持するのに十分な速度で炭酸セシウム(Cs₂CO₃)(153.3g、0.47mol、2.0当量)を添加した。混合物を5～10分間撹拌し、次いで10～15 の撹拌混合物に、反応塊を20 未満に維持するのに十分な

50

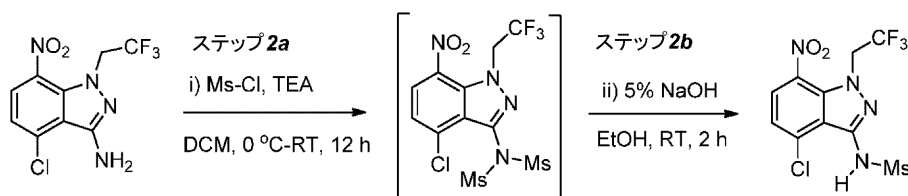
速度で2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(60.18g、0.26mol、1.1当量)を添加した(注記:より良好な位置選択性を得るために、ゆっくりとした添加が好ましい)。反応塊を室温にゆっくりと加温し、次いで同じ温度で2時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応塊を氷冷水(1.5L、30.0V)の添加によりクエンチし、得られた混合物を6~8時間攪拌しながら室温に加温した。固体を濾過により単離し、次いで水(150mL、3.0V)で洗浄した。湿潤固体をヘキサン(250mL、5.0V)で洗浄し、次いで真空濾過を60~90分間維持することにより、バルク残留水を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

【0124】

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

【0125】

【化63】



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

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

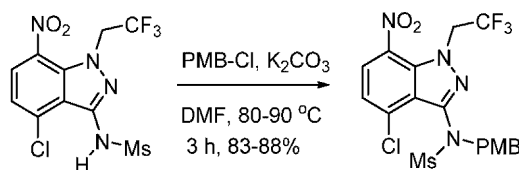
色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.19 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.30 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 5.34 (q, J = 8.30 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H).

【0126】

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

【0127】

【化64】



10

室温のDMF(500mL、10.0V)中のN-(4-クロロ-7-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(50.0g、0.134mol、1.0当量)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(23.0g、0.147mol、1.1当量)の混合物に、炭酸カリウム(27.8g、0.201mol、1.5当量)を添加した。反応混合物を80~90 に加熱し、その温度で3時間維持した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、混合物を氷冷水(2.0L、40.0V)に注ぎ入れた[注記:生成物が沈殿する際の凝集を回避するために、激しく撹拌しながらゆっくりとクエンチすることが好ましい]。得られた固体を濾過により単離し、水(150mL、3.0V)で洗浄し、次いで固体をヘキサン(150mL、3.0V)で洗浄した。真空濾過を1~2時間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。固体を酢酸エチル(500mL、10.0V)に溶解し、溶液に木炭(5.0g)を添加した。混合物を60~70 に加熱し、次いでその温度で30~45分間撹拌した。混合物を熱い(40~50)うちにセライトのパッドに通して濾過し、セライトパッドを酢酸エチル(250mL、5.0V)で抽出した。合わせた濾液を減圧下、50 未満で濃縮乾固した。固体を室温で酢酸エチル(50mL、1.0V)と合わせた。得られた懸濁液を30分間撹拌した。固体を濾過により単離し、次いでヘキサン(100mL、2.0V)で洗浄した。真空濾過を45~60分間維持することにより、残留水を固体から除去して、N-(4-クロロ-7-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(56.0g、収率85%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

20

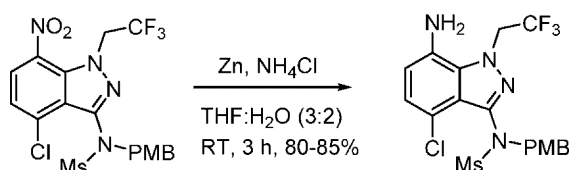
30

【0128】

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

【0129】

【化65】



40

室温のTHF(500mL、10.0V)及び水(1.0L、20.0V)中の亜鉛粉(66.31g、1.01mol、10.0当量)の撹拌懸濁液に、塩化アンモニウム(54.78g、1.01mol、10.0当量)を添加した。混合物に、THF(1.0L、20.0V)中のN-(4-クロロ-7-ニトロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(50.0g、0.101mol、1.0当量)の溶液を添加した。反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応(インプロセスTLC/HPLCによりモニターした)の完了後、混合物を酢酸エチル(1.0L、20.0V)及

50

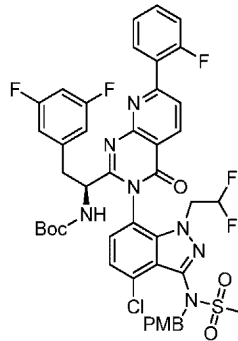
び水(250mL、5.0V)で希釈した。混合物を15分間攪拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、セライトパッドを酢酸エチル(250mL、5.0V)で抽出した。二相濾液を分配し、有機層を保存した一方、水層を酢酸エチル(500mL、10.0V)で抽出した。合わせた有機層を10%ブライン溶液(500mL、10.0V)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮して、粗固体を得た。粗生成物にMTBE(250mL、5.0V)を添加し、得られた懸濁液を室温で30分間攪拌した。固体を濾過により単離し、次いで真空濾過を30~45分間維持することにより、パルク残留水を固体から除去した。湿潤生成物を熱風オーブン(50)内にて2時間乾燥させて、表題生成物であるN-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(39.0g、収率83%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

【0130】

(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

【0131】

【化66】



圧カピアル内のピリジン(13mL)中の2-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)ニコチン酸(1.5g、6.46mmol)、(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(1.752g、5.81mmol)、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(2.59g、5.81mmol)及びホスホン酸ジフェニル(4.95mL、25.8mmol)の混合物を、75 で6時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、混合物をEtOAc(約250mL)で希釈した。溶液を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、12 CVにわたってヘキサン中0~45%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(330g RediSepカラム)により精製した。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泡状固体、1.61g(収率27%)、4つの立体異性体の混合物として得た。LC/MS: m/z = 946.15 [M+1]⁺.

【0132】

(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の調製

【0133】

10

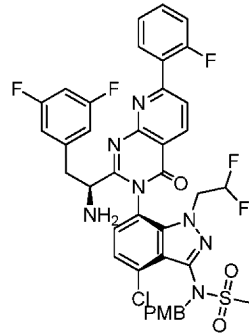
20

30

40

50

【化 6 7】



10

ジクロロメタン(10.44mL)中の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(1.93g、2.088mmol)の溶液に、ジオキサン中HCl(4M、10.44ml、41.8mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。得られた淡黄色溶液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。溶液を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色固体を得た。この物質を、25カラム体積にわたってヘキサン中10~100%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(220g RediSepカラム)により精製した。2つのピークが所望の生成物塊を含有しており、主ピーク(第1溶出)の画分をプールし、次いで濃縮して、淡黄色固体を得た。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の)に供した:カラム=Chiralpak IB 20×250mm、5 μ ;溶媒=CO₂:EtOH(65:35);流速=50g/分;背圧=100bar;UV波長=220nm;温度=30 $^{\circ}$ C。主ピークを収集し、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)メチルスルホンアミド、1.2g(収率69%、キラル純度100%)を得た。LC/MS: m/z = 824.10 [M+1]⁺。

20

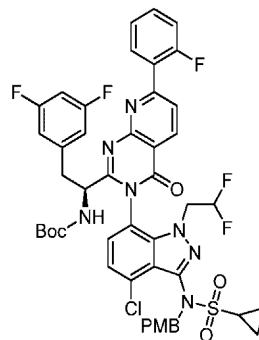
【0134】

(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

30

【0135】

【化 6 8】



40

圧力バイアル内のピリジン(4.25mL)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)及びホスホン酸ジフェニル(1.627ml、8.49mmol)の混合物を、

50

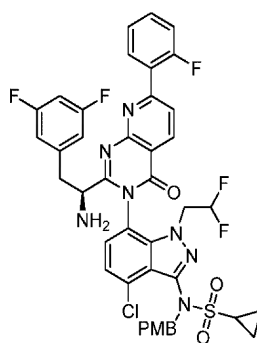
75 で8時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いでEtOAcで希釈し、0.5Mクエン酸で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、25CVにわたってヘキサン中0~40%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(220g RediSepカラム)により精製した。所望の画分をプールし、減圧下で濃縮して、(S)-tert-ブチル(1-(3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]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泡状固体、0.97g(48%)、4つの立体異性体の混合物として得た。LC/MS: m/z = 950.10 [M+1]⁺.

【0136】

(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

【0137】

【化69】



ジクロロメタン(5mL)中の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)-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(0.971g、1.022mmol)の溶液に、ジオキササン中HCl(4M、5.11mL、20.43mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。得られた淡黄色溶液を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、次いで飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色固体を得た。この物質を、25カラム体積にわたってヘキサン中10~100%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(220g RediSepカラム)により精製した。2つのピークが所望の生成物塊を含有しており、主ピーク(第1溶出)の画分をプールし、次いで濃縮して、淡黄色固体を得た。この物質を、以下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の)に供した:カラム=Chiralcel OD-H(30mm×250mm)、5ミクロン;溶離液=n-ヘプタン:エタノール(40:60) 20mM酢酸アンモニウム含有;流速=45ml/分;温度=周囲温度;検出=260nm(UV)。主ピークを収集し、真空中で濃縮して、(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-(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、0.51g(収率59%、キラル純度100%)を得た。LC/MS: m/z = 850.10 [M+1]⁺.

【0138】

(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)-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

【0139】

10

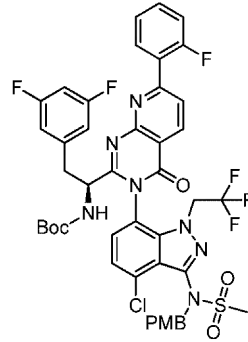
20

30

40

50

【化70】



10

圧力バイアル内のピリジン(12.30mL)中の2-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)ニコチン酸(1g、4.31mmol)、(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(1.297g、4.31mmol)、N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(1.993g、4.31mmol)及びホスホン酸ジフェニル(3.30mL、17.23mmol)の混合物を、75℃で18時間撹拌した。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にわたってヘキサン中0~45%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(80g RediSepカラム)により精製した。所望の画分をプールし、次いで真空中で濃縮して、tert-ブチル(S)-1-(3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(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泡状固体、1.44g(36%)、4つの立体異性体の混合物として得た。LC/MS: m/z = 942.10 [M+1]⁺。

20

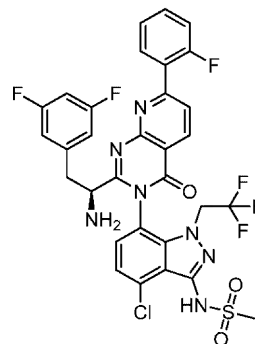
【0140】

(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

30

【0141】

【化71】



40

ジクロロメタン(5.0ml)及びトリフルオロ酢酸(2.5mL)中のtert-ブチル(S)-1-(3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(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)の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(0.407mL、4.58mmol)を添加した。溶液を室温で1時間撹拌し、次いで淡黄色溶液を真空中で濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、1N NaOH水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮

50

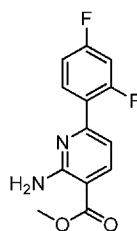
して、黄色固体を得た。固体を、20CVにわたってヘキサン中10~100%酢酸エチルで、次いで5CVで100%酢酸エチルにて、最後に3CVで酢酸エチル中12.5%メタノールにて溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(120g RediSep Goldカラム)により精製した。2つのピークが所望の生成物塊を含有しており、主ピーク(第1溶出)の画分をプールし、減圧下で濃縮して、白色綿毛状固体を得た。この物質を、以下の方法を使用する分取HPLC(キラル、エナンチオマーを分離するための)によりさらに精製した:カラム=Chiralpak IG 20×250mm、5ミクロン;溶離液=ヘプタン:エタノール(60:40)、溶出中は修正を使用しなかったが、カラムをエタノール中100mM NH₄OAcで予め調整した;流速=20mL/分;検出=254nm(UV);実行の長さ=10分。2つのピークが6.5分及び8.6分の保持時間で観察された。主ピークに対応する画分をプールし、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-(2,2,2-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(収率37%、キラル純度100%)を得た。LC/MS: m/z = 722 [M+1]⁺.

【0142】

メチル2-アミノ-6-(2,4-ジフルオロフェニル)ニコチネートの調製

【0143】

【化72】



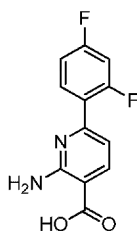
1,4-ジオキサン(32.0mL)及び水(8.00mL)中のメチル2-アミノ-6-クロロニコチネート(2g、10.72mmol)、(2,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(2.370g、15.01mmol)、PdCl₂(dppf)(0.392g、0.536mmol)及びNa₂CO₃(2.272g、21.44mmol)の混合物を、室温で脱気し(フラスコを排気し、次いで窒素で再充填し、プロセスを3回繰り返し、次いでN₂雰囲気を維持する)、次いで混合物を100℃で8時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトに通して濾過して固体を除去し、濾液を分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物を、20CVにわたってヘキサン中0~40%酢酸エチルで、次いで10CVで40%酢酸エチルにて溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(220g RediSepカラム)により精製した。所望の画分をプールし、次いで減圧下で濃縮して、メチル2-アミノ-6-(2,4-ジフルオロフェニル)ニコチネート(1.31g、収率46%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.98 - 8.06 (m, 1 H) 7.81 - 7.90 (m, 1 H) 6.93 - 6.98 (m, 1 H) 6.79 - 6.87 (m, 1 H) 6.68 - 6.77 (m, 1 H) 3.70 - 3.77 (m, 3 H). LC/MS: m/z = 265.05 [M+1]⁺.

【0144】

2-アミノ-6-(2,4-ジフルオロフェニル)ニコチン酸の調製

【0145】

【化73】



室温のTHF:MeOH(6:2、24mL)中のメチル2-アミノ-6-(2,4-ジフルオロフェニル)ニコ

チネート(1.31g、4.96mmol)の溶液に、水(3mL)中の水酸化ナトリウム(0.793g、19.83mmol)の溶液をゆっくりと添加した(発熱が認められた)。混合物を室温で6時間攪拌し、次いで懸濁液を60℃で16時間攪拌した。懸濁液に固体NaOHペレット(1.6g、39.65mmol)を添加し、次いで混合物を60℃で4時間攪拌し、そこでLMCS分析は完全な変換を示した。反応混合物(薄桃色懸濁液)を減圧下で濃縮して、揮発性有機物を除去した。得られた水性混合物を水で希釈し、次いで0℃で1N HCl水溶液の添加によりpH約2に酸性化した。得られた沈殿物を濾過により収集し、固体を真空濾過下に維持することによりバルク水を除去した。バルク水を除去したら、固体を真空オープン内にて40℃で終夜さらに乾燥させて、2-アミノ-6-(2,4-ジフルオロフェニル)ニコチン酸(1.36g)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.05 - 8.13 (m, 1 H) 7.93 - 8.02 (m, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 7.18 - 7.24 (m, 1 H) 6.90 - 6.96 (m, 1 H) 3.23 - 3.48 (m, 2 H). LC/MS: m/z = 251.05 [M+1]⁺.

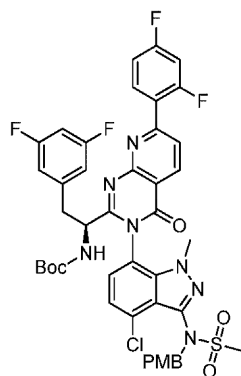
10

【0146】

(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-(2,4-ジフルオロフェニル)-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

【0147】

【化74】



20

圧力バイアル内のピリジン(7.60mL)中の2-アミノ-6-(2,4-ジフルオロフェニル)ニコチン酸(0.950g、3.80mmol)、(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(1.145g、3.80mmol)、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)メタンズルホンアミド(1.5g、3.80mmol)及びホスホン酸ジフェニル(2.90mL、15.19mmol)の混合物を、75℃で8時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、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にわたってヘキサン中0~40%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(330g RediSepカラム)により精製した。所望の画分をプールし、次いで真空中で濃縮して、tert-ブチル(S)-(1-(3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,4-ジフルオロフェニル)-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(1.2g、35%)を淡黄色固体泡状物、4つの立体異性体の混合物として得た。LC/MS: m/z = 914.15 [M+Na]⁺.

30

40

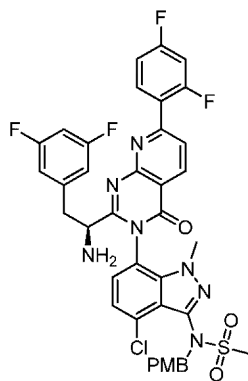
【0148】

(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-(2,4-ジフルオロフェニル)-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)メタンズルホンアミドの調製

【0149】

50

【化75】



10

ジクロロメタン(9mL)中のtert-ブチル(S)-(1-(3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,4-ジフルオロフェニル)-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(1.2g、1.345mmol)の溶液に、ジオキサン中HCl(4M、6.7mL、26.9mmol)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、次いで淡黄色溶液を真空中で濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、1N NaOH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て、黄色固体を得た。固体を、12CVにわたってヘキサン中10~100%酢酸エチルで、次いで10CVで100%酢酸エチルにて、最後に3CVで酢酸エチル中12.5%メタノールにて溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(直列に接続された2×80g RediSep Goldカラム)により精製した。2つのピークが所望の生成物塊を含有しており、主ピーク(第1溶出)の画分をプールし、次いで濃縮して、淡黄色固体を得た。この物質を、以下の方法を使用する分取SFC(エナンチオマーを分離するための)により精製した:カラム=ChiralCel OD-H 21×250mm;溶離液=CO₂:メタノール(70:30) 0.25%ジエチルアミン含有;流速=70mL/分;試料溶解度=メタノール:ジクロロメタン(1:1)中60mg/mL;注入=1.5mL;検出=254nm(UV)。この分離により2つのピークを得、主ピークの画分をプールし、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-(2,4-ジフルオロフェニル)-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)メタンサルホンアミド(0.59g、収率55%、キラル純度98.2%)を得た。LC/MS: m/z = 792.10 [M+1]⁺.

20

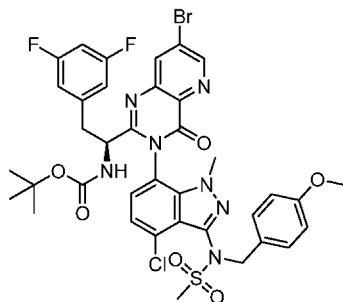
30

【0150】

(S)-tert-ブチル(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-ジヒドロピリド[3,2-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

【0151】

【化76】



40

-25 のアセトニトリル(107mL)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(6.41g、21.27mmol)及び3-アミノ-5-プロモピコリン酸(4.62g、21.27mmol)の懸濁液に、ピリジン(11.5mL、142mmol)、続いて2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド(「T3P」、52

50

.8mL、89mmol)を添加し、そこで懸濁液は透明な溶液になった。反応溶液を攪拌し、その間に温度が5時間かけて-25 から12 にゆっくりと上昇した。溶液に、N-(7-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(7g、17.73mmol)を添加した。混合物を攪拌しながら室温に加温し、次いで室温で3日間攪拌した。反応混合物を40 に加温し、そこで混合物は均一な溶液になった。溶液を室温に冷却し、次いで18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1N NaOH水溶液、次いで水、次いで0.5Mクエン酸水溶液、次いで水で洗浄した。溶液を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、15CVにわたってヘキサン中0~60%酢酸エチルで、次いで10CVでヘキサン中60%酢酸エチルにて溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(330g RediSep Goldカラム)により精製した。所望の画分をプールし、減圧下で濃縮して、(S)-tert-ブチル(1-(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-ジヒドロピリド[3,2-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固体、8.25g(収率54%)、4つの立体異性体の混合物として得た。LC/MS: m/z = 858.10 [M+1]⁺.

10

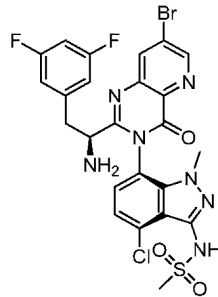
【0152】

(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-オキソピリド[3,2-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

20

【0153】

【化77】



30

ジクロロメタン(32.0mL)中のtert-ブチル(S)-(1-(7-ブromo-3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-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(8.25g、9.60mmol)の溶液に、TFA(14.80mL、192mmol)及びトリフル酸(2.56mL、28.8mmol)を添加した。溶液を室温で2時間攪拌した。淡黄色溶液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。溶液を1N NaOH水溶液、次いで0.5Mクエン酸水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中でセライトに吸着させ、得られた粉末を、2CVにわたるヘキサン:(ヘキサン:EtOAc:MeOH、9:9:2) 75:25 0:100、次いで20CVで100%の9:9:2の(ヘキサン:EtOAc:MeOH、9:9:2)の勾配方法を使用するシリカゲルクロマトグラフィー(直列に接続された2×330g RediSep Goldカラム)に供した。このクロマトグラフィーにより、所望の生成物塊を含有する2つのピークを得、主ピーク(第1溶出)に対応する画分をプールし、次いで真空中で濃縮して、(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-オキソピリド[3,2-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を無色固体泡状物、3.8g(収率62%)、単一の立体異性体として得た。LC/MS: m/z = 638 [M+1]⁺.

40

【0154】

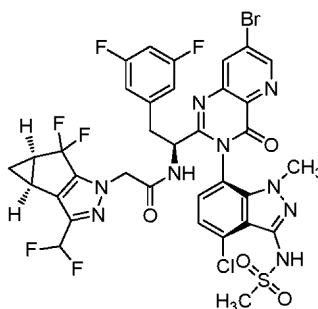
N-((S)-1-((3P)-7-ブromo-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド

50

の調製

【0155】

【化78】



10

テトラヒドロフラン(1mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソピリド[3,2-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(0.05g、0.078mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.021g、0.078mmol)、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド(「T3P」、0.093mL、0.157mmol)及びDIPEA(0.041mL、0.235mmol)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで混合物を、15CVにわたってヘキサン中10~80%酢酸エチルで、次いで10CVでヘキサン中80%酢酸エチルにて溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(24g RediSep Goldカラム)に直接供した。所望の画分をプールし、次いで真空中で濃縮して、N-((S)-1-((3P)-7-ブromo-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(0.044g、64%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.93 - 8.98 (m, 1 H) 8.51 - 8.57 (m, 1 H) 7.27 - 7.35 (m, 2 H) 6.56 - 6.82 (m, 4 H) 4.80 (dd, J=9.54, 4.47 Hz, 1 H) 4.44 - 4.53 (m, 2 H) 3.60 - 3.64 (m, 3 H) 3.41 - 3.47 (m, 1 H) 3.23 - 3.25 (m, 3 H) 3.05 - 3.11 (m, 1 H) 2.37 - 2.45 (m, 2 H) 1.31 - 1.37 (m, 1 H) 0.94 - 0.99 (m, 1 H). LC/MS: m/z = 885.75[M+2]⁺.

20

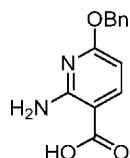
30

【0156】

2-アミノ-6-(ベンジルオキシ)ニコチン酸の調製

【0157】

【化79】



40

ベンジルアルコール(97mL)中の2-アミノ-6-クロロニコチン酸(5g、29mmol)及びカリウムtert-ブトキシド(9.75g、87mmol)の溶液を、120℃で3時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、非常に暗い色の反応混合物を水で希釈し、次いでエーテル(x3)で洗浄した。次いで、水層を0.5Mクエン酸で酸性化した。黄褐色沈殿物を濾過により単離して、生成物(4.4g、62%)を得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 12.40 (br s, 1H), 7.94 (d, J=8.55 Hz, 1H), 7.06-7.52 (m, 5 H), 6.04 (d, J=8.24 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H). LC/MS: m/z = 245.15 [M+1]⁺.

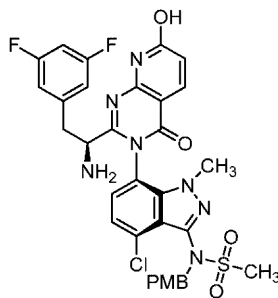
50

【 0 1 5 8 】

N-[(6P)-7-{2-[(1S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-7-ヒドロキシ-4-オキソ-3H,4H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル}-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル]-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]メタンスルホンアミドの調製

【 0 1 5 9 】

【 化 8 0 】

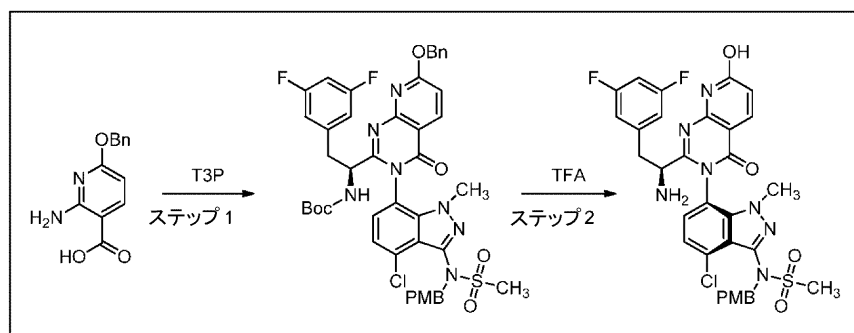


10

合成スキーム:

【 0 1 6 0 】

【 化 8 1 】



20

【 0 1 6 1 】

ステップ1:

-25 のアセトニトリル(92mL)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(5.49g、18.23mmol)及び2-アミノ-6-(ベンジルオキシ)ニコチン酸(4.45g、18.23mmol)の懸濁液(黄色溶液)に、ピリジン(9.83mL、122mmol)、続いて2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド(「T3P」、45.2ml、76mmol)を添加した。反応混合物(T₃P添加後、透明な溶液になった)を-25 ~ 10 で4.5時間にわたって攪拌し、次いで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(6g、15.19mmol)を添加し、混合物を室温に加熱しながら18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1N NaOH、次いで水、次いで0.5Mクエン酸、次いで水で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残留物を、15CVにわたってヘキサン中0~60%酢酸エチルを使用し、次いで10CVで60%EtOAcにて保持して、シリカ(330g RediSep Goldカラム)上で精製した。所望の画分をプールし、濃縮して、淡黄色固体(8.1g、9.14mmol、収率60.1%)である、tert-ブチルN-[(1S)-1-[(3P,3P)-7-(ベンジルオキシ)-3-(4-クロロ-3-{N-[(4-メトキシフェニル)メチル]メタンスルホンアミド}-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-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]カルバメート(主)及びtert-ブチルN-[(1S)-1-[(3M,3M)-7-(ベンジルオキシ)-3-(4-クロロ-3-{N-[(4-メトキシフェニル)メチル]メタンスルホンアミド}-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-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]カルバメート(副)の混合物を得た。LC/MS: m/z = 886.25 [M+1]⁺.

30

40

50

【0162】

ステップ2:

TFA(21.1mL、274mmol)を、ジクロロメタン(45.7mL)中のtert-ブチル(S)-(1-(7-(ベンジルオキシ)-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(ステップ1からの生成物、8.1g、9.14mmol)の溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。得られた淡黄色溶液を濃縮した。残留物を酢酸エチルに取り入れ、次いで1N NaOHで3回洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮して、油状残留物を得た。残留物を、溶媒A:溶媒B 65:35 0:100(2CV)、次いで0:100(9CV);溶媒A=ヘキサン;溶媒B=9:9:2 ヘキサン:酢酸エチル: MeOHの勾配方法により、シリカゲル(330g RediSep Goldカラム)上で精製した。第1の溶出異性体(主)を収集し、真空中で濃縮して、N-[(6P)-7-{2-[(1S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-7-ヒドロキシ-4-オキソ-3H,4H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル}-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル]-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]メタンスルホンアミド(4.1g、5.89mmol、収率64.5%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.86 - 7.98 (m, 1 H) 7.15 - 7.37 (m, 4 H) 6.97 - 7.06 (m, 1 H) 6.70 - 6.89 (m, 4 H) 6.40 - 6.48 (m, 1 H) 4.70 - 4.88 (m, 2 H) 3.41 - 3.81 (m, 7 H) 3.20 - 3.28 (m, 1 H) 3.08 - 3.12 (m, 3 H) 2.71 - 2.79 (m, 1 H) 1.69 - 2.00 (m, 2 H). LC/MS: m/z = 696.20 [M+1]⁺.

10

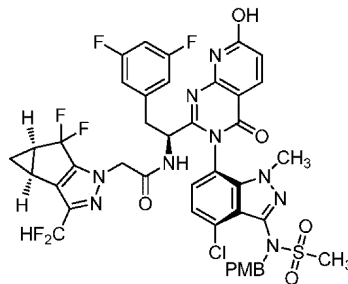
【0163】

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-ヒドロキシ-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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

【0164】

【化82】



30

DMF(13ml)中のN-[(6P)-7-{2-[(1S)-1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-7-ヒドロキシ-4-オキソ-3H,4H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル}-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル]-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]メタンスルホンアミド(0.926g、1.330mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.351g、1.330mmol)、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」、0.531g、1.397mmol)及びDIPEA(0.581ml、3.33mmol)を添加した。反応混合物を2時間攪拌し、その後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせたEtOAc抽出物をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中10~100%酢酸エチルを使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-ヒドロキシ-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジ

40

50

フルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(1.1g、88%)をオフホワイトの泡状固体として得た。LC/MS: m/z = 942.25 [M+1]⁺.

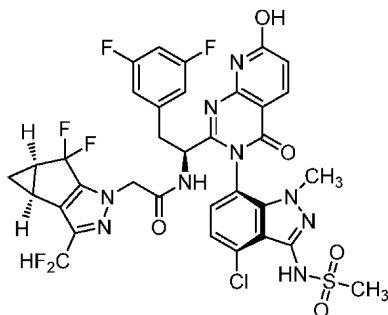
【0165】

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-ヒドロキシ-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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

【0166】

【化83】

10



20

DCM(1mL)及びTFA(0.250mL)中のN-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-ヒドロキシ-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(0.05g、0.053mmol)の溶液に、トリフル酸(0.014mL、0.159mmol)を添加した。得られた紫色溶液を1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。粗残留物を酢酸エチルに取り入れ、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層を濃縮し、次いで逆相分取クロマトグラフィーにより精製した。精製条件:カラム:Waters Xterra C18、19×100mm、10µm粒子;溶媒A=100%水中0.1% NH₄OH。溶媒B=アセトニトリル。流速=40mL/分。開始%B=37.6。最終%B=57.6。勾配時間=6分、次いで98%Bで2分保持。波長=215及び254nm。ESI+範囲:150~1500ダルトン。試料を25%Bで装填した。生成物を単離した(26mg、59%)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 8.09 - 8.17 (m, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 1 H) 7.16 - 7.21 (m, 1 H) 6.58 - 6.85 (m, 5 H) 4.81 - 4.83 (m, 2 H) 4.42 - 4.47 (m, 2 H) 3.65 - 3.70 (m, 3 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.23 - 3.27 (m, 3 H) 3.06 - 3.14 (m, 1 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 1.35 - 1.41 (m, 1 H) 0.96 - 1.02 (m, 1 H)。LC/MS保持時間= 1.15分; m/z = 822.6 [M+H]⁺ (カラム: Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 µm 粒子; 溶媒 A = 100%水中0.1%ギ酸。溶媒 B = 100%アセトニトリル中0.1%ギ酸。流速 = 0.8 mL/分。開始% B = 5。終了% B = 95。勾配時間 = 1.6分、次いで95%Bで0.25分ホールド。波長 = 215 nm。

30

40

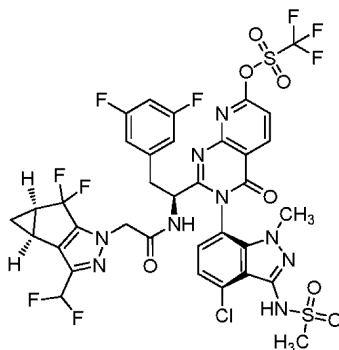
【0167】

(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イルトリフルオロメタンズルホネートの調製

【0168】

50

【化 8 4】



10

ジクロロメタン(12.9mL)中のN-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-ヒドロキシ-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(2.12g、2.58mmol)及び1,1,1-トリフルオロ-N-(ピリジン-2-イル)-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド(1.940g、5.42mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.76mL、5.42mmol)を添加し、混合物を室温で18時間撹拌した。次いで、反応混合物を、10CVにわたってヘキサン中0~60%酢酸エチルで、次いで8CVでヘキサン中60%酢酸エチルにて溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(120g RediSepカラム)に直接供した。所望の画分をプールし、次いで減圧下で濃縮して、(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.6g、1.677mmol、収率65.0%)をオフホワイトの固体泡状物として得た。LC/MS: m/z = 955.95 [M+1]⁺。

20

【0169】

実施例2~40を調製するために使用する一般の手順、一般的分析方法及び一般的精製方法を以下に記載する。それぞれの具体的な実施例に供給される実験手順により、その化合物を調製及び精製するために使用される一般的方法が特定される。

30

【0170】

一般の手順A:

撹拌子を備えた5mLバイアルに、THF(1.0mL)中の3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イルトリフルオロメタンスルホネート(30mg、0.031mmol)の溶液、水(0.25mL)中のK₃PO₄(0.025g、0.094mmol)の溶液、ジクロロ[9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン]パラジウム(II)(2.377mg、3.14µmol)、及び適切なボロン酸(0.094mmol)を添加した。バイアルを脱気し(フラスコを排気し、雰囲気をArに置き換え、このプロセスを3回繰り返した)、次いでAr雰囲気下で維持した。混合物を室温で16時間撹拌した。混合物に、メタノール中2Mアンモニア(1mL)を添加した。混合物を2時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物をDMFに溶解し、溶液を濾過し、濾液を分取HPLC精製に供して、示されている通りの生成物を得た。

40

【0171】

HPLC精製:

HPLC精製は以下に示す条件のうちの1つを使用して行い、場合により続いて、以下に示す異なる条件を使用する第2のHPLC精製を行った。粗反応混合物で得られた分析HPLCデ

50

ータに基づいて、最初の溶媒A:溶媒B比、勾配時間、最終の溶媒A:溶媒B比、及び最終の溶媒A:溶媒B濃度での保持時間を修正することにより、精製条件を各標的化合物に対して最適化した。

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

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

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

【0172】

一般的LCMS分析方法:

LCMS方法C:

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

LCMS方法F:

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

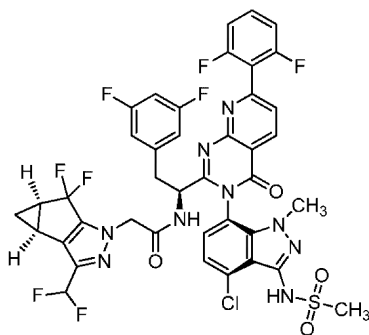
【0173】

[実施例3]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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

【0174】

【化85】



表題化合物は、カップリングパートナーとして(2,6-ジフルオロフェニル)ボロン酸を使用して、一般の手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.43分、観察されたイオン=918.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.66 - 8.78 (m, 1 H) 7.70 - 7.82 (m, 1 H) 7.43 - 7.59 (m, 1 H) 7.05 - 7.29 (m, 4 H) 6.39 - 6.73 (m,

10

20

30

40

50

4 H) 4.32 - 4.54 (m, 2 H) 3.54 - 3.61 (m, 3 H) 3.34 - 3.42 (m, 1 H) 3.12 - 3.17 (m, 3 H) 2.99 - 3.07 (m, 1 H) 2.24 - 2.35 (m, 2 H) 1.21 - 1.27 (m, 1 H) 0.84 - 0.92 (m, 1 H)

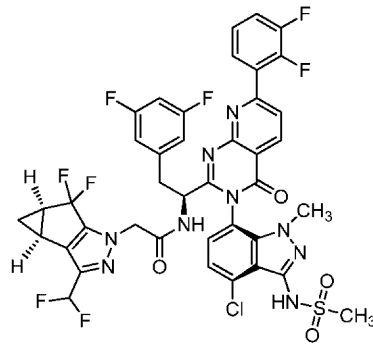
【 0 1 7 5 】

[実施例4]

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

【 0 1 7 6 】

【 化 8 6 】



表題化合物は、カップリングパートナーとして(2,3-ジフルオロフェニル)ボロン酸を使用して、一般の手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,3-ジフルオロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.52分、観察されたイオン=918.3(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.63 - 8.73 (m, 1 H) 8.00 - 8.07 (m, 1 H) 7.76 - 7.85 (m, 1 H) 7.17 - 7.34 (m, 4 H) 6.41 - 6.73 (m, 4 H) 4.42 - 4.54 (m, 2 H) 3.54 - 3.58 (m, 3 H) 3.37 - 3.43 (m, 1 H) 3.14 - 3.15 (m, 3 H) 3.03 - 3.08 (m, 1 H) 2.27 - 2.35 (m, 2 H) 1.22 - 1.26 (m, 1 H) 0.87 - 0.92 (m, 1 H)

【 0 1 7 7 】

[実施例5]

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

【 0 1 7 8 】

10

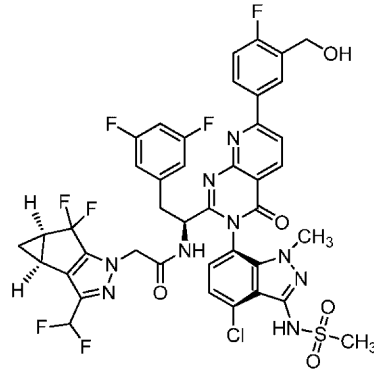
20

30

40

50

【化 8 7】



10

表題化合物は、カップリングパートナーとして(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸を使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.36分、観察されたイオン=930.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.72 - 8.77 (m, 1 H) 8.21 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 8.01 - 8.12 (m, 2 H) 7.68 - 7.76 (m, 1 H) 7.23 - 7.33 (m, 2 H) 6.53 - 6.84 (m, 4 H) 4.79 (s, 2 H) 4.52 - 4.65 (m, 3 H) 3.63 (s, 3 H) 3.50 (dd, J=14.01, 4.47 Hz, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 3.12 - 3.18 (m, 1 H) 2.37 - 2.44 (m, 2 H) 1.31 - 1.37 (m, 1 H) 0.96 - 1.01 (m, 1 H)

20

【 0 1 7 9 】

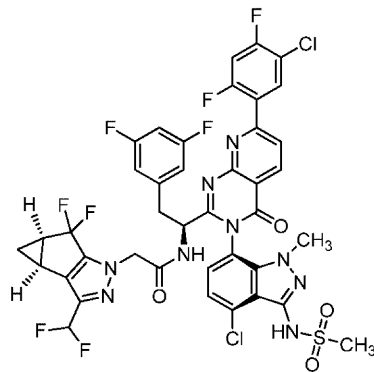
[実施例6]

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

30

【 0 1 8 0 】

【化 8 8】



40

表題化合物は、カップリングパートナーとして(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸を使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-

50

1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.6分、観察されたイオン=952.2(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.73 - 8.82 (m, 1 H) 8.35 (t, J=8.05 Hz, 1 H) 8.10 (dd, J=8.35, 2.09 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=10.73, 9.24 Hz, 1 H) 7.24 - 7.36 (m, 2 H) 6.51 - 6.83 (m, 4 H) 4.54 - 4.67 (m, 2 H) 3.63 (s, 3 H) 3.49 (dd, J=14.46, 4.62 Hz, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 3.11 - 3.18 (m, 1 H) 2.37 - 2.45 (m, 2 H) 1.32 - 1.37 (m, 1 H) 0.96 - 1.01 (m, 1 H)

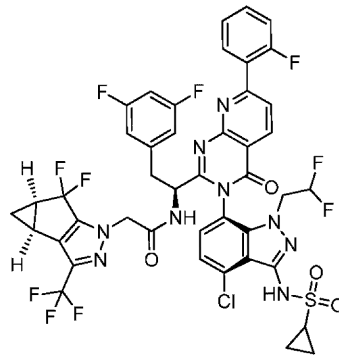
【0181】

[実施例7]

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-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0182】

【化89】



N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(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(0.04g、0.047mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.013g、0.047mmol)、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」、0.021g、0.056mmol)及びDIPEA(0.021mL、0.118mmol)を添加した。溶液を18時間攪拌し、次いで反応溶液を減圧下で濃縮した。残留物をDCM/TFA(1:1、2mL)に取り入れ、次いで溶液にトリフル酸(0.017mL、0.188mmol)を添加した。得られた紫色溶液を1時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をDCM(1.5mL)に溶解した。有機溶液を飽和NaHCO₃水溶液(1mL)で洗浄し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をDMFに溶解し、次いで得られた溶液を分取HPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-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-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.56分、観察されたイオン=994.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.74 - 8.83 (m, 1 H) 8.09 - 8.17 (m, 2 H) 7.60 - 7.68 (m, 1 H) 7.34 - 7.49 (m, 4 H) 5.92 - 6.85 (m, 4 H) 4.66 - 4.84 (m, 3 H) 4.32 - 4.49 (m, 1 H) 3.94 - 4.08 (m, 1 H) 3.42 - 3.46 (m, 1 H) 3.09 - 3.16 (m, 1 H) 2.90 - 2.97 (m, 1 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 1.35 - 1.42 (m, 1 H) 0.96 - 1.14 (m, 5 H)

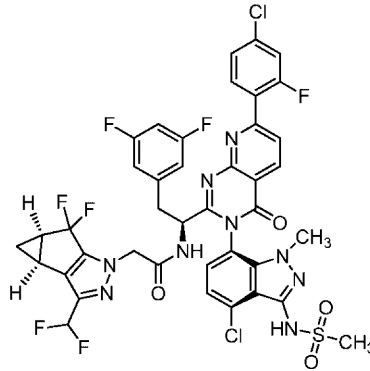
【0183】

[実施例8]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-クロロ-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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

【0184】

【化90】



10

表題化合物は、カップリングパートナーとして(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ボロン酸を使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-クロロ-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.59分、観察されたイオン=934.2(M+H)。H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.77 (s, 1 H) 8.05 - 8.19 (m, 2 H) 7.45 - 7.52 (m, 2 H) 7.25 - 7.33 (m, 2 H) 6.53 - 6.82 (m, 4 H) 4.52 - 4.65 (m, 2 H) 3.63 (s, 3 H) 3.49 (dd, J=14.16, 4.62 Hz, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 3.11 - 3.18 (m, 1 H) 2.40 (td, J=7.67, 3.73 Hz, 2 H) 1.30 - 1.38 (m, 1 H) 0.95 - 1.04 (m, 1 H)

20

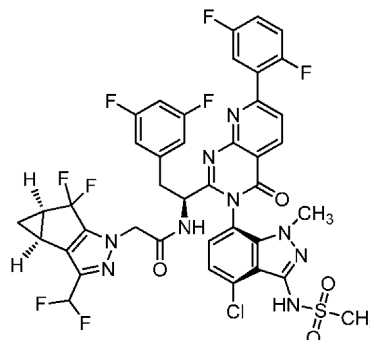
【0185】

[実施例9]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,5-ジフルオロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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

【0186】

【化91】



40

50

表題化合物は、カップリングパートナーとして(2,5-ジフルオロフェニル)ボロン酸を使用して、一般の手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,5-ジフルオロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.52分、観察されたイオン=918.3(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.61 - 8.71 (m, 1 H) 8.07 - 8.16 (m, 1 H) 7.80 - 7.88 (m, 2 H) 6.87 - 7.28 (m, 5 H) 6.47 - 6.72 (m, 4 H) 4.42 - 4.54 (m, 2 H) 3.54 - 3.58 (m, 3 H) 3.37 - 3.43 (m, 1 H) 3.13 - 3.16 (m, 3 H) 3.03 - 3.09 (m, 1 H) 2.27 - 2.35 (m, 2 H) 1.22 - 1.27 (m, 1 H) 0.86 - 0.91 (m, 1 H)

10

【0187】

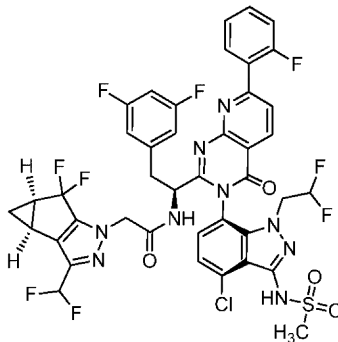
【実施例10】

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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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

【0188】

20

【化92】



30

テトラヒドロフラン(1.562ml)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(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)メタンルホンアミド(0.055g、0.078mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.022g、0.082mmol)、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」、0.036g、0.094mmol)及びDIPEA(0.034ml、0.195mmol)を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をDMF(2mL)に取り入れ、溶液を濾過し、濾液を分取HPLC精製に供して、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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.42分、観察されたイオン=950.3(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.74 - 8.84 (m, 1 H) 8.08 - 8.16 (m, 2 H) 7.61 - 7.68 (m, 1 H) 7.34 - 7.48 (m, 4 H) 5.92 - 6.84 (m, 5 H) 4.76 - 4.84 (m, 1 H) 4.64 - 4.76 (m, 2 H) 4.37 - 4.50 (m, 1 H) 3.96 - 4.08 (m, 1 H) 3.42 - 3.50 (m, 1 H) 3.26 - 3.30 (m, 3 H) 3.09 - 3.17 (m, 1 H) 2.38 - 2.4

40

50

7 (m, 2 H) 1.31 - 1.39 (m, 1 H) 0.97 - 1.05 (m, 1 H)

【0189】

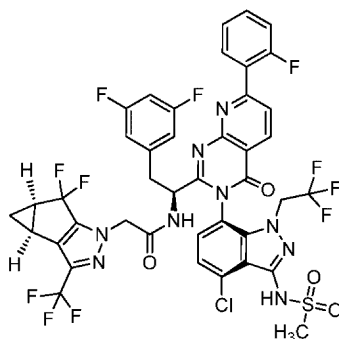
[実施例11]

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-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0190】

【化93】

10



20

N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(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(0.04g、0.055mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.016g、0.055mmol)、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」、0.025g、0.066mmol)及びDIPEA(0.024mL、0.138mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いでDMF(1mL)で希釈し、溶液を濾過し、濾液を分取HPLCに供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(メチルスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(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-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.52分、観察されたイオン=986.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.71 - 8.82 (m, 1 H) 8.09 - 8.16 (m, 2 H) 7.60 - 7.68 (m, 1 H) 7.31 - 7.51 (m, 4 H) 6.76 - 6.84 (m, 1 H) 6.47 - 6.55 (m, 2 H) 4.69 - 4.85 (m, 4 H) 4.22 - 4.36 (m, 1 H) 3.38 - 3.44 (m, 1 H) 3.25 - 3.28 (m, 3 H) 3.04 - 3.14 (m, 1 H) 2.41 - 2.54 (m, 2 H) 1.36 - 1.46 (m, 1 H) 1.02 - 1.10 (m, 1 H)

30

【0191】

40

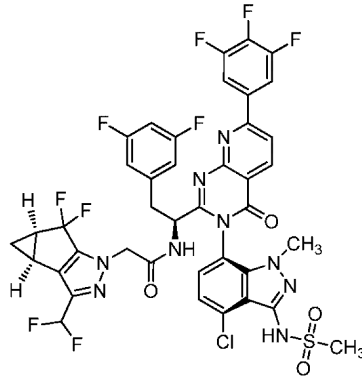
[実施例12]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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

【0192】

50

【化94】



10

表題化合物は、カップリングパートナーとして(3,4,5-トリフルオロフェニル)ボロン酸を使用して、一般の手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.55分、観察されたイオン=937.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.72 - 8.90 (m, 1 H) 8.07 - 8.28 (m, 3 H) 7.28 - 7.39 (m, 2 H) 6.53 - 6.86 (m, 4 H) 4.52 - 4.67 (m, 2 H) 3.64 - 3.68 (m, 3 H) 3.49 - 3.55 (m, 1 H) 3.26 - 3.27 (m, 3 H) 3.16 - 3.20 (m, 1 H) 2.36 - 2.48 (m, 2 H) 1.34 - 1.41 (m, 1 H) 0.97 - 1.06 (m, 1 H) 【0193】

20

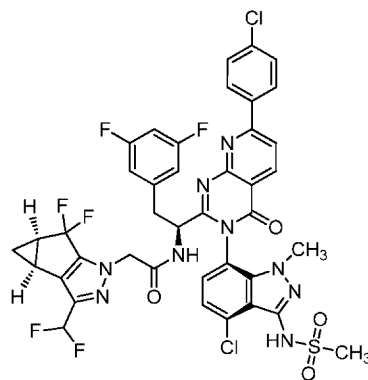
[実施例13]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-クロロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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

【0194】

【化95】



40

表題化合物は、カップリングパートナーとして(4-クロロフェニル)ボロン酸を使用して、一般の手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-クロロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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 (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.64 - 8.74 (m, 1 H) 7.79 - 7.89 (m, 1

50

H) 7.58 - 7.69 (m, 2 H) 7.43 - 7.55 (m, 1 H) 7.15 - 7.26 (m, 2 H) 6.41 - 6.72 (m, 4 H) 4.38 - 4.53 (m, 2 H) 3.53 - 3.59 (m, 3 H) 3.34 - 3.43 (m, 1 H) 3.14 - 3.16 (m, 3 H) 3.00 - 3.06 (m, 1 H) 2.26 - 2.34 (m, 2 H) 1.22 - 1.27 (m, 1 H) 0.86 - 0.91 (m, 1 H)

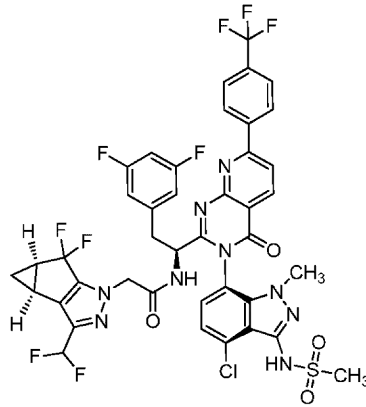
【 0 1 9 5 】

[実施例14]

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

【 0 1 9 6 】

【化96】



表題化合物は、カップリングパートナーとして(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸を使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-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-(((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド)を得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.58分、観察されたイオン=950.3(M-H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.59 - 8.68 (m, 1 H) 8.34 - 8.42 (m, 1 H) 8.04 - 8.19 (m, 2 H) 7.34 - 7.44 (m, 1 H) 7.11 - 7.26 (m, 2 H) 6.42 - 6.75 (m, 4 H) 4.39 - 4.54 (m, 2 H) 3.53 - 3.56 (m, 3 H) 3.36 - 3.44 (m, 1 H) 3.11 - 3.16 (m, 3 H) 3.01 - 3.09 (m, 1 H) 2.23 - 2.35 (m, 2 H) 1.21 - 1.27 (m, 1 H) 0.82 - 0.94 (m, 1 H)

【 0 1 9 7 】

[実施例15]

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

【 0 1 9 8 】

10

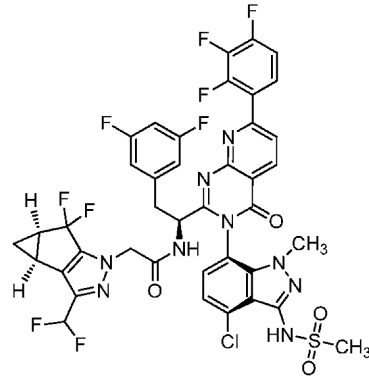
20

30

40

50

【化97】



10

表題化合物は、カップリングパートナーとして(2,3,4-トリフルオロフェニル)ボロン酸を使用して、一般の手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.54分、観察されたイオン=936.3(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.78 - 8.85 (m, 1 H) 8.06 - 8.11 (m, 1 H) 7.94 - 8.01 (m, 1 H) 7.38 - 7.47 (m, 1 H) 7.25 - 7.36 (m, 3 H) 6.54 - 6.86 (m, 4 H) 4.52 - 4.69 (m, 2 H) 3.64 - 3.70 (m, 3 H) 3.52 (dd, J=14.16, 4.32 Hz, 1 H) 3.25 - 3.27 (m, 3 H) 3.13 - 3.19 (m, 1 H) 2.39 - 2.46 (m, 2 H) 1.34 - 1.40 (m, 1 H) 0.98 - 1.05 (m, 1 H)

20

【0199】

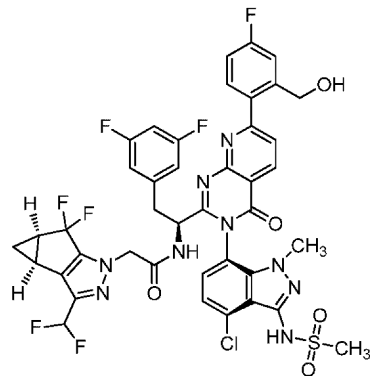
【実施例16】

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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

【0200】

【化98】



40

表題化合物は、カップリングパートナーとして(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸を使用して、一般の手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2

50

-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.4分、観察されたイオン=930.4(M+H)。

¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.75 - 8.81 (m, 1 H) 7.92 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.64, 5.66 Hz, 1 H) 7.46 (dd, J=9.84, 2.68 Hz, 1 H) 7.22 - 7.35 (m, 3 H) 6.52 - 6.82 (m, 4 H) 4.76 (s, 2 H) 4.50 - 4.60 (m, 2 H) 3.61 - 3.69 (m, 3 H) 3.48 (dd, J=14.16, 4.62 Hz, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.12 (dd, J=14.16, 9.69 Hz, 1 H) 2.40 (ddd, J=11.25, 7.67, 4.02 Hz, 2 H) 1.30 - 1.37 (m, 1 H) 0.94 - 1.01 (m, 1 H)

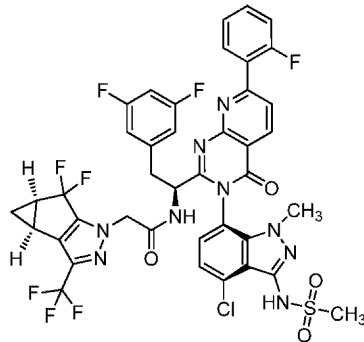
【0201】

[実施例17]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(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-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0202】

【化99】



N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(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(0.035g、0.053 mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.015g、0.053mmol)、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」、0.024g、0.064 mmol)及びDIPEA(0.023mL、0.133mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いでDMF(1mL)で希釈し、分取HPLCにより精製して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-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-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.47分、観察されたイオン=918.4(M+H)。

¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.71 - 8.78 (m, 1 H) 8.05 - 8.12 (m, 2 H) 7.58 - 7.65 (m, 1 H) 7.25 - 7.45 (m, 4 H) 6.74 - 6.81 (m, 1 H) 6.57 - 6.64 (m, 2 H) 4.56 - 4.71 (m, 3 H) 3.61 - 3.66 (m, 3 H) 3.46 - 3.53 (m, 1 H) 3.23 - 3.24 (m, 3 H) 3.11 - 3.18 (m, 1 H) 2.38 - 2.50 (m, 2 H) 1.33 - 1.40 (m, 1 H) 1.00 - 1.07 (m, 1 H)

【0203】

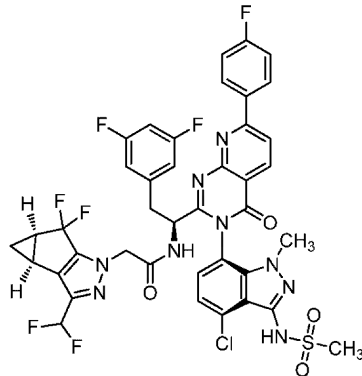
[実施例18]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ

-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)
アセトアミドの調製

【0204】

【化100】



10

表題化合物は、カップリングパートナーとして(4-フルオロフェニル)ボロン酸を使用し
て、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-ク
ロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(4-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒ
ドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た
。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.5分、観察されたイオン=900.4(
M-H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.58 - 8.69 (m, 1 H) 8.16 - 8
.25 (m, 2 H) 8.03 - 8.11 (m, 1 H) 7.41 - 7.54 (m, 1 H) 7.14 - 7.28 (m, 4 H) 7.
01 - 7.10 (m, 1 H) 6.42 - 6.74 (m, 4 H) 4.39 - 4.53 (m, 2 H) 3.53 - 3.56 (m, 3
H) 3.37 - 3.43 (m, 1 H) 3.13 - 3.16 (m, 3 H) 3.02 - 3.08 (m, 1 H) 2.26 - 2.34
(m, 2 H) 1.21 - 1.27 (m, 1 H) 0.86 - 0.93 (m, 1 H)

20

【0205】

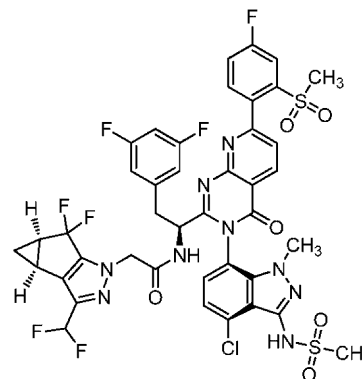
[実施例19]

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-(メチルスルホニル)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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロ
メチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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

【0206】

【化101】



40

表題化合物は、カップリングパートナーとして(4-フルオロ-2-(メチルスルホニル)フェ
ニル)ボロン酸を使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-
((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル

50

)-7-(4-フルオロ-2-(メチルスルホニル)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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.4分、観察されたイオン=978.3(M-H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.74 - 8.82 (m, 1 H) 7.98 - 8.03 (m, 1 H) 7.74 - 7.84 (m, 2 H) 7.64 - 7.71 (m, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 2 H) 6.52 - 6.82 (m, 4 H) 4.90 - 4.93 (m, 1 H) 4.46 - 4.52 (m, 2 H) 3.63 - 3.68 (m, 3 H) 3.58 - 3.63 (m, 3 H) 3.45 - 3.53 (m, 1 H) 3.20 - 3.26 (m, 3 H) 3.05 - 3.12 (m, 1 H) 2.35 - 2.46 (m, 2 H) 1.30 - 1.37 (m, 1 H) 0.93 - 1.02 (m, 1 H)

10

【0207】

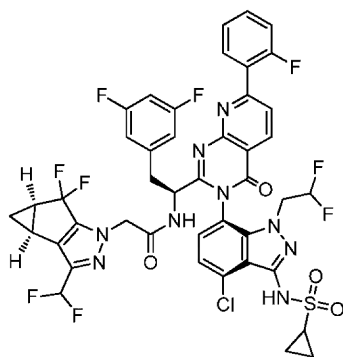
[実施例20]

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

【0208】

【化102】

20



30

N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(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(0.04g、0.047mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.012g、0.047mmol)、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」、0.021g、0.056mmol)及びDIPEA(0.021mL、0.118mmol)を添加した。反応溶液を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DCM/TFA(1:1、2mL)に取り入れた。溶液にトリフル酸(0.017mL、0.188mmol)を添加した。紫色溶液を1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をDCM(1.5mL)に取り入れ、飽和NaHCO₃水溶液(1mL)で洗浄し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をDMF(2mL)に溶解し、次いで分取HPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.52分、観察されたイオン=976.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.73 - 8.82 (m, 1 H) 8.08 - 8.18 (m, 2 H) 7.60 - 7.68 (m, 1 H) 7.34 - 7.49 (m, 4 H) 5.90 -

40

50

6.85 (m, 5 H) 4.60 - 4.81 (m, 3 H) 4.36 - 4.51 (m, 1 H) 3.93 - 4.08 (m, 1 H)
3.40 - 3.49 (m, 1 H) 3.07 - 3.16 (m, 1 H) 2.87 - 2.97 (m, 1 H) 2.37 - 2.47 (m,
2 H) 1.27 - 1.40 (m, 2 H) 1.05 - 1.15 (m, 2 H) 0.99 - 1.03 (m, 2 H)

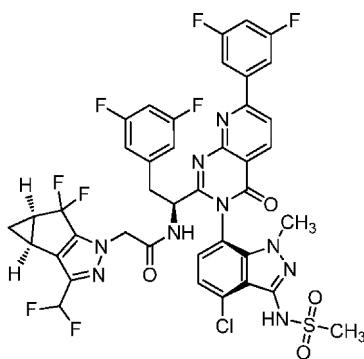
【 0 2 0 9 】

[実施例21]

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

【 0 2 1 0 】

【 化 1 0 3 】



表題化合物は、カップリングパートナーとして(3,5-ジフルオロフェニル)ボロン酸を使用して、一般の手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3,5-ジフルオロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.53分、観察されたイオン= 918.3(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.74 - 8.87 (m, 1 H) 8.05 - 8.21 (m, 2 H) 7.47 - 7.54 (m, 2 H) 7.27 - 7.38 (m, 2 H) 6.54 - 6.85 (m, 4 H) 4.50 - 4.64 (m, 2 H) 3.66 - 3.69 (m, 3 H) 3.49 - 3.55 (m, 1 H) 3.26 - 3.27 (m, 3 H) 3.14 - 3.19 (m, 1 H) 2.39 - 2.46 (m, 2 H) 1.34 - 1.39 (m, 1 H) 0.98 - 1.04 (m, 1 H)

【 0 2 1 1 】

[実施例22]

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

【 0 2 1 2 】

10

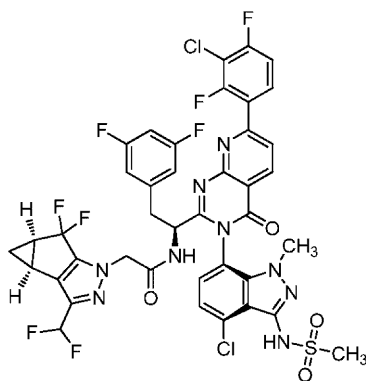
20

30

40

50

【化 1 0 4】



10

表題化合物は、カップリングパートナーとして(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸を使用して、一般の手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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 (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.75 - 8.84 (m, 1H) 8.23 - 8.31 (m, 1H) 8.09 - 8.15 (m, 1H) 7.38 - 7.45 (m, 2H) 7.26 - 7.36 (m, 2H) 6.54 - 6.83 (m, 4H) 4.52 - 4.64 (m, 2H) 3.65 - 3.68 (m, 3H) 3.49 - 3.55 (m, 1H) 3.24 - 3.27 (m, 3H) 3.14 - 3.19 (m, 1H) 2.39 - 2.47 (m, 2H) 1.35 - 1.39 (m, 1H) 0.98 - 1.03 (m, 1H)

20

【 0 2 1 3】

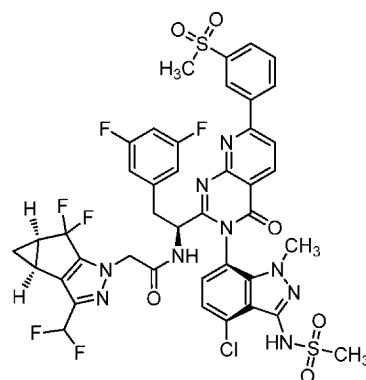
[実施例23]

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

30

【 0 2 1 4】

【化 1 0 5】



40

表題化合物は、カップリングパートナーとして(3-(メチルスルホニル)フェニル)ボロン酸を使用して、一般の手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-(メチルスルホニル)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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.35分、観察

50

されたイオン=960.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.88 - 8.94 (m, 1 H) 8.76 - 8.83 (m, 1 H) 8.56 - 8.63 (m, 1 H) 8.27 - 8.32 (m, 1 H) 8.14 - 8.20 (m, 1 H) 7.85 - 7.92 (m, 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 2 H) 6.52 - 6.83 (m, 4 H) 4.89 - 4.91 (m, 1 H) 4.52 - 4.65 (m, 2 H) 3.61 - 3.66 (m, 3 H) 3.47 - 3.54 (m, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 3.13 - 3.19 (m, 1 H) 2.37 - 2.45 (m, 2 H) 1.31 - 1.37 (m, 1 H) 0.96 - 1.01 (m, 1 H)

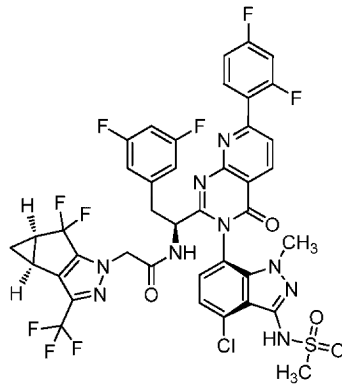
【0215】

[実施例24]

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

【0216】

【化106】



テトラヒドロフラン(1ml)及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.250ml)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(2,4-ジフルオロフェニル)-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)メタンズルホンアミド(0.05g、0.063mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.018g、0.063mmol)、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」、0.029g、0.076mmol)及びDIPEA(0.028ml、0.158mmol)を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残留物をDCM/TFA(1:1、2mL)に取り入れた。溶液にトリフル酸(0.017mL、0.188mmol)を添加し、得られた紫色溶液を1時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残留物をDCM(1.5mL)に取り入れた。溶液を飽和NaHCO₃水溶液(1mL)で洗浄し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をDMF(2mL)に溶解し、次いで分取HPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,4-ジフルオロフェニル)-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-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.53分、観察されたイオン=936.1(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.62 - 8.70 (m, 1 H) 8.04 - 8.13 (m, 1 H) 7.92 - 7.99 (m, 1 H) 7.08 - 7.25 (m, 4 H) 6.64 - 6.72 (m, 1 H) 6.45 - 6.55 (m, 2 H) 4.73 (br s, 1 H) 4.43 - 4.62 (m, 2 H) 3.51 - 3.57 (m, 3 H) 3.31 - 3.43 (m, 1 H) 3.14 - 3.15 (m, 3 H) 3.01 - 3.06 (m, 1 H) 2.29 - 2.40 (m, 2 H) 1.25 - 1.30 (m, 1 H) 0.91 - 0.97 (m, 1 H)

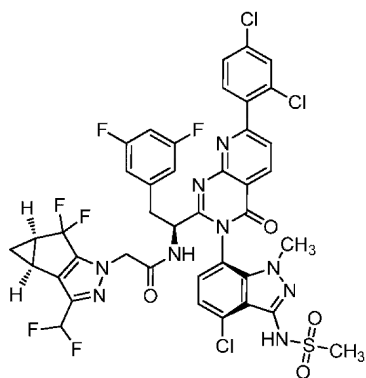
【 0 2 1 7 】

[実施例 25]

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

【 0 2 1 8 】

【 化 1 0 7 】



10

表題化合物は、カップリングパートナーとして(2,4-ジクロロフェニル)ボロン酸を使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,4-ジクロロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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 (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.67 - 8.74 (m, 1 H) 7.95 - 8.02 (m, 1 H) 7.71 - 7.80 (m, 1 H) 7.37 - 7.46 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 2 H) 6.43 - 6.71 (m, 4 H) 4.39 - 4.53 (m, 2 H) 3.53 - 3.58 (m, 3 H) 3.34 - 3.45 (m, 1 H) 3.14 - 3.15 (m, 3 H) 3.01 - 3.08 (m, 1 H) 2.27 - 2.35 (m, 2 H) 1.22 - 1.27 (m, 1 H) 0.86 - 0.92 (m, 1 H)

20

30

【 0 2 1 9 】

[実施例 26]

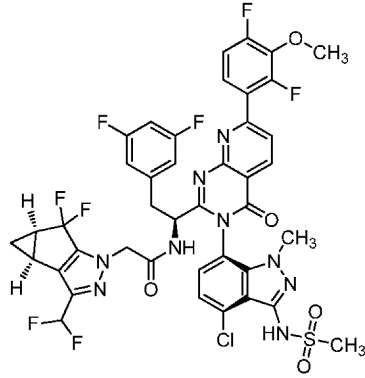
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【 0 2 2 0 】

40

50

【化108】



10

表題化合物は、カップリングパートナーとして(2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)ボロン酸を使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.51分、観察されたイオン=948.3(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.74 - 8.84 (m, 1 H) 8.03 - 8.10 (m, 1 H) 7.77 - 7.87 (m, 1 H) 7.24 - 7.39 (m, 3 H) 6.55 - 6.85 (m, 4 H) 4.50 - 4.64 (m, 2 H) 4.06 - 4.11 (m, 3 H) 3.66 - 3.68 (m, 3 H) 3.49 - 3.54 (m, 1 H) 3.25 - 3.28 (m, 3 H) 3.12 - 3.18 (m, 1 H) 2.39 - 2.47 (m, 2 H) 1.34 - 1.39 (m, 1 H) 0.98 - 1.05 (m, 1 H)

20

【0221】

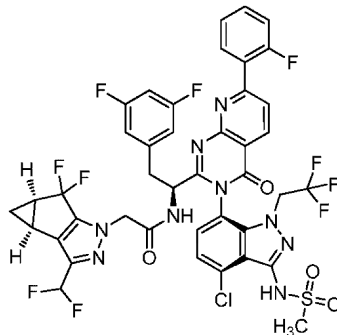
【実施例27】

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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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

【0222】

【化109】



40

N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(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(0.04g、0.055mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.015g、0.055mmol)、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」

50

、0.025g、0.066mmol)及びDIPEA(0.024mL、0.138mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで1mLのDMFで希釈し、溶液を濾過し、濾液を分取HPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(メチルスルホンアミド)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.47分、観察されたイオン=968.2(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.73 - 8.78 (m, 1 H) 8.09 - 8.17 (m, 2 H) 7.60 - 7.68 (m, 1 H) 7.34 - 7.51 (m, 4 H) 6.47 - 6.85 (m, 4 H) 4.65 - 4.84 (m, 4 H) 4.25 - 4.36 (m, 1 H) 3.37 - 3.42 (m, 1 H) 3.25 - 3.27 (m, 3 H) 3.05 - 3.12 (m, 1 H) 2.39 - 2.50 (m, 2 H) 1.35 - 1.42 (m, 1 H) 0.99 - 1.04 (m, 1 H)

10

【0223】

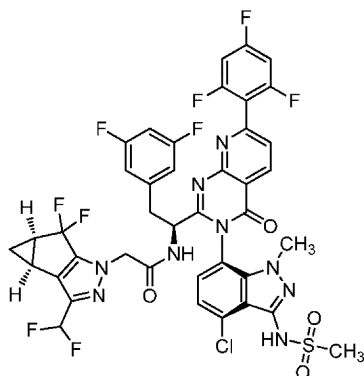
[実施例28]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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

【0224】

20

【化110】



30

表題化合物は、カップリングパートナーとして(2,4,6-トリフルオロフェニル)ボロン酸を使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.45分、観察されたイオン=936.3(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.73 (d, J=8.05 Hz, 1 H) 7.72 - 7.81 (m, 1 H) 7.15 - 7.29 (m, 2 H) 6.98 - 7.10 (m, 2 H) 6.42 - 6.75 (m, 4 H) 4.36 - 4.54 (m, 2 H) 3.54 - 3.59 (m, 3 H) 3.33 - 3.43 (m, 1 H) 3.15 - 3.16 (m, 3 H) 3.01 - 3.06 (m, 1 H) 2.27 - 2.34 (m, 2 H) 1.22 - 1.27 (m, 1 H) 0.85 - 0.91 (m, 1 H)

40

【0225】

[実施例29]

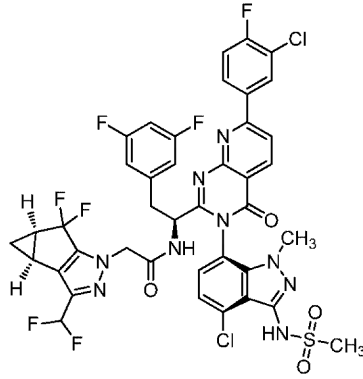
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾ

50

ール-1-イル)アセトアミドの調製

【 0 2 2 6 】

【 化 1 1 1 】



10

表題化合物は、カップリングパートナーとして(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ボロン酸を使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-クロロ-4-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.6分、観察されたイオン=934.3(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.64 - 8.72 (m, 1 H) 8.56 - 8.63 (m, 1 H) 8.43 - 8.52 (m, 1 H) 8.12 - 8.19 (m, 1 H) 7.44 - 7.53 (m, 1 H) 7.15 - 7.25 (m, 2 H) 6.39 - 6.73 (m, 4 H) 4.40 - 4.56 (m, 2 H) 3.52 - 3.58 (m, 3 H) 3.36 - 3.44 (m, 1 H) 3.13 - 3.16 (m, 3 H) 3.03 - 3.09 (m, 1 H) 2.26 - 2.35 (m, 2 H) 1.21 - 1.27 (m, 1 H) 0.85 - 0.92 (m, 1 H)

20

【 0 2 2 7 】

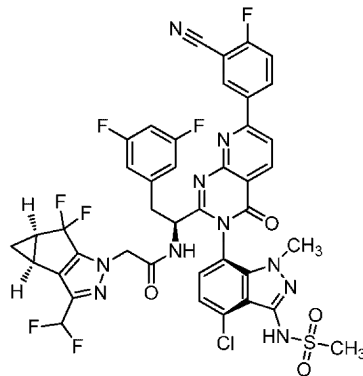
[実施例30]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-シアノ-4-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

30

【 0 2 2 8 】

【 化 1 1 2 】



40

表題化合物は、カップリングパートナーとして(3-シアノ-4-フルオロフェニル)ボロン酸を使用して、一般的手順Aに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-シアノ-4-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-

50

ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.5分、観察されたイオン=925.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.72 - 8.84 (m, 2 H) 8.65 (ddd, J=8.94, 5.07, 2.38 Hz, 1 H) 8.21 - 8.27 (m, 1 H) 7.62 (t, J=8.94 Hz, 1 H) 7.23 - 7.35 (m, 2 H) 6.51 - 6.82 (m, 4 H) 4.54 - 4.65 (m, 2 H) 3.63 (s, 3 H) 3.50 (dd, J=14.01, 4.47 Hz, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 3.17 (s, 1 H) 2.36 - 2.45 (m, 2 H) 1.31 - 1.37 (m, 1 H) 0.96 - 1.04 (m, 1 H)

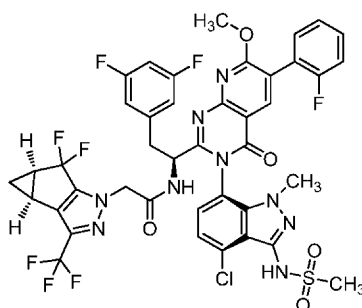
【0229】

[実施例31]

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

【0230】

【化113】



N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-6-(2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-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(0.036g、0.053mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.015g、0.053mmol)、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'、0.024g、0.064mmol)及びDIPEA(0.023mL、0.133mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いでDMF(1mL)で希釈し、溶液を濾過し、濾液を分取HPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-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-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.5分、観察されたイオン=948.3(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.38 - 8.43 (m, 1 H) 7.43 - 7.51 (m, 2 H) 7.18 - 7.32 (m, 4 H) 6.74 - 6.82 (m, 1 H) 6.57 - 6.64 (m, 2 H) 4.54 - 4.71 (m, 3 H) 4.12 - 4.17 (m, 3 H) 3.60 - 3.65 (m, 3 H) 3.45 - 3.52 (m, 1 H) 3.21 - 3.25 (m, 3 H) 3.10 - 3.17 (m, 1 H) 2.39 - 2.52 (m, 2 H) 1.35 - 1.42 (m, 1 H) 1.02 - 1.08 (m, 1 H)

【0231】

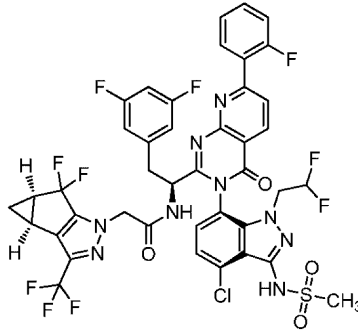
[実施例32]

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)-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-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-

(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0232】

【化114】



10

N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(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(0.037g、0.053mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.015g、0.053mmol)、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」、0.024g、0.064mmol)及びDIPEA(0.023mL、0.133mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いでDMF(1mL)で希釈し、溶液を濾過し、濾液を分取HPLC精製に供して、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-((3bS,4aR)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.47分、観察されたイオン=968.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.70 - 8.79 (m, 1 H) 8.05 - 8.14 (m, 2 H) 7.57 - 7.66 (m, 1 H) 7.32 - 7.46 (m, 4 H) 6.73 - 6.82 (m, 1 H) 6.52 - 6.59 (m, 2 H) 5.87 - 6.15 (m, 1 H) 4.63 - 4.79 (m, 3 H) 4.33 - 4.45 (m, 1 H) 3.93 - 4.06 (m, 1 H) 3.40 - 3.47 (m, 1 H) 3.24 - 3.26 (m, 3 H) 3.08 - 3.14 (m, 1 H) 2.33 - 2.50 (m, 2 H) 1.31 - 1.41 (m, 1 H) 0.99 - 1.07 (m, 1 H)

20

30

【0233】

[実施例33]

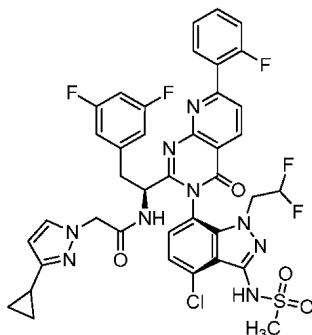
(S)-N-((1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

40

【0234】

50

【化 1 1 5】



10

N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(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(0.04g、0.057mmol)の攪拌溶液に、2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(9.44mg、0.057mmol)、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」、0.026g、0.068mmol)及びDIPEA(0.025mL、0.142mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いでDMF(1mL)で希釈し、溶液を濾過し、濾液を分取HPLC精製に供して、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-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.41分、観察されたイオン=852.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.73 - 8.82 (m, 1 H) 8.08 - 8.18 (m, 2 H) 7.60 - 7.68 (m, 1 H) 7.33 - 7.50 (m, 5 H) 6.75 - 6.82 (m, 1 H) 6.57 - 6.67 (m, 2 H) 5.89 - 6.18 (m, 2 H) 4.83 - 4.85 (m, 1 H) 4.48 - 4.60 (m, 2 H) 4.33 - 4.45 (m, 1 H) 3.95 - 4.09 (m, 1 H) 3.44 - 3.51 (m, 1 H) 3.24 - 3.28 (m, 3 H) 3.08 - 3.17 (m, 1 H) 1.80 - 1.89 (m, 1 H) 0.81 - 0.89 (m, 2 H) 0.61 - 0.68 (m, 2 H)

20

【 0 2 3 5】

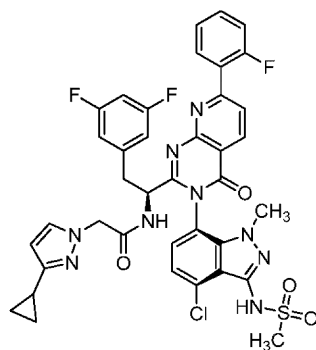
30

[実施例34]

(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)アセトアミドの調製

【 0 2 3 6】

【化 1 1 6】



40

N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(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(0.04g、0.061

50

mmol)の攪拌溶液に、2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(10.16mg、0.061mmol)、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ペンタフルオロ(メチル)ホスフェート(V)(「HATU」、0.028g、0.073mmol)及びDIPEA(0.027mL、0.153mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いでDMF(1mL)で希釈し、溶液を濾過し、濾液を分取HPLC精製に供して、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)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.41分、観察されたイオン=802.4(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.75 - 8.82 (m, 1 H) 8.08 - 8.16 (m, 2 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H) 7.29 - 7.48 (m, 5 H) 6.65 - 6.81 (m, 3 H) 5.89 - 5.93 (m, 1 H) 4.96 - 5.04 (m, 1 H) 4.32 - 4.49 (m, 2 H) 3.64 - 3.69 (m, 3 H) 3.52 - 3.59 (m, 1 H) 3.27 - 3.29 (m, 3 H) 3.13 - 3.19 (m, 1 H) 1.81 - 1.89 (m, 1 H) 0.82 - 0.89 (m, 2 H) 0.61 - 0.67 (m, 2 H)

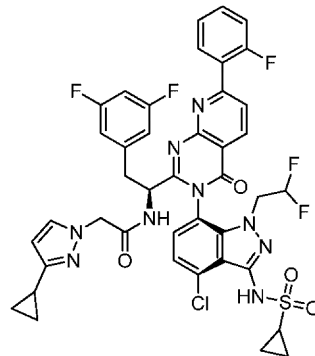
【0237】

[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-(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)アセトアミドの調製

【0238】

【化117】



N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(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(0.04g、0.047mmol)の攪拌溶液に、2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(7.82mg、0.047mmol)、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」、0.021g、0.056mmol)及びDIPEA(0.021mL、0.118mmol)を添加した。反応混合物を18時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物をDCM/TFA(1:1、2mL)に溶解し、溶液にトリフル酸(0.017mL、0.188mmol)を添加した。紫色溶液を1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をDCM(1.5mL)に取り入れた。溶液を飽和NaHCO₃水溶液(1mL)で洗浄し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をDMF(2mL)に溶解し、溶液を濾過し、濾液を分取HPLC精製に供して、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-(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)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.45分、観察されたイオン=878.5(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.73 - 8.82 (

10

20

30

40

50

m, 1 H) 8.09 - 8.20 (m, 2 H) 7.60 - 7.68 (m, 1 H) 7.32 - 7.50 (m, 5 H) 6.75 - 6.85 (m, 1 H) 6.56 - 6.65 (m, 2 H) 5.87 - 6.19 (m, 2 H) 4.83 - 4.87 (m, 1 H) 4.50 - 4.60 (m, 2 H) 4.34 - 4.46 (m, 1 H) 3.93 - 4.10 (m, 1 H) 3.43 - 3.51 (m, 1 H) 3.10 - 3.17 (m, 1 H) 2.92 - 3.01 (m, 1 H) 1.80 - 1.89 (m, 1 H) 1.10 - 1.19 (m, 2 H) 1.00 - 1.05 (m, 2 H) 0.83 - 0.89 (m, 2 H) 0.61 - 0.68 (m, 2 H)

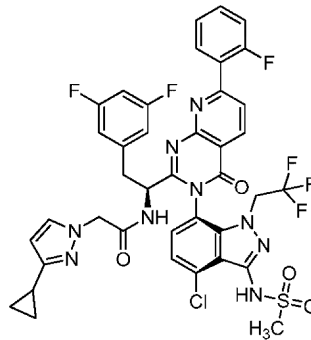
【 0 2 3 9 】

[実施例36]

(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)アセトアミドの調製

【 0 2 4 0 】

【 化 1 1 8 】



N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(1mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-(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(0.04g、0.055mmol)の攪拌溶液に、2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(9.21mg、0.055mmol)、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」、0.025g、0.066mmol)及びDIPEA(0.024mL、0.138mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いでDMF(1mL)で希釈し、溶液を濾過し、濾液を分取HPLC精製に供して、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)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.43分、観察されたイオン=870.1(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.70 - 8.81 (m, 1 H) 8.07 - 8.19 (m, 2 H) 7.61 - 7.69 (m, 1 H) 7.34 - 7.49 (m, 5 H) 6.74 - 6.83 (m, 1 H) 6.50 - 6.58 (m, 2 H) 5.90 - 5.97 (m, 1 H) 4.73 - 4.82 (m, 3 H) 4.25 - 4.37 (m, 1 H) 3.38 - 3.45 (m, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 3.06 - 3.13 (m, 1 H) 1.82 - 1.89 (m, 1 H) 1.32 - 1.39 (m, 1 H) 0.82 - 0.90 (m, 2 H) 0.61 - 0.68 (m, 2 H)

【 0 2 4 1 】

[実施例37]

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

【 0 2 4 2 】

10

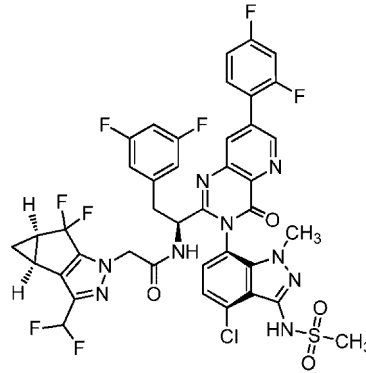
20

30

40

50

【化 1 1 9】



10

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-ジヒドロピリド[3,2-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(0.05g、0.056mmol)、リン酸三カリウム(0.036g、0.169mmol)、ジクロロ[9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン]パラジウム(II)(2.135mg、2.82 μmol)及び(2,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(0.027g、0.169mmol)を、攪拌子を備えた1ドラムバイアル内にて乾燥状態で合わせた。バイアルをArでパージし、次いでバイアルにテトラヒドロフラン(1ml)及び水(0.250mL)を添加した。混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をDMF(2mL)に溶解し、溶液を濾過し、濾液を分取HPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.41分、観察されたイオン=918.3(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 9.05 - 9.19 (m, 1 H) 8.45 - 8.54 (m, 1 H) 7.74 - 7.83 (m, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 1 H) 7.44 - 7.48 (m, 1 H) 7.38 - 7.43 (m, 1 H) 7.36 - 7.38 (m, 1 H) 6.56 - 6.84 (m, 4 H) 4.85 - 4.87 (m, 1 H) 4.44 - 4.59 (m, 2 H) 3.64 - 3.70 (m, 3 H) 3.47 - 3.53 (m, 1 H) 3.26 - 3.27 (m, 3 H) 3.12 - 3.18 (m, 1 H) 2.39 - 2.46 (m, 2 H) 1.33 - 1.39 (m, 1 H) 0.97 - 1.02 (m, 1 H)

20

30

【0243】

[実施例38]

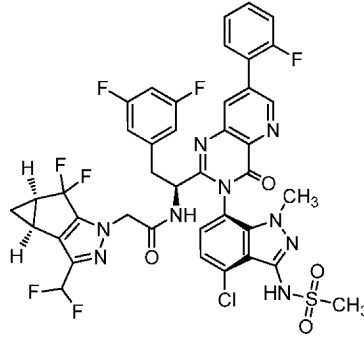
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

40

【0244】

50

【化 1 2 0】



10

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-ジヒドロピリド[3,2-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(0.05g、0.056mmol)、リン酸三カリウム(0.036g、0.169mmol)、ジクロロ[9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン]パラジウム(II)(2.135mg、2.82 μmol)及び(2-フルオロフェニル)ボロン酸(0.024g、0.169mmol)を、攪拌子を備えた乾燥した1ドラムバイアル内で合わせた。バイアルをArでパージし、次いでバイアルにテトラヒドロフラン(1mL)及び水(0.250mL)を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をDMF(2mL)に溶解し、溶液を濾過し、濾液を分取HPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.39分、観察されたイオン=900.3(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 9.06 - 9.12 (m, 1 H) 8.47 - 8.53 (m, 1 H) 7.74 - 7.82 (m, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 1 H) 7.32 - 7.49 (m, 4 H) 6.55 - 6.83 (m, 4 H) 4.85 - 4.87 (m, 1 H) 4.45 - 4.59 (m, 2 H) 3.64 - 3.71 (m, 3 H) 3.47 - 3.54 (m, 1 H) 3.26 - 3.27 (m, 3 H) 3.11 - 3.18 (m, 1 H) 2.39 - 2.46 (m, 2 H) 1.34 - 1.39 (m, 1 H) 0.97 - 1.02 (m, 1 H)

20

30

【 0 2 4 5】

[実施例39]

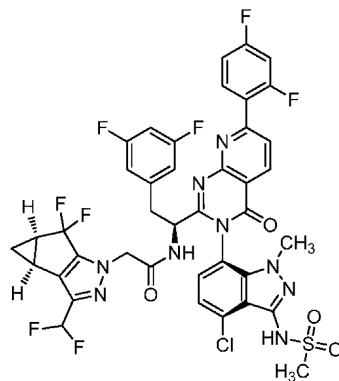
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【 0 2 4 6】

40

50

【化 1 2 1】



10

(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-(2,4-ジフルオロフェニル)-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(0.05g、0.063mmol)の攪拌溶液に、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.017g、0.063mmol)、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」、0.029g、0.076mmol)及びDIPEA(0.028ml、0.158mmol)を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残留物をDCM/TFA(1:1、2mL)に溶解した。溶液にトリフル酸(0.017mL、0.188mmol)を添加し、得られた紫色溶液を1時間攪拌した。溶液を濃縮し、残留物をDCM(1.5mL)に溶解した。溶液を飽和NaHCO₃水溶液(1mL)で洗浄し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をDMF(2mL)に溶解し、溶液を濾過し、濾液を分取HPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,4-ジフルオロフェニル)-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-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.48分、観察されたイオン=918.2(M+H)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.62 - 8.71 (m, 1 H) 7.91 - 8.13 (m, 2 H) 7.10 - 7.25 (m, 4 H) 6.42 - 6.73 (m, 4 H) 4.38 - 4.53 (m, 2 H) 3.49 - 3.57 (m, 3 H) 3.36 - 3.43 (m, 1 H) 3.13 - 3.15 (m, 3 H) 3.01 - 3.06 (m, 1 H) 2.26 - 2.34 (m, 2 H) 1.22 - 1.26 (m, 1 H) 0.86 - 0.91 (m, 1 H)

20

30

【0 2 4 7】

IUPAC化学名:

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

40

【0 2 4 8】

50

【表 1】

実施例	IUPAC 名
実施例 1	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-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-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 2	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-7-メキシ-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-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 3	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-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-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 4	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,3-ジフルオロフェニル)-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-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 5	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)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-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 6	N-[(1S)-1-[(3P)-7-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-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-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 7	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-[(2S,4R)-5,5-ジフルオロ-9-(トリフルオロメチル)-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 8	N-[(1S)-1-[(3P)-7-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-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-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 9	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(2,5-ジフルオロフェニル)-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-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 10	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンシルホンアミド-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-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 11	N-[(1S)-1-[(3P)-3-[4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-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-[(2S,4R)-5,5-ジフルオロ-9-(トリフルオロメチル)-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 12	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンシルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-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-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 ^{2,4}] ¹]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド

10

20

30

40

50

【 0 2 4 9 】

生物学的方法

HIV細胞培養アッセイ- MT-2細胞、293T細胞及びNL₄₋₃ウイルスのプロウイルスDNAクローンを、アメリカ国立衛生研究所、AIDS研究及び標準試薬プログラム(NIH AIDS Research and Reference Reagent Program)から入手した。MT-2細胞を、10%の熱不活性化ウシ胎児血清(FBS)、100 µg/mlのペニシリンG及び最大100単位/mLのストレプトマイシンを補充したRPMI1640培地中で増殖させた。293T細胞を、10%の熱不活性化FBS、100 µg/mLのペニシリンG及び100 µg/mLのストレプトマイシンを補充したDMEM培地中で増殖させた。nef遺伝子の一部分をウミシイタケルシフェラーゼ(Renilla luciferase)遺伝子に置き換えた組換えNL₄₋₃プロウイルスクローンを使用して、これらの研究において使用される参照ウイルスを作製した。組換えウイルスを、Mirus Bio LLC(Madison, WI)から入手したTransit-293トランスフェクション試薬を使用して、293T細胞への組換えNL₄₋₃プロウイルスクローンのトランスフェクションにより調製した。2~3日後に上清を回収し、ルシフェラーゼ酵素活性を測定することによりルシフェラーゼ酵素活性をマーカーとして使用して、存在するウイルスの量をMT-2細胞において力価測定した。ルシフェラーゼは、Promega(Madison, WI)から入手したEnduRen Live Cell Substrateを使用して定量化した。化合物の系列希釈の存在下で組換えウイルスに4~5日間感染させたMT-2細胞におけるルシフェラーゼ活性を測定することにより、組換えウイルスに対する化合物の抗ウイルス活性を定量化した。

10

【 0 2 5 0 】

50%有効濃度(EC₅₀)を、 $(Fa)=1/[1+(ED_{50}/\text{薬物濃度})^m]$ であるメジアン効果式(media n effect equation)の指数形式を使用することにより算出した(Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. New York: Stockton Press.1990)。

20

【 0 2 5 1 】

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

30

【 0 2 5 2 】

40

50

【表 2】

実施例	EC ₅₀ nM	CC ₅₀ μM
実施例 1	0.06	>1
実施例 2	0.25	>1
実施例 3	0.11	> 0.1
実施例 4	0.092	> 0.1
実施例 5	0.16	> 0.5
実施例 6	0.192	> 0.1
実施例 7	0.056	> 0.1
実施例 8	0.067	> 20
実施例 9	0.12	> 0.5
実施例 10	0.097	> 0.1
実施例 11	0.15	> 0.1
実施例 12	0.21	> 0.1
実施例 14	0.084	> 0.1
実施例 15	0.035	> 0.1
実施例 16	0.056	> 0.5
実施例 17	0.065	> 0.1
実施例 18	0.036	> 0.1
実施例 19	0.12	> 0.5
実施例 21	0.080	> 0.1
実施例 22	0.10	> 0.1
実施例 23	0.065	> 0.1
実施例 24	0.067	> 0.5
実施例 25	0.42	> 0.1
実施例 26	0.062	> 0.1
実施例 27	0.088	> 0.5
実施例 28	0.032	> 0.1
実施例 29	0.12	> 0.1
実施例 30	0.078	> 0.1
実施例 31	0.16	> 0.5
実施例 32	0.077	> 0.5
実施例 33	0.15	> 0.5
実施例 34	0.089	> 0.5
実施例 35	0.20	> 0.5
実施例 36	0.16	> 0.5
実施例 37	2.0	> 0.5
実施例 38	1.9	> 0.5
実施例 39	0.047	> 0.5

10

20

30

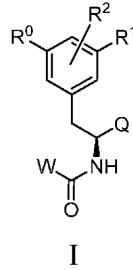
40

以下は、本発明の実施形態の一つである。

(1) 式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩:

50

【化122】



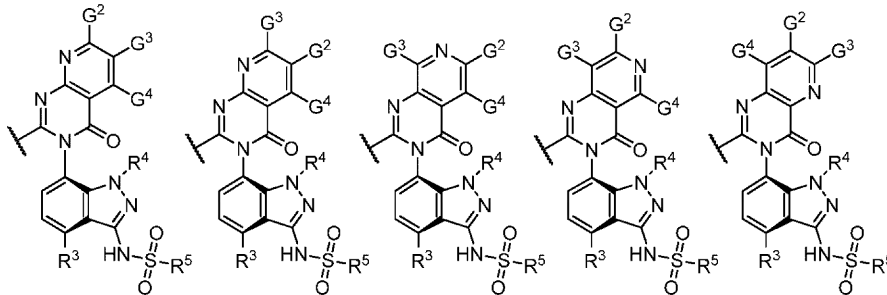
10

[式中、

R^0 、 R^1 及び R^2 は各々独立に、水素、Cl、F、-OMe、-CN又は-CH₃から選択され、但し、置換基Cl、-OMe及び-CH₃は2回を超えて使用されなくてもよく、置換基-CNは1回を超えて使用されなくてもよく、

Qは

【化123】

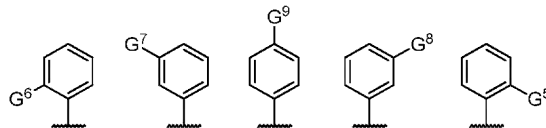


20

から選択され、

 G^2 は

【化124】



30

のうちの1つであり、

ここで、ベンゼン環はフッ素で最大2回、塩素で最大2回さらに置換されていてもよく、但し、ベンゼン環に直接結合している3個以下の置換基はハロゲンであり、ベンゼン環に直接結合している2個以下の置換基はクロリドであり、

G^3 及び G^4 は独立に、水素、メチル、フルオロ、クロロ又はOC₁~C₂アルキルから選択され、但し、 G^3 及び G^4 の少なくとも1つは水素でなければならない、

G^5 は水素、メチル、フルオロ、クロロ、OC₁~C₃アルキル、シアノ、-CH₂OH又は-SO₂(C₁~C₃アルキル)であり、

40

G^6 は水素、メチル、フルオロ、クロロ又はOC₁~C₃アルキルであり、

G^7 は水素、メチル、フルオロ、クロロ、OC₁~C₃アルキル又はCOOHであり、

G^8 は水素、C₁~C₄アルキル、フルオロ、クロロ、OC₁~C₃アルキル、COOH、-CN、-CH₂OH又は-SO₂(C₁~C₃アルキル)であり、

G^9 は水素、C₁~C₄アルキル、フルオロ、クロロ、OC₁~C₃アルキル、COOH、CO-モルホリン、C(CH₃)₂CH₂OH又は-SO₂-モルホリンであり、ここで、C₁~C₄アルキルは1~3個のフッ素で場合により置換されており、

R^3 は水素、Cl又はFであり、

R^4 は水素、C₁~C₃アルキル又はシクロプロピルであり、ここで、C₁~C₃アルキルは1~

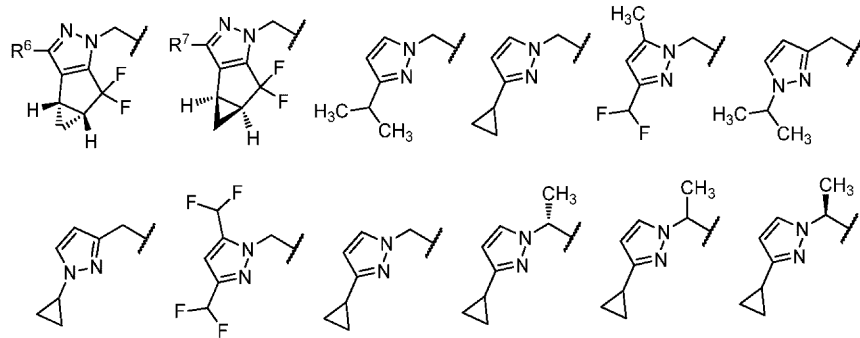
50

3個のフッ素で場合により置換されており、シクロプロピルは1～2個のフッ素で場合により置換されており、

R^5 はC₁～C₃アルキル又はC₃～C₄シクロアルキルであり、

Wは

【化125】



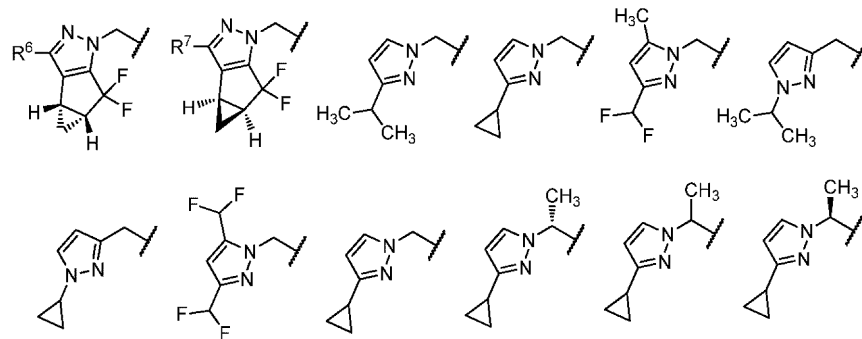
10

から選択され、

ここで、 R^6 及び R^7 は独立に、1～3個のフッ素で場合により置換されているメチルから選択される。

(2) Wが

【化126】



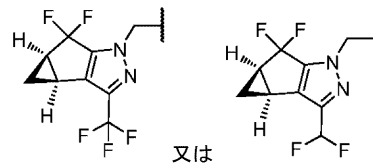
20

から選択され、

ここで、 R^6 が、1個のフッ素で場合により置換されているメチルであり、 R^7 が、1～3個のフッ素で場合により置換されているメチルである、(1)に記載の化合物又は塩。

(3) Wが

【化127】



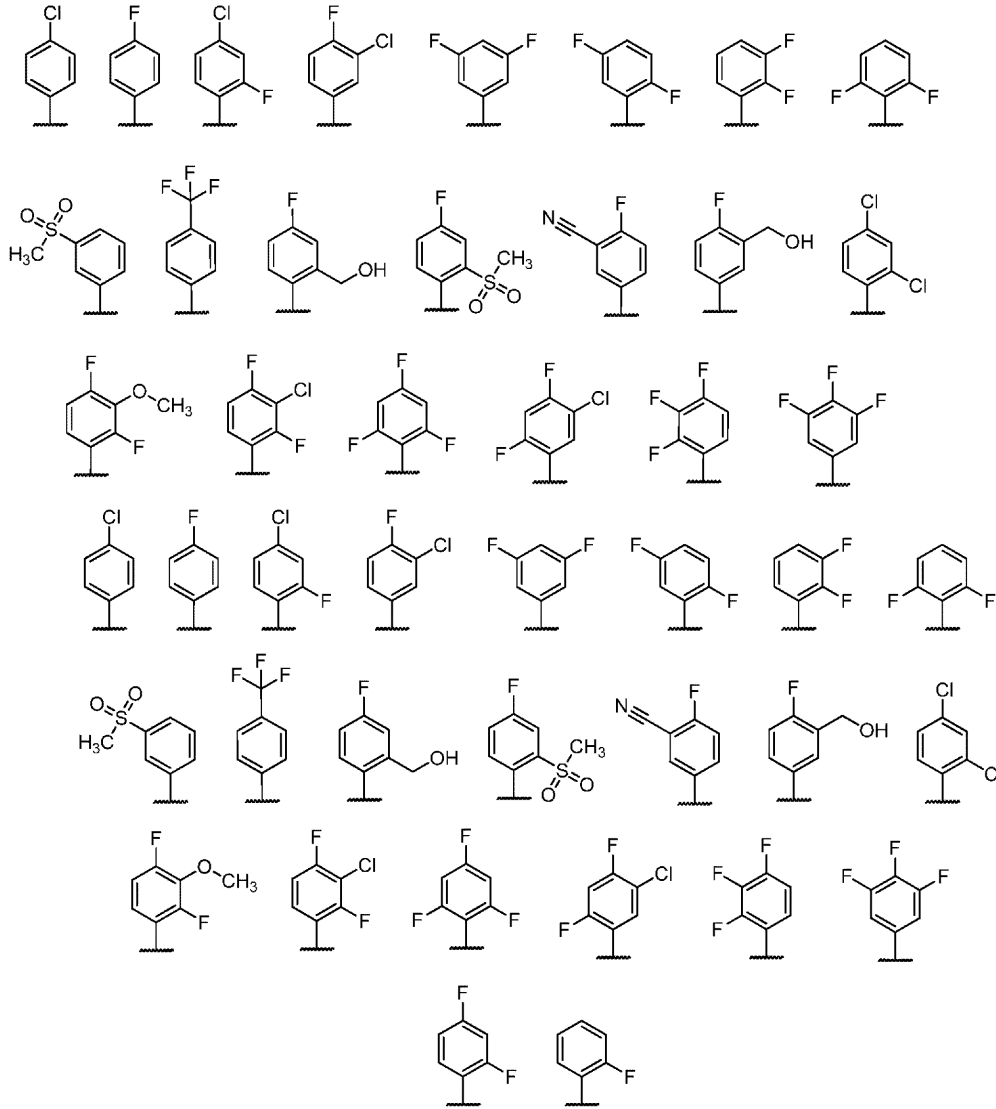
40

である、(1)又は(2)に記載の化合物又は塩。

(4) G^2 が

50

【化 1 2 8】



10

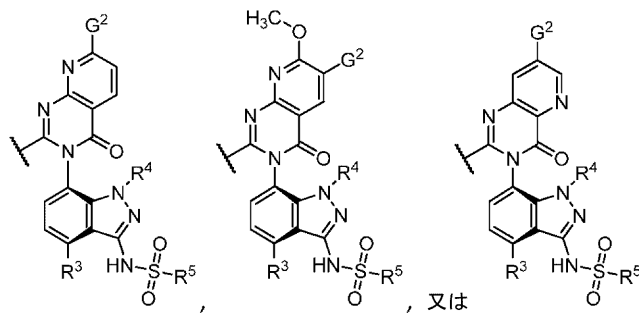
20

30

のうちの1つである、(1)から(3)のいずれかに記載の化合物又は塩。

(5) Qが

【化 1 2 9】



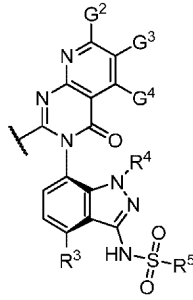
40

である、(1)から(4)のいずれかに記載の化合物又は塩。

(6) Qが

50

【化130】

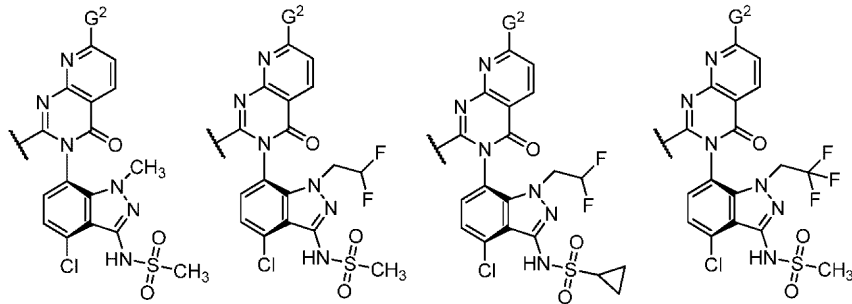


10

である、(1)から(4)のいずれかに記載の化合物又は塩。

(7) Qが

【化131】



20

のうちの1つである、(1)から(4)のいずれかに記載の化合物又は塩。

(8) R^0 がFであり、 R^1 がFであり、 R^2 がHである、(1)から(7)のいずれかに記載の化合物又は塩。

(9) R^0 、 R^1 及び R^2 が各々独立に、水素、F、Cl又は $-CH_3$ から選択され、但し、 R^0 、 R^1 及び R^2 基の少なくとも1つが水素であるが、 R^0 及び R^1 が両方ともFである場合には R^2 が水素ではない、(1)から(8)のいずれかに記載の化合物又は塩。

(10) R^0 、 R^1 及び R^2 が各々独立に、Cl、F、 $-OMe$ 、 $-CN$ 又は $-CH_3$ から選択され、但し、置換基Cl、 $-OMe$ 及び $-CH_3$ が2回を超えて使用されなくてもよく、置換基 $-CN$ が1回を超えて使用されなくてもよい、(1)から(8)のいずれかに記載の化合物又は塩。

30

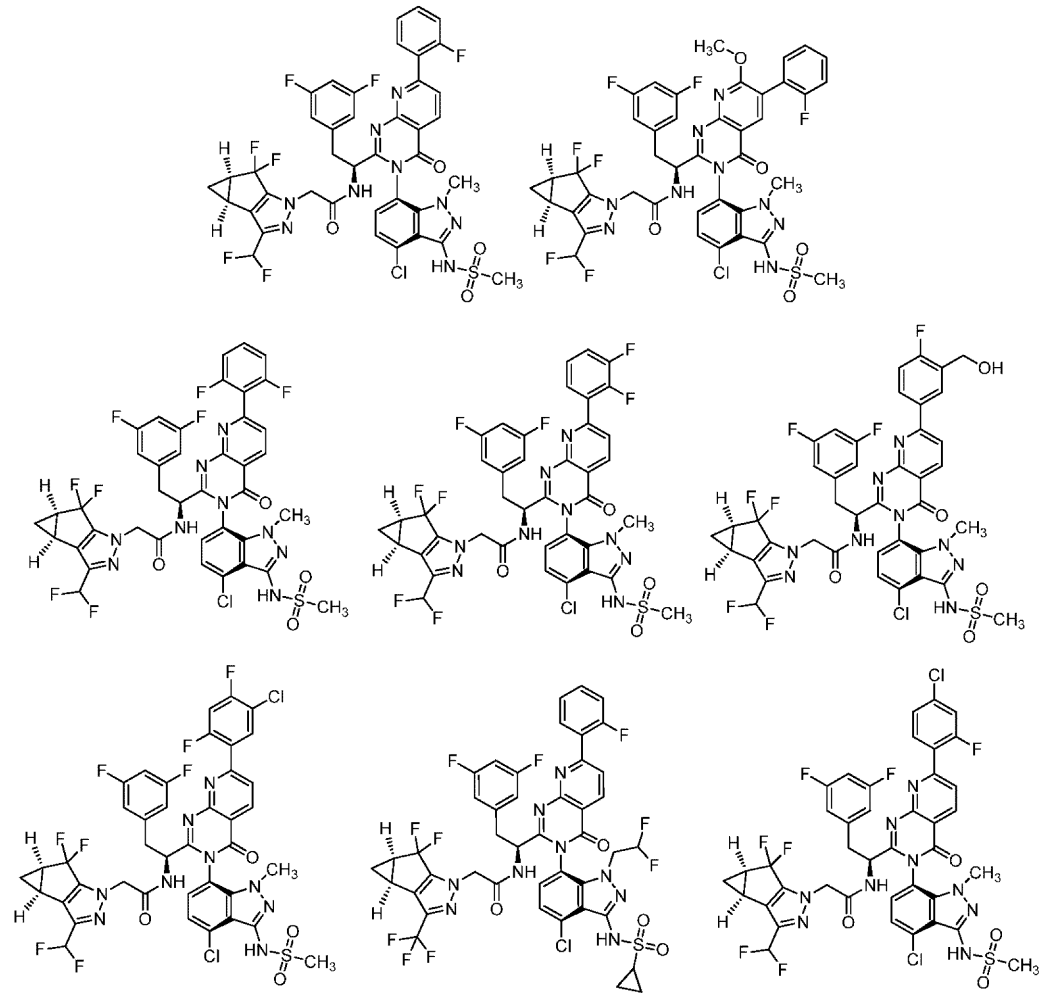
(11) R^3 がクロリドであり、 R^4 がメチル、2,2-ジフルオロエチル又は2,2,2-トリフルオロエチルであり、 R^5 がメチル又はシクロプロピルである、(1)から(10)のいずれかに記載の化合物又は塩。

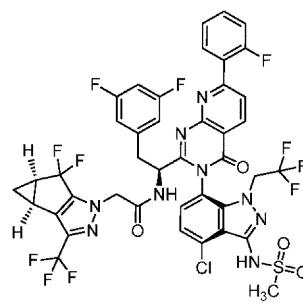
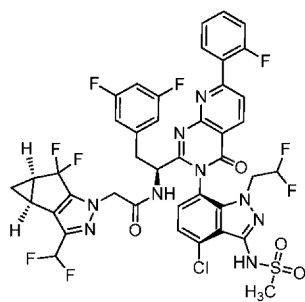
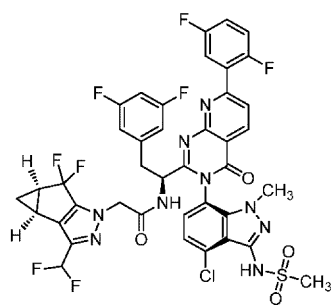
(12)

40

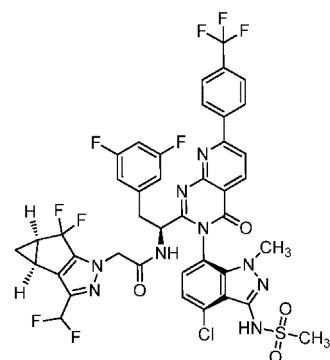
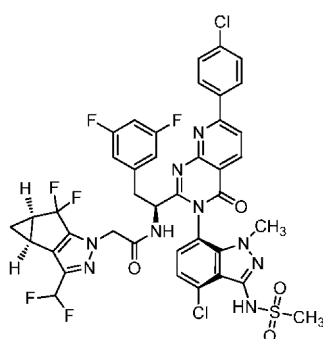
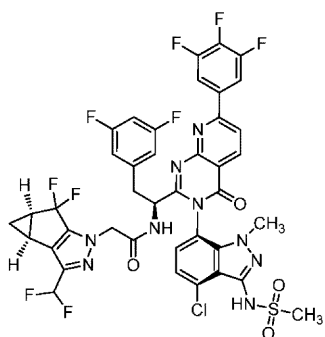
50

【化 1 3 2】

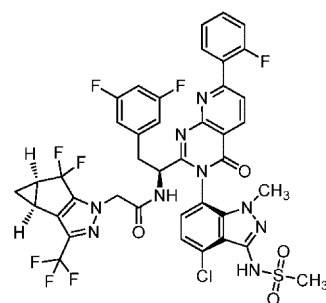
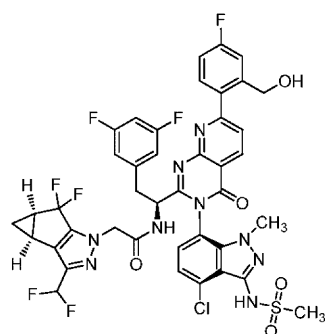
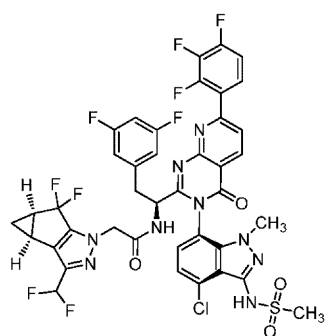




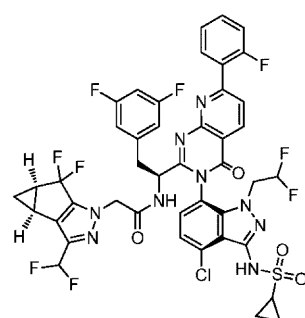
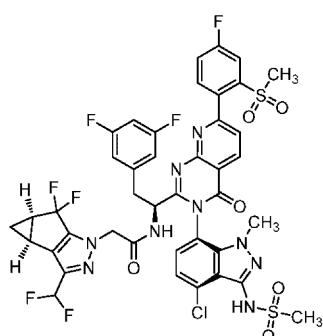
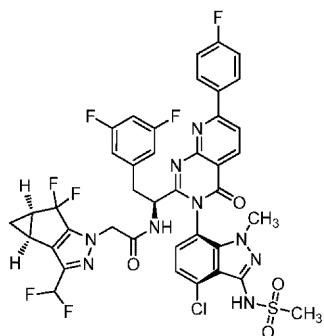
10



20

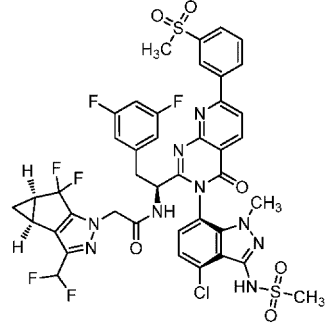
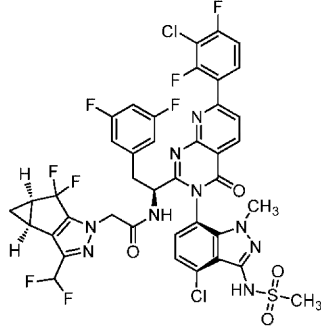
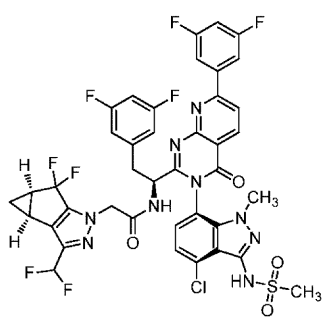


30

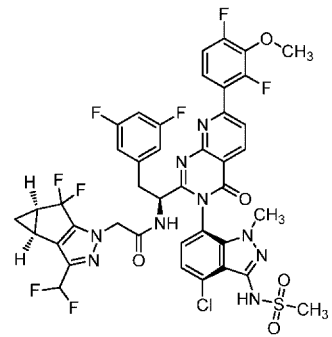
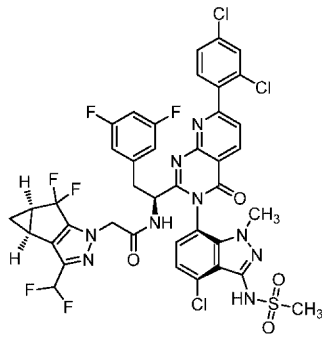
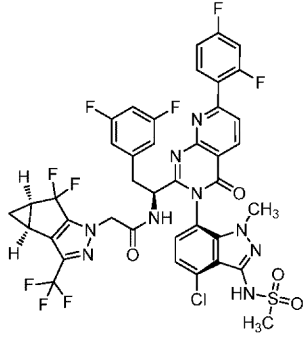


40

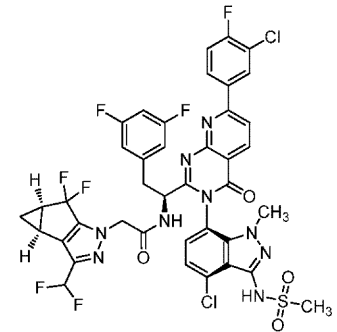
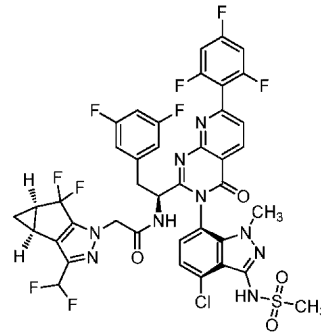
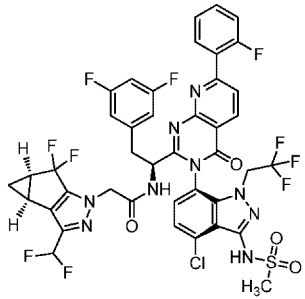
50



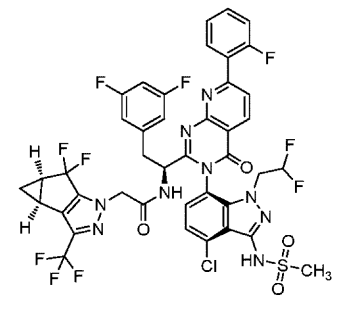
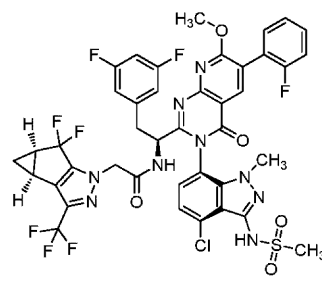
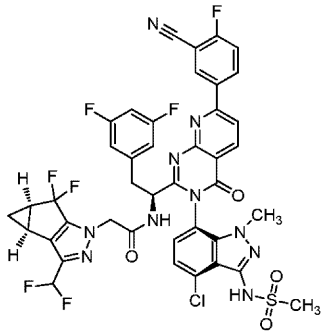
10



20

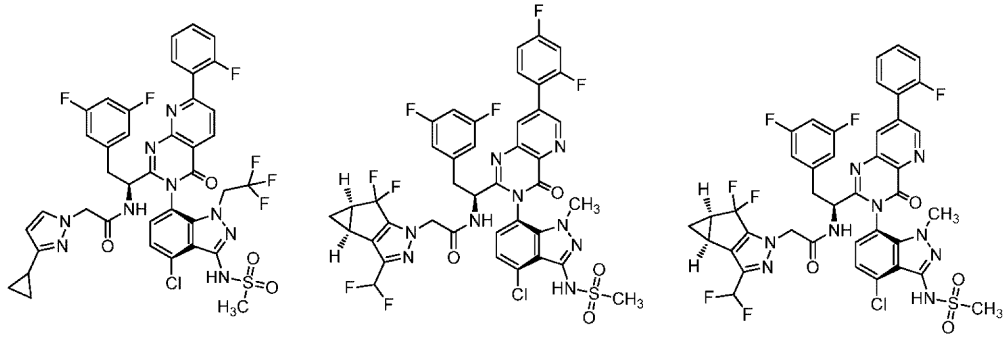


30

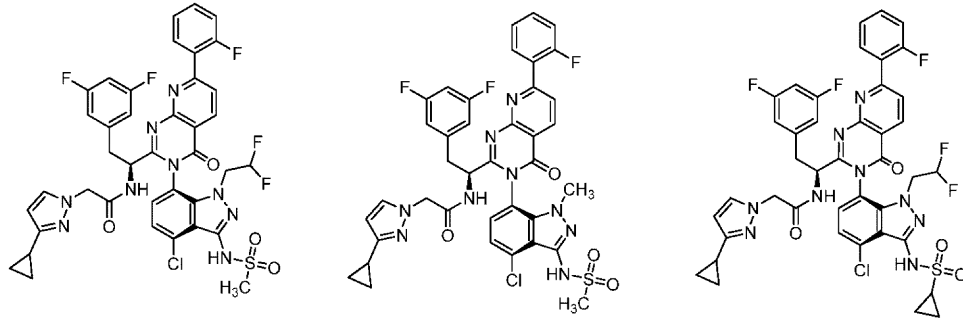


40

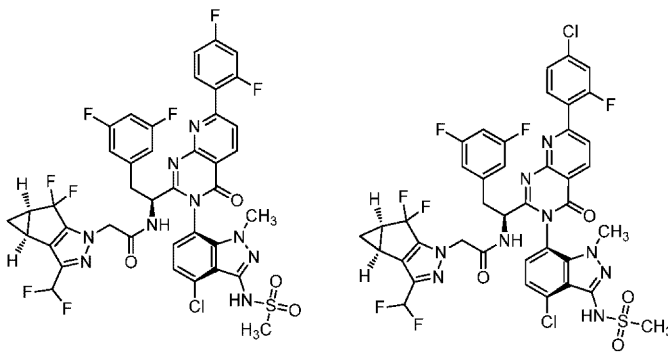
50



10



20



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

30

(13) (1) から (12) のいずれかに記載の化合物又は塩を含む、医薬組成物。

(14) 薬学的に許容される担体、賦形剤及び/又は希釈剤をさらに含む、(13)に記載の組成物。

(15) (13) 又は (14) に記載の組成物を患者に投与することを含む、HIV感染を処置する方法。

(16) 前記投与が経口である、(15)に記載の方法。

(17) 前記投与が、筋肉内注射により投与することを含む、(15)に記載の方法。

(18) 前記投与が、皮下注射により投与することを含む、(15)に記載の方法。

(19) ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤及びHIVインテグラーゼ阻害剤からなる群から選択される、AIDS又はHIV感染の処置に使用される少なくとも1つの他の薬剤の投与をさらに含む、(15)に記載の方法。

40

(20) 前記少なくとも1つの他の薬剤が、ドルテグラビル、ラミブジン、ホステムサビル、カボテグラビル、マラビロク、リルピピリン、Reyataz、テノホビル、アラフェナミド、EfDA、ドラビリン及びPrezistaからなる群から選択される、(19)に記載の方法。

(21) 前記少なくとも1つの他の薬剤が、ドルテグラビル、ラミブジン、ホステムサビル及びカボテグラビルからなる群から選択される、(20)に記載の方法。

(22) 治療において使用するための、(1)から(12)のいずれかに記載の化合物又は

50

その薬学的に許容される塩。

(2 3) HIV感染の処置において使用するための、(1) から (1 2) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(2 4) HIV感染の処置のための医薬の製造において使用するための、(1) から (1 2) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I		
A 6 1 K 31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/5365	
A 6 1 K 31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K 31/4985(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
	A 6 1 P	43/00	1 1 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

トリアル ロード 3 6

(72)発明者 ピース, ケヴィン エム

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

審査官 高橋 直子

(56)参考文献

特許第 7 3 0 7 7 4 7 (J P , B 2)

特許第 7 3 0 1 0 0 0 (J P , B 2)

特表 2 0 2 1 - 5 3 4 1 0 2 (J P , A)

特表 2 0 1 7 - 5 2 5 7 2 2 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 1 0 0 3 8 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 0 4 3 9 2 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 5 1 9

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 1 8

A 6 1 K 3 1 / 5 3 6 5

A 6 1 K 3 1 / 5 0 6

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6

A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5

A 6 1 P 4 3 / 0 0

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