

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7500555号  
(P7500555)

(45)発行日 令和6年6月17日(2024.6.17)

(24)登録日 令和6年6月7日(2024.6.7)

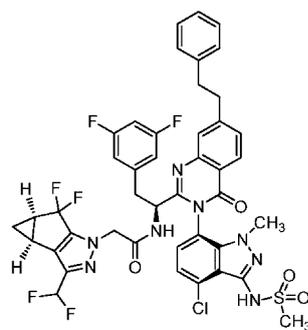
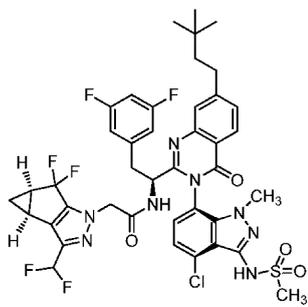
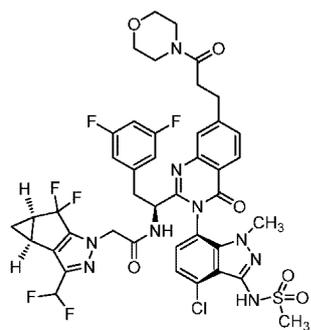
(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	C S P
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
請求項の数 11 (全94頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-521995(P2021-521995)	(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
(86)(22)出願日	令和1年10月22日(2019.10.22)	(74)代理人	110002572 弁理士法人平木国際特許事務所
(65)公表番号	特表2022-505597(P2022-505597 A)	(72)発明者	ギリス, エリック ピー アメリカ合衆国 0 6 4 0 5 コネチカッ ト州, ブランフォード, イー インダス トリアル ロード 3 6
(43)公表日	令和4年1月14日(2022.1.14)	(72)発明者	ナイドゥ, ビー . ナラシムフル 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
(86)国際出願番号	PCT/IB2019/059004		
(87)国際公開番号	WO2020/084480		
(87)国際公開日	令和2年4月30日(2020.4.30)		
審査請求日	令和4年9月28日(2022.9.28)		
(31)優先権主張番号	62/750,395		
(32)優先日	平成30年10月25日(2018.10.25)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

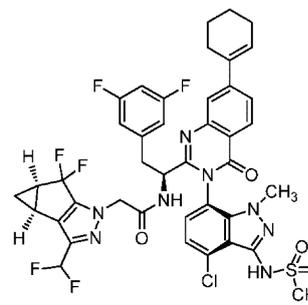
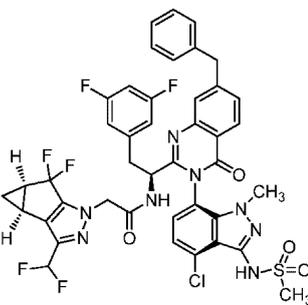
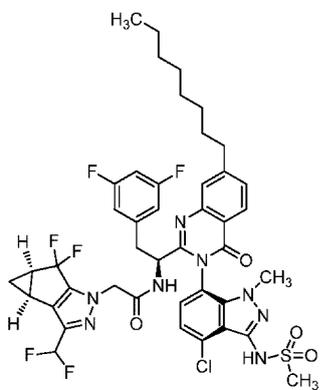
(54)【発明の名称】 ヒト免疫不全ウイルス複製の阻害剤

(57)【特許請求の範囲】  
【請求項1】

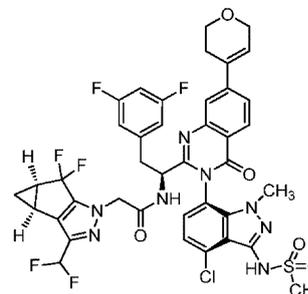
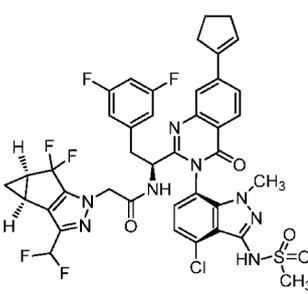
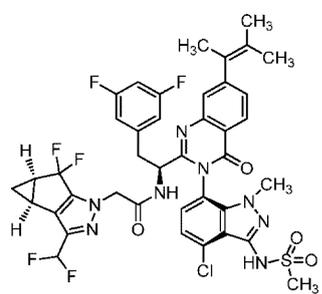
## 【化 1】



10



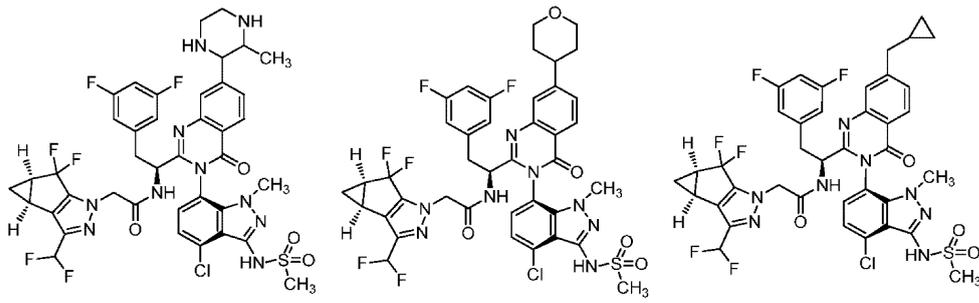
20



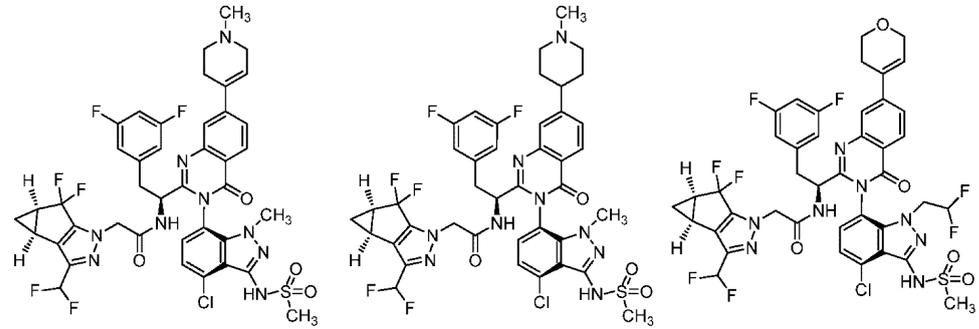
30

40

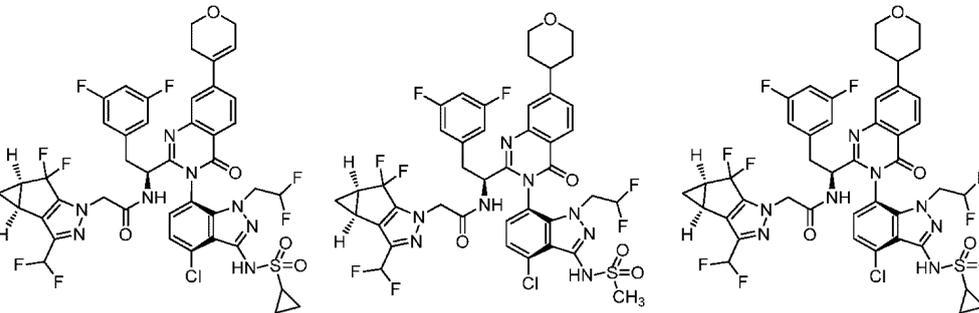
50



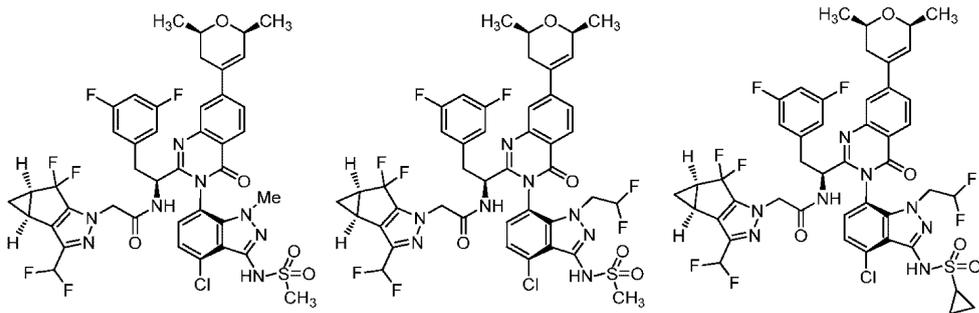
10



20



30



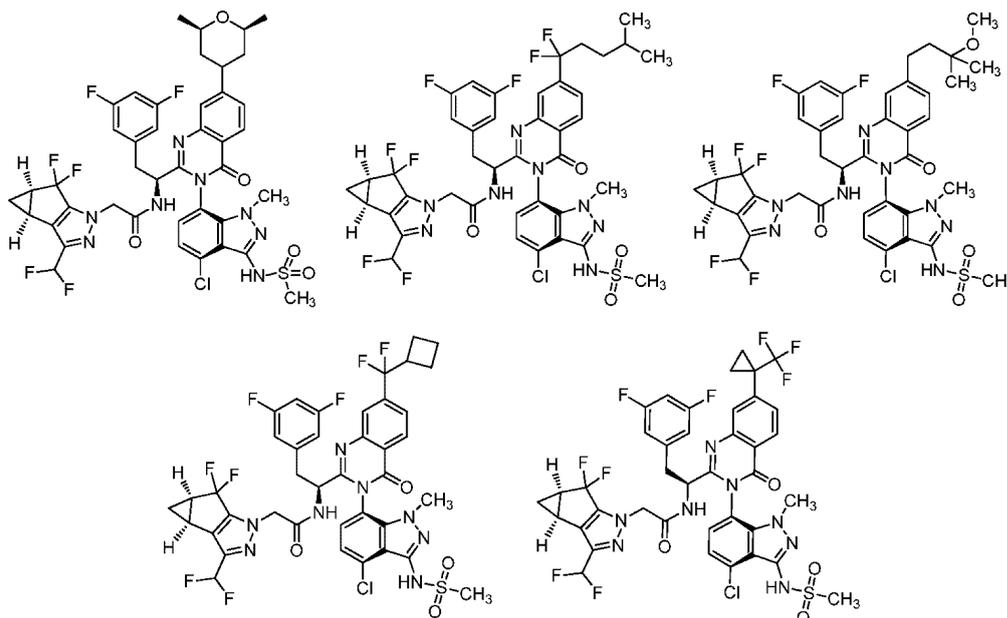
から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

40

50

## 【化2】



10

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

## 【請求項3】

請求項1又は2に記載の化合物又は塩を含む、医薬組成物。

## 【請求項4】

薬学的に許容される担体、賦形剤及び/又は希釈剤をさらに含む、請求項3に記載の組成物。

## 【請求項5】

HIV感染を処置するための、請求項3又は4に記載の組成物。

## 【請求項6】

経口で投与される、請求項5に記載の組成物。

## 【請求項7】

筋肉内注射又は皮下注射により投与される、請求項5に記載の組成物。

30

## 【請求項8】

ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤及びHIVインテグラーゼ阻害剤からなる群から選択される、AIDS又はHIV感染の処置に使用される少なくとも1つの他の薬剤と組み合わせて使用される、請求項5~7のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項9】

治療において使用するための、請求項1又は2に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

## 【請求項10】

HIV感染の処置において使用するための、請求項1又は2に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項11】

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、請求項1又は2に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の処置のための化合物、組成物及び方法に

50

関する。より詳細には、本発明は、新規のカブシド阻害剤、そのような化合物を含有する医薬組成物、及びHIV感染の処置においてこれらの化合物を使用する方法を提供する。本発明はまた、以下に記載される化合物を製造する方法にも関する。

#### 【背景技術】

##### 【0002】

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

##### 【0003】

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

##### 【0004】

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

##### 【0005】

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

#### 【発明の概要】

##### 【発明が解決しようとする課題】

##### 【0006】

10

20

30

40

50

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

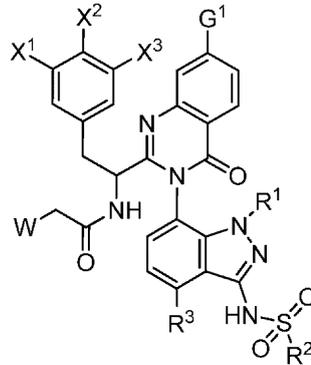
【課題を解決するための手段】

【0007】

簡単に言えば、一態様において、本発明は、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩：

【0008】

【化1】



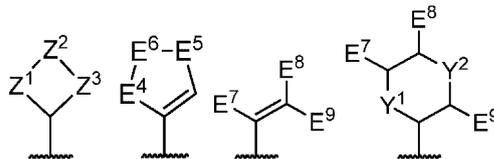
式I

[式中、

G<sup>1</sup>は1～3個のフッ素で場合により置換されているC<sub>6</sub>～C<sub>8</sub>アルキルであるか、又はG<sup>1</sup>は-(C<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>アルキレニル)-で置換されており、G<sup>2</sup>で1回場合により置換されており、1～3個のフッ素で場合により置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、又はG<sup>1</sup>はG<sup>2</sup>で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、又はG<sup>1</sup>は

【0009】

【化2】



のうちの1つであり、

Z<sup>1</sup>及びZ<sup>3</sup>は独立に、-CH<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>で1回場合により置換されている-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキレンであり、

Z<sup>2</sup>は-O-、-S(O<sub>2</sub>)-、-NH-又は-N(G<sup>4</sup>)であり、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は独立に、H、F又はClであり、ここで、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>のうちの1つは-CN、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>及び-CF<sub>3</sub>から場合により選択されてもよく、

E<sup>4</sup>及びE<sup>5</sup>は独立に、-CH<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>で1回場合により置換されている-C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキレンであり、

E<sup>6</sup>は-C(H<sub>2</sub>)-、-O-、-S(O<sub>2</sub>)-、-NH-又は-N(G<sup>4</sup>)であり、

E<sup>7</sup>、E<sup>8</sup>及びE<sup>9</sup>は独立に、H又は-CH<sub>3</sub>であり、

Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>は独立に、-N(H)-又は-O-であり、

G<sup>2</sup>はフェニル、-OH、1～3個のフッ素で場合により置換されている-O(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)、1～2個のフッ素で場合により置換されているC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルであるか、又はG<sup>2</sup>は

10

20

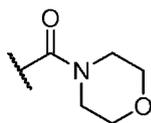
30

40

50

【 0 0 1 0 】

【 化 3 】



であり、

G<sup>4</sup>は1～3個のフッ素で場合により置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキル又は1～2個のフッ素で場合により置換されているC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルであり、

R<sup>1</sup>は水素、1～3個のフッ素で場合により置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル又は1～3個のフッ素で場合により置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>シクロアルキルであり、

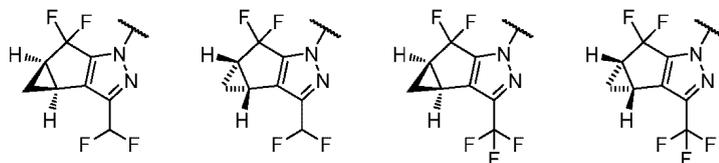
R<sup>2</sup>は1～3個のフッ素で場合により置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル又は1～3個のフッ素で場合により置換されているC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルであり、

R<sup>3</sup>は水素、Cl、F、CH<sub>3</sub>又はOCH<sub>3</sub>であり、

Wは

【 0 0 1 1 】

【 化 4 】



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、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。

【 0 0 1 4 】

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。

【 0 0 1 5 】

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。

【 0 0 1 6 】

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 】

【 0 0 1 7 】

一実施形態において、本発明は、Wが

【 0 0 1 8 】

10

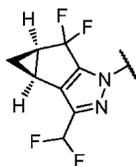
20

30

40

50

## 【化5】



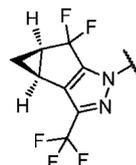
である、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0019】

一実施形態において、本発明は、Wが

【0020】

【化6】



である、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0021】

一実施形態において、本発明は、 $R^1$ が $-CH_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 又は $-CH_2CF_3$ であり、 $R^2$ が $-C_1H_3$ 又はシクロプロピルであり、 $R^3$ がH、Cl又は $CH_3$ である、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0022】

一実施形態において、本発明は、 $R^1$ が $-CH_3$ であり、 $R^2$ が $-CH_3$ であり、 $R^3$ がClである、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0023】

一実施形態において、本発明は、 $X^1$ 、 $X^2$ 及び $X^3$ が独立に、H又はFである、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0024】

一実施形態において、本発明は、 $X^1$ がFであり、 $X^2$ がHであり、 $X^3$ がFである、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0025】

一実施形態において、本発明は、 $G^1$ が、1~3個のフッ素で場合により置換されている $C_6 \sim C_8$ アルキルである、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0026】

一実施形態において、本発明は、 $G^1$ が、 $-(C_2 \sim C_3 \text{アルキレニル})-$ で置換されており、 $G^2$ で1回場合により置換されており、1~3個のフッ素で場合により置換されている $C_2 \sim C_5$ アルキルである、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0027】

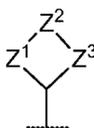
一実施形態において、本発明は、 $G^1$ が、 $G^2$ で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0028】

一実施形態において、本発明は、 $G^1$ が

【0029】

【化7】



10

20

30

40

50

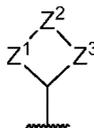
である、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0030】

一実施形態において、本発明は、G<sup>1</sup>が

【0031】

【化8】



10

であり、

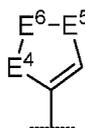
ここで、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>3</sup>が独立に、-CH<sub>3</sub>で1回場合により置換されている-C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキレンから選択され、Z<sup>2</sup>が-O-である、式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩を開示する。

【0032】

一実施形態において、本発明は、G<sup>1</sup>が

【0033】

【化9】



20

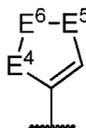
である、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0034】

一実施形態において、本発明は、G<sup>1</sup>が

【0035】

【化10】



30

であり、

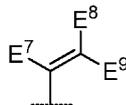
ここで、E<sup>4</sup>が、-CH<sub>3</sub>で1回場合により置換されている-C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキレンであり、E<sup>5</sup>が、-CH<sub>3</sub>で1回場合により置換されている-C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキレンであり、E<sup>6</sup>が-O-である、式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩を開示する。

【0036】

一実施形態において、本発明は、G<sup>1</sup>が

【0037】

【化11】



40

である、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

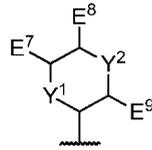
【0038】

一実施形態において、本発明は、G<sup>1</sup>が

【0039】

50

【化12】



である、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

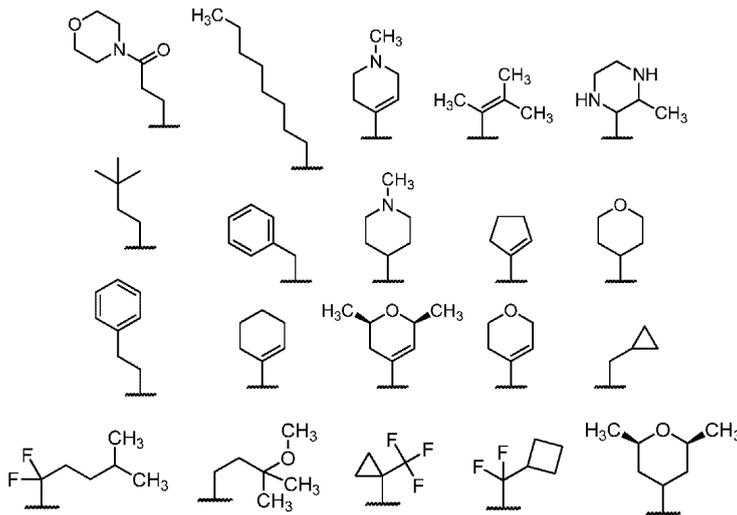
【0040】

一実施形態において、本発明は、G<sup>1</sup>が

10

【0041】

【化13】



20

のうちの1つである、式Iの化合物又はそれらの薬学的に許容される塩を開示する。

【0042】

一実施形態において、本発明は、G<sup>1</sup>がフッ素原子を含有する、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

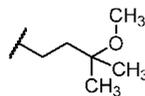
30

【0043】

一実施形態において、本発明は、G<sup>1</sup>が

【0044】

【化14】



である、式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩を開示する。

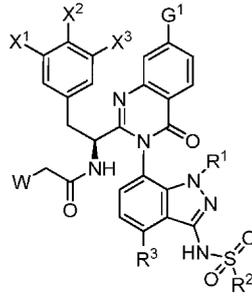
40

【0045】

一実施形態において、本発明は、立体化学構造が、

【0046】

【化 1 5】



10

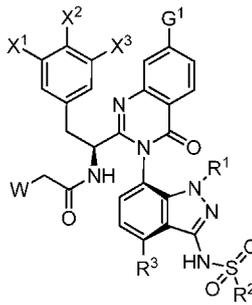
に示す通りである、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【 0 0 4 7】

一実施形態において、本発明は、立体化学構造が、

【 0 0 4 8】

【化 1 6】



20

に示す通りである、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【 0 0 4 9】

一実施形態において、本発明は、

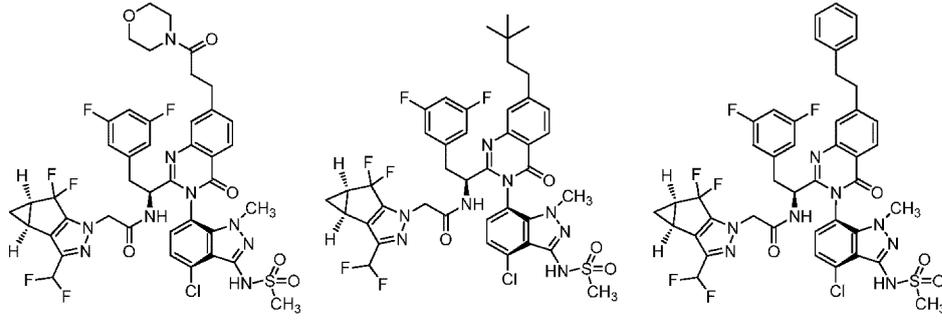
【 0 0 5 0】

30

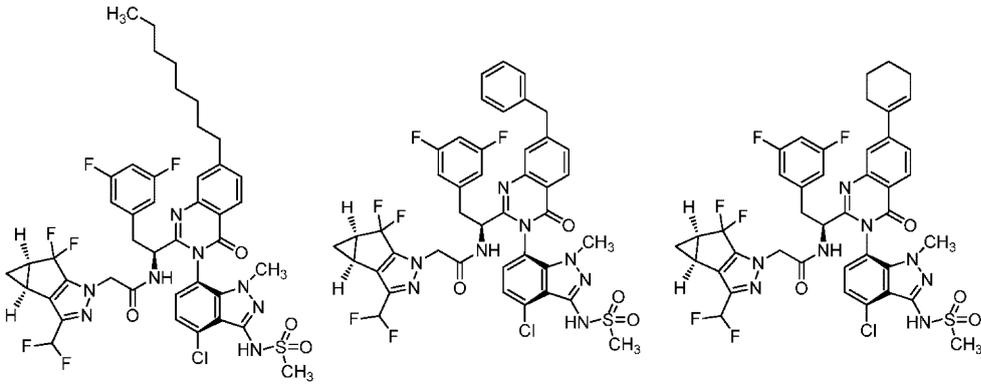
40

50

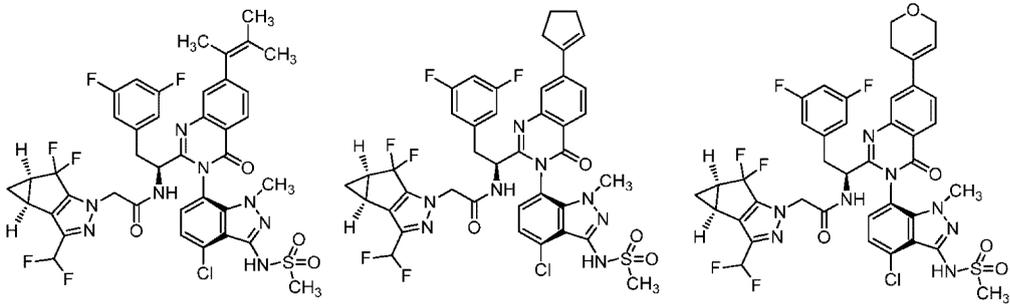
## 【化 17】



10



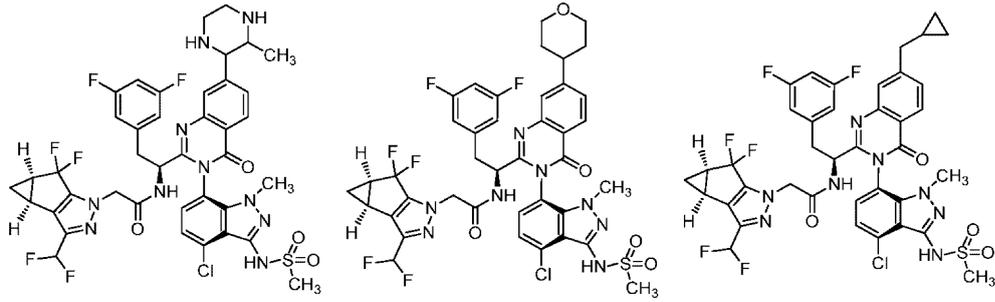
20



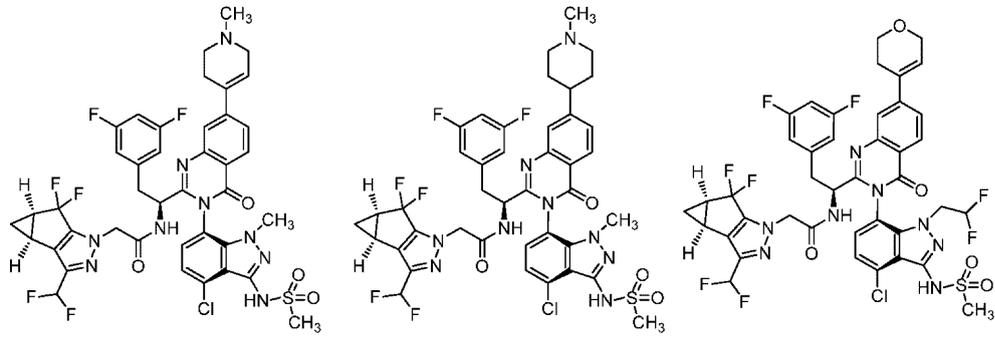
30

40

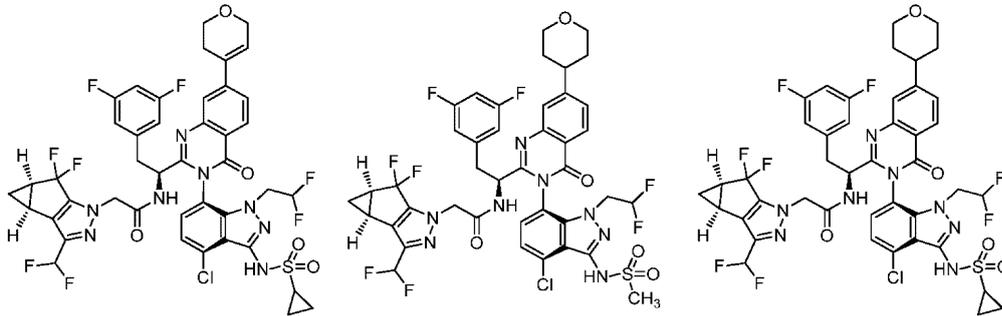
50



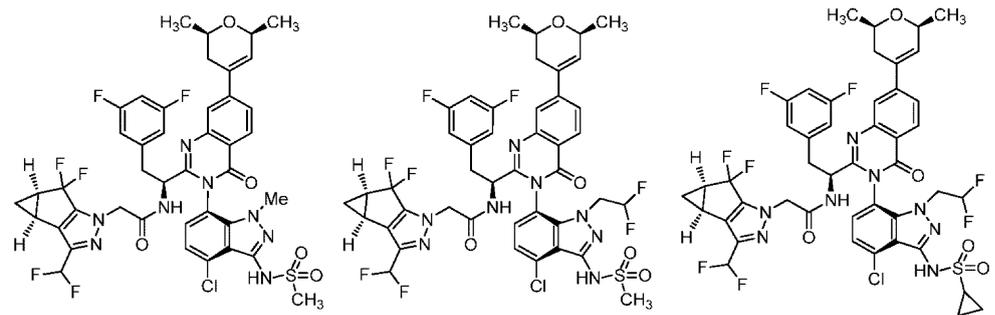
10



20



30



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

【0051】

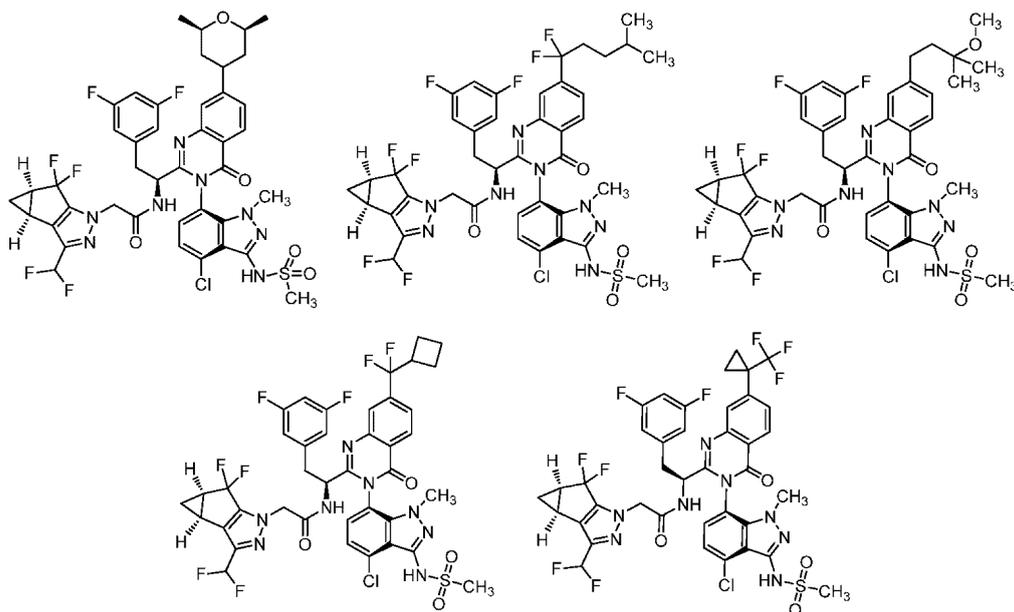
一実施形態において、本発明は、

【0052】

40

50

## 【化18】



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。

## 【0053】

20

式I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I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Iの化合物の塩の全ての可能な化学量論的及び非化学量論的形態が本発明の範囲内に含まれる。酸及び塩基付加塩は、式I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。

30

## 【0054】

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

40

## 【0055】

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

50

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、アトロプ異性体が観察されることがあり、これらは、化合物を取り扱う条件に応じて、遅い若しくは速い速度で変換するか、又は全く変換しないと理解される。これらは、周囲温度で相互変換する場合にはアトロプ異性体の混合物と呼ばれ、又は単離されている場合にはアトロプ異性体1及びアトロプ異性体2と呼ばれる。化合物は結晶構造からの正確な構造割り当てではなくそれらの特性により特定されるので、指定されない場合、アトロプ異性体は化学構造により網羅され、網羅されると推論されると当技術分野で理解されている。

10

**【0056】**

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

**【0057】**

本発明の化合物はカプシド阻害剤として作用すると考えられている。

**【0058】**

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。式Iの化合物又はその塩及び他の薬学的に活性な薬剤(複数可)の量並びに投与の相対的なタイミングは、所望の併用治療効果が達成されるように選択される。

20

30

**【0059】**

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】****【0060】**

以下で使用される「真空/充填×3」は、反応容器を、シュレンクラインを使用して高真空下に置き、次いで真空源をアルゴン源と交換して、排気した反応容器をアルゴンで充填して大気圧にし、方法を3回繰り返すことを示す。溶媒が反応容器中に存在する場合、真空を、溶媒が約5~10秒間穏やかに沸騰する程度までのみ維持し、次いで真空源をアルゴン源と交換する。

40

**【0061】****一般的手順A:**

攪拌子を備えた適切な大きさのガラスバイアル(典型的には、5mLのマイクロ波バイアル)に、N-((S)-1-(7-プロモ-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(1当量、典型的には50~100mg)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(3当量)及びジクロロ[9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェ

50

ニルホスフィノ)キサントゲン]パラジウム(II)(0.05 ~ 0.1当量)を添加した。バイアルに、示されたボロン酸又はボロン酸ピナコール(3当量)を添加した。バイアルをセプタムキャップで密封し、次いでアルゴン雰囲気下に置いた(真空/充填×3)。バイアルに、臭化物中0.05 Mの濃度を達成するのに必要な量でTHF:水(4:1)を添加した。混合物を再びアルゴン雰囲気下に置いた(真空/充填×3)。反応物を周囲温度又は60 °Cのいずれかで終夜(約18時間)撹拌した。周囲温度に冷却したら、反応混合物を濃縮し、残留物をHPLC精製に供して、示された生成物を得た。

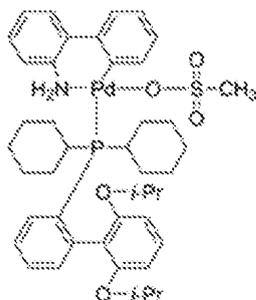
【0062】

一般的手順E:

撹拌子を備えた適切な大きさのガラスバイアル(典型的には、5mLのマイクロ波バイアル)に、N-((S)-1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(1当量、典型的には50 ~ 100mg)に、示されたトリフルオロボレート(2.5当量)、炭酸セシウム(3当量)及びRuPhos Pd G3(0.2当量)を添加した。バイアルに、臭化物中0.05Mの濃度を達成するのに必要な量でトルエン:水(10:1)を添加した。バイアルをセプタムキャップで密封し、次いでアルゴン雰囲気下に置いた(真空/充填×3)。混合物を100 °Cで2時間撹拌した。周囲温度に冷却したら、反応混合物を濃縮し、得られた残留物をHPLC精製に供して、示された生成物を得た。「RuPhos Pd G3」(CAS:1445085-77-7)の構造は、

【0063】

【化19】



であった。

【0064】

一般的手順K:

撹拌子を備えた適切な大きさのガラスバイアル(典型的には、5mLのマイクロ波バイアル)に、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(1当量、典型的には50 ~ 100mg)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(3当量)及びジクロロ[9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサントゲン]パラジウム(II)(0.05当量)を添加した。バイアルに、示されたトリフルオロメタンスルホネート(3当量)を添加した。バイアルに、ボロン酸エステル中0.05Mの濃度を達成するのに必要な量でTHF:水(4:1)を添加した。バイアルをセプタムキャップで密封し、次いでバイアルをアルゴン雰囲気下に置いた(真空/充填×3)。反応混合物を周囲温度、45 °C又は60 °Cのいずれかで終夜(約18時間)撹拌した。周囲温度に冷却したら、反応混合物を濃縮し、残留物をHPLC精製に供して、示された生成物を得た。代替的に、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-

イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを、標的生成物により決定されるようにN-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド又はN-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドに置き換えてもよい。

10

## 【0065】

## 一般的手順L:

示されたアルケン(1当量、典型的には50mg)をメタノール:酢酸(1:1)に0.05Mの濃度に溶解した。溶液を、アルゴンを使用して脱気した。溶液に、Pd-C(0.5当量)(10% Degussa)を添加した。反応容器を排気し、次いでバルーンにより導入されたH<sub>2</sub>(g)で再充填した。反応物をH<sub>2</sub>(g)バルーン圧雰囲気下、室温で3~5時間撹拌した。次いで雰囲気をAr(g)に置き換え、次いでセライトを反応混合物に添加して、スラリーをDCMで洗浄しながらセライトのパッドに通して濾過した。濾液を濃縮して、得られた残留物をHPLC精製に供して、示された生成物を得た。

20

## 【0066】

## 一般的手順M:

撹拌子を備えた適切な大きさのガラスバイアル(典型的には、5mLのマイクロ波バイアル)に、N-((S)-1-(7-プロモ-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(1当量、典型的には50mg)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.2当量)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)ホスファン(0.4当量)及びK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>を添加した。バイアルに、示されたボロン酸又はボロン酸エステル(3当量)を添加した。バイアルをセプタムキャップで冠着し、次いでアルゴン雰囲気下に置いた(真空/充填×3)。バイアルに、臭化物中0.05Mの濃度を達成するのに必要な量でTHF:水(4:1)を添加した。バイアルを再びアルゴン雰囲気下に置いた(真空/充填×3)。反応混合物を周囲温度、45 又は60 のいずれかで終夜(約18時間)撹拌した。周囲温度に冷却したら、反応混合物を濃縮し、得られた残留物をHPLC精製に供して、示された生成物を得た。

30

## 【0067】

## 一般的手順P:

撹拌子を備えた適切な大きさのガラスバイアル(典型的には、5mLのマイクロ波バイアル)に、N-((S)-1-(7-プロモ-(3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(1当量、典型的には50mg)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(3当量)、ジクロロ[9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサントレン]パラジウム(II)(0.05当量)及び示されたボロン酸エステル又はボロン酸(3当量)を添加した。バイアルをセプタムキャップで密封し、次いでアルゴン雰囲気下に置いた(真空/充填×3)。バイアルに、臭化物中0.05Mの濃度を達成するのに必要な量でTHF:水(4:1)を添加した。バイアルを再びアルゴン雰囲気下に置いた(真空/充填×3)。反応混合物を周囲温度、45 又は60 のいずれかで終夜(約18時間)撹拌した

40

50

。周囲温度に冷却したら、反応混合物を濃縮し、得られた残留物をHPLC精製に供して、示された生成物を得た。代替的に、N-((S)-1-(7-ブromo-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを、標的生成物により決定されるようにN-((S)-1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド又はN-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドに置き換えてもよい。

【0068】

HPLC精製:

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

HPLC条件A:カラム:Zorbax Eclipse Plus C18、21.2×100mm、5µm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、5µm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、10µm粒子;溶媒A=100%水中0.1%NH<sub>4</sub>OH。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。

【0069】

一般的LCMS分析方法:

LCMS方法A:

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

LCMS方法B:

カラム:Acquity UPLC BEH C18、2.1×100mm、1.7µm粒子;溶媒A=95:5 水:MeCN中0.1%ギ酸。溶媒B=5:95 水:MeCN中0.1%ギ酸;流速=0.8mL/分;開始%B=0、最終%B=100;勾配時間=3.5分、次いで100%Bで1分保持。検出=220及び254nm。

LCMS方法C:

カラム:Acquity UPLC BEH C18、2.1×30mm、1.7µm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E:

カラム:Zorbax Eclipse Plus C18、2.1×50mm、1.7µm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=1mL/分。開始%B=5。最終%B=95。勾配時間=2.1分、次いで95%Bで0.3分保持。波長=215及び254nm。

LCMS方法F:

10

20

30

40

50

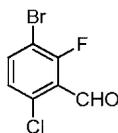
カラム:Acquity BEH C18、2.1×30mm、1.7 μm粒子;溶媒A=100%水中0.1%ギ酸。溶媒B=100%アセトニトリル中0.1%ギ酸。流速=0.8mL/分。開始%B=5。最終%B=95。勾配時間=1.7分、次いで95%Bで0.2分保持。波長=215及び254nm。

【0070】

3-ブromo-6-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドの調製

【0071】

【化20】



10

無水THF(2.0L)中の1-ブromo-4-クロロ-2-フルオロベンゼン(200g、0.955mol、1.0当量)の攪拌溶液に、THF(2.0M、620mL、1.24mol、1.3当量)中のLDA溶液を-50℃で添加した。反応混合物を-20℃に加熱し、1時間攪拌した。混合物を-50℃に冷却し、混合物に、温度を-50℃に維持しながらDMF(184.8mL、2.48mol、2.6当量)をゆっくりと添加した。混合物を0℃に加熱し、同じ温度(0℃)で30~45分間攪拌した。混合物を氷冷水(2.0L)のゆっくりとした添加によりクエンチした。反応混合物を酢酸エチル(2.0L)で希釈し、室温で15分間攪拌した。有機層を分離し、保存した。水層を酢酸エチル(2×1.0L)で抽出した。合わせた有機層を水(2×1.0L)、1.0N HCl(1.0L)、次いで15%NaCl溶液(2.0L)で洗浄した。有機溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた粗固体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。粗生成物の収率:210.0g(93%)。

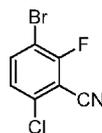
20

【0072】

3-ブromo-6-クロロ-2-フルオロベンゾニトリルの調製

【0073】

【化21】



30

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

【0074】

7-ブromo-4-クロロ-1H-インダゾール-3-アミンの調製

【0075】

【化22】



40

水冷コンデンサー、温度計及び機械式攪拌機付きの3Lの3口丸底フラスコに、3-ブromo-6-クロロ-2-フルオロベンゾニトリル(100g、427mmol)及びエタノール(500mL)を添加した。溶液に、ヒドラジン水和物(104ml、2133mmol)を室温で添加した。溶液を80

50

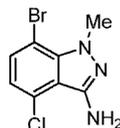
に加熱し、その温度で1時間維持し、そこで混合物は均一な溶液になり、LCMS分析は反応が完了したことを示した。溶液を45 に冷却し、次いで水(1L)をゆっくりと添加して、白色沈殿物を高粘度スラリーとして製造した。添加後、混合物を30分間攪拌した。固体を濾過により単離した。固体を水(1L)で洗浄し、次いで真空下、45 で乾燥させて、7-プロモ-4-クロロ-1H-インダゾール-3-アミンを淡橙色固体、103g(98%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.21 (bs, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.34 (bs, 2H) ppm.

【0076】

7-プロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-アミンの調製

【0077】

【化23】



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

【0078】

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

【0079】

【化24】



0 の乾燥THF(1.92L)中の7-プロモ-4-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン(128.0g、0.52mol、1.0当量)の攪拌溶液に、<sup>t</sup>BuOK(76g、0.67mol、1.3当量)を少量ずつ添加した。反応混合物を0 で10分間攪拌し、次いで溶液に2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(122.5g、0.57mol、1.1当量)を0 でゆっくりと添加した。混合物を室温にゆっくりと加温し、次いで2時間攪拌した。混合物を氷冷水(3.0L)及びMTBE(2×1.5L)で希釈した。有機層を分離し、水(2×1.2L)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた粗物質を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 95:5 90:10)に供した。望ましくない位置異性体で汚染された生成物を含む画分を濃縮し、次いでDCM(5mL/g)で摩砕して、純粋な所望の生成物を得、次いでこれを純粋な物質の画分と合わせた。この方法により、7-プロモ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-アミンを薄黄色固体、110g(68%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) 7.55 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.96 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.1-6.5 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.94 (dt, 2H, J=3.8, 14.1 Hz).

【0080】

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

【0081】

10

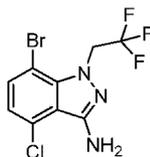
20

30

40

50

## 【化25】



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

10

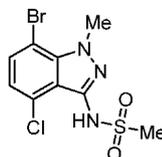
## 【0082】

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

20

## 【0083】

## 【化26】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(900mL)中の7-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-アミン(90g、0.34mol、1.0当量)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(「DIPEA」、180.4ml、1.04mol、3.0当量)及び4-ジメチルアミノピリジン(「DMAP」、2.07g、0.017mol、0.05当量)を添加した。混合物を5分間攪拌し、次いで0℃に冷却し、メタンスルホニルクロリド(67.7mL、0.87mol、2.5当量)を添加した結果、顕著な発熱が生じた。反応混合物を室温に加温し、その温度で3時間攪拌し、そこで沈殿物が形成された。混合物をジクロロメタン(1.0L)で希釈し、次いで水(2.0L)、続いてHCl水溶液(1.0M、1.0L)、次いでブライン(1.5L)で洗浄した。有機溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮した。粗残留物をEtOH(1.8L)に溶解した。溶液に、NaOH水溶液(20%、650mL)を室温で添加し、そこでわずかな発熱が認められた。得られた混合物を2時間攪拌し、そこで混合物は均一な溶液になった。溶液を水(2.0L)で希釈し、pHを、HCl水溶液(1.0M、約3.0L)を使用してpH2~3に調整した。形成された沈殿物を濾過により収集した。固体を水で洗浄し、次いで真空中で乾燥させて、N-(7-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドをオフホワイトの固体、96g(82%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>+</sup> = 337.80.

30

40

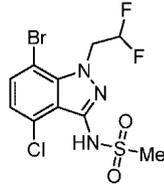
## 【0084】

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

## 【0085】

50

## 【化 2 7】



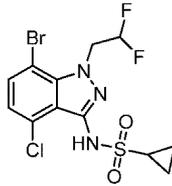
乾燥DCM(400mL)中の7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-アミン(40.0g、0.12mol、1.0当量)の攪拌溶液に、DIPEA(67mL、0.38mol、3.0当量)及びDMAP(0.78g、0.0064mol、0.05当量)を添加した。溶液を5分間攪拌し、次いで反応混合物を0℃に冷却し、混合物にメタンスルホニルクロリド(31.0mL、0.38mol、3.0当量)をゆっくりと添加した。反応混合物を室温に加熱し、次いで2時間攪拌した。反応(TLCによりモニター)の完了後、混合物をDCM(2×2.5L)及び水(2.0L)で希釈した。有機層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

## 【0086】

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

## 【0087】

## 【化 2 8】



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

## 【0088】

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

## 【0089】

10

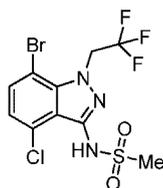
20

30

40

50

## 【化29】



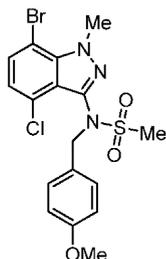
乾燥DCM(600mL、10V)中の7-ブロモ-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-アミン(60g、182.64mmol、1.0当量)の攪拌溶液に、DIPEA(94.8ml、547.92mmol、3.0当量)及びDMAP(1.11g、9.13mmol、0.05当量)を添加した。15分間攪拌した後、溶液を0 に冷却した。溶液に、メタンスルホニルクロリド(52.3g、456.6mmol、3.0当量)をゆっくりと添加した。次いで、反応混合物を室温に加温し、室温で2時間攪拌した。反応(ビスメシル化)の進行をTLCによりモニターした。反応が完了したことが決定された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

## 【0090】

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

## 【0091】

## 【化30】



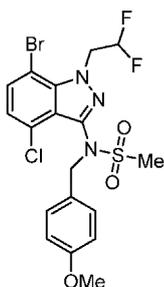
DMF(980mL)中のN-(7-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(49g、0.144mol、1.0当量)の混合物に、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(23.54mL、0.17mol、1.2当量)を添加した。混合物に、炭酸セシウム(61.3g、0.18mol、1.3当量)を添加した。混合物を80 に加熱し、その温度で2時間維持した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、混合物を水(2.0L)に注ぎ入れた。混合物をEtOAc(2×1.5L)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1.0L)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4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

## 【0092】

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

【 0 0 9 3 】

【 化 3 1 】



10

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

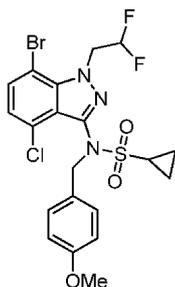
20

【 0 0 9 4 】

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

【 0 0 9 5 】

【 化 3 2 】



30

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

40

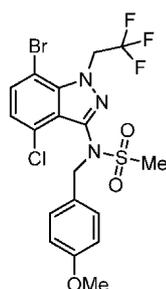
【 0 0 9 6 】

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

【 0 0 9 7 】

50

## 【化33】



10

室温の乾燥DMF(60mL、10V)中のN-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(6.0g、14.77mmol、1.0当量)の攪拌溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.25g、19.20mmol、1.3当量)を少量ずつ添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで混合物に、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(2.77g、17.724mmol、1.2当量)をゆっくりと添加した。反応混合物を80℃に加熱し、その温度で2時間維持した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、混合物を室温に冷却し、次いで氷冷水(60mL)及び酢酸エチル(60mL)で希釈した。有機層を単離し、水(40mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗物質を、ヘキサン:EtOAc(9:1、15V)を使用して摩砕して、N-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドを薄黄色固体、7.0g(90%)として得た。

20

## 【0098】

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

## 【0099】

## 【化34】



30

室温のNMP(900mL)中のN-(7-ブromo-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(55g、0.12mol、1.0当量)の攪拌溶液に、ヨウ化銅(I)(4.57g、0.024mol、0.2当量)、アスコルビン酸ナトリウム(47.4g、0.24mol、2当量)及び(1R,2R)-N<sub>1</sub>,N<sub>2</sub>-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(8.52g、0.06mol、0.5当量)を添加し、次いで水(182ML)中のアジ化ナトリウム(23.3g、0.36mol、3.0当量)の溶液を室温で添加した。混合物を100℃に加熱して、その温度で12時間維持した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(1.5L)で希釈し、次いでセライトのパッドに通して濾過した。濾過パッドをEtOAc(500mL)で抽出した。合わせた濾液を水(2.0L)で希釈し、有機層を単離し、保存した。水相をEtOAc(2×1.0L)で抽出した。合わせた有機層を水(1.0L)、ブライン(1.0L)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質をシリカカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 100:0 80:20)により精製して、表題化合物、N-(7-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドをオフホワイトの固体、27.0g(57%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33 - 7.29 (m, 2H), 6.89 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.8

40

50

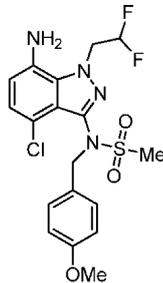
5 - 6.79 (m, 2H), 6.48 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.11 (br.s, 1H), 4.81 (br.s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.80 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.99 (s, 3H). LC/MS (M+H)<sup>+</sup> = 395.00.

【 0 1 0 0 】

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

【 0 1 0 1 】

【 化 3 5 】



10

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

20

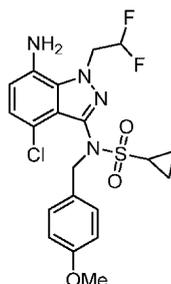
30

【 0 1 0 2 】

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

【 0 1 0 3 】

【 化 3 6 】



40

室温のNMP(512mL)中のN-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド(32g、0.059mol、1.0当量)の攪拌溶液に、ヨウ化銅(I)(2.27g、0.012mol、0.2当量)、アスコルビン酸ナトリウム(23.7g、0.12mol、2当量)及び(1R,2R)-N<sub>1</sub>,N<sub>2</sub>-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(4.25g、0.03mol、0.5当量)を添加した。混合物に、水(112mL)中のアジ化ナトリウム(11.6g、0.18mol、3.0当量)の溶液を添加した。反応物を100 に加熱して、

50

同じ温度で18時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(1.2L)で希釈した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、EtOAc(300mL)で抽出した。合わせた濾液を水(1.5L)に注ぎ入れ、有機層を単離し、保存した。水相をEtOAc(2×0.8L)で抽出した。合わせた有機層を水(0.8L)、ブライン(0.8L)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮した。粗残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 100:0 80:20)に供して、表題化合物、N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル))-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミドをオフホワイトの固体、14.2g(50%)として得た。

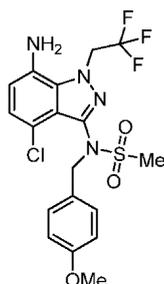
【0104】

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

【0105】

【化37】



20

NMP(45mL)中のN-(7-ブromo-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル))-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(3g、5.69mmol、1.0当量)の攪拌溶液に、ヨウ化銅(I)(0.22g、1.13mmol、0.2当量)、アスコルビン酸ナトリウム(2.25g、11.38mmol、2当量)及び(1R,2R)-N<sub>1</sub>,N<sub>2</sub>-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.4g、2.84mmol、0.5当量)を室温で添加した。混合物に水(15mL)中のアジ化ナトリウム(1.1g、17.07mmol)の溶液を添加した。混合物を100 に加熱して、その温度で13時間維持した。反応混合物を室温に冷却し、次いで酢酸エチル(50mL)で希釈した。混合物をセライトベッドのパッドに通して濾過し、EtOAc(30mL)で抽出した。合わせた濾液を水(50mL)に注ぎ入れ、有機層を単離し、保存した。水相をEtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機物を水(50mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 100:0 75:25)に供して、表題化合物、N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル))-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミドをオフホワイトの固体、1.6g(61%)として得た。

30

【0106】

ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オール

【0107】

【化38】

40



N<sub>2</sub>雰囲気下、0~5 のDCM(1200mL)中のシクロペンタ-3-エノール(130g、1545mmol)の攪拌溶液に、ヘキサン中のジエチル亜鉛(1.0M、3091mL、3091mmol)の溶液を3時間かけて滴下添加した。0 の溶液に、DCM(300mL)中のジヨードメタン(249mL、3091mmol)の溶液を1時間かけて滴下添加した。反応混合物を27 に加温して、そこで白色沈殿物の形成が観察された。混合物を16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、20% EtOAc/pet、R<sub>f</sub>=0.3、UV不活性、PMA活性)によりモニターした。反応混合物を、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(1.5L)の慎重な添加によりクエンチした。混合物をセライトのパッドに通して

50

濾過した。水層をDCM(2 × 1L)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮して、粗製のビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オールを赤色液体、180gとして得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 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).

【0108】

ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンの調製

【0109】

【化39】



10

N<sub>2</sub>雰囲気下、0 °Cの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、225mmol)を少量ずつ添加した。混合物を27 °Cに加温し、次いで16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、20%アセトン/Hex、R<sub>f</sub>=0.3、UV不活性、PMA活性)によりモニターした。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液をNaOH水溶液(1N、8 × 1L)で洗浄した。合わせた水相をDCM(5 × 1L)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮して(浴温度:20 °C)、粗製のビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンを褐色液体として得た。液体を70 °Cでの下方蒸留によりさらに精製して、ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンを淡黄色粘性液体、125g(62%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 0.92 - 0.86 (m, 1H), -0.01 - -0.08 (m, 1H); GCMS: M/Z = 96.1.

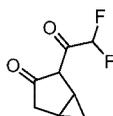
20

【0110】

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

【0111】

【化40】



30

N<sub>2</sub>雰囲気下、-78 °CのTHF(1500mL)中のビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン(125g、1274mmol)の攪拌溶液に、LDA(THF中2.0M、0.701L、1402mmol)を添加した。溶液を-78 °Cで1時間攪拌した。溶液に、-78 °Cの温度に維持しながらTHF(300mL)中のジフルオロ酢酸エチル(174g、1402mmol)の溶液を30分間ゆっくりと添加した。反応混合物を27 °Cに加温し、次いで1時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、20%アセトン/ヘキサン、R<sub>f</sub>=0.3、UV活性)によりモニターした。反応混合物を、HCl水溶液(1N、2000mL)の添加によりクエンチした。混合物を30分間攪拌し、次いでEtOAc(3 × 1000mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1000mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、2-(2,2-ジフルオロアセチル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オンを淡黄色粘性液体、180g(71%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 6.18 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.35 (d, J = 19.4 Hz, 1H), 2.14 (br s, 1H), 1.26 - 1.21 (m, 1H), 1.04-1.03 (m, 1H), 0.22-0.21 (m, 1H), LCMS: M/Z = 173.17).

40

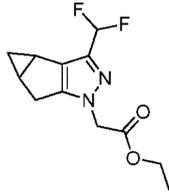
【0112】

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

【0113】

50

## 【化 4 1】



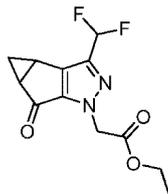
N<sub>2</sub>雰囲気下、27 のエタノール(2L)中の2-(2,2-ジフルオロアセチル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オン(180g、910mmol)の攪拌溶液に、エチル2-ヒドラジニアセテート塩酸塩(422g、2729mmol)、続いて硫酸(20mL、375mmol)を添加した。混合物を30分間攪拌し、次いで100 に加熱し、16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、20%アセトン/ヘキサン、Rf=0.3、UV活性)によりモニターした。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をEtOAc(2000mL)に溶解し、水(2×1L)、ブライン(1.0L)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(pet:アセトン 100:0 98:2)に供して、エチル2-(3-(ジフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセテートをオフホワイトの固体、110g(46%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 6.86 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 - 1.03 (m, 1H), 0.14 (q, J = 4.3 Hz, 1H).

## 【 0 1 1 4】

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

## 【 0 1 1 5】

## 【化 4 2】



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、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)を少量ずつ添加した。窒素雰囲気下の混合物に、tert-ブチルヒドロペルオキシド(355mL、2130mmol)を10分間かけて滴下添加した。反応混合物を27 に加温し、次いでその温度で48時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、30%アセトン/pet、Rf=0.4、UV活性)によりモニターした。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc(1000mL)で抽出した。濾液を飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(2×500mL)、飽和FeSO<sub>4</sub>水溶液(300mL)、次いでブライン(500mL)で洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物(150g)を得た。

## 【 0 1 1 6】

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

## 【 0 1 1 7】

10

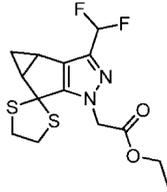
20

30

40

50

## 【化43】



窒素雰囲気下、27 の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)を添加した。溶液を16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、20%アセトン/Pet、R<sub>f</sub>=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NaHCO<sub>3</sub>水溶液(500mL)の添加によりクエンチした。混合物をDCM(2×1000mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(1000mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色液体を得た。この物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Pet:EtOAc 95:5 90:10)に供して、エチル2-(3-(ジフルオロメチル)-4,4a-ジヒドロスピロ[シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール5,2'-[1,3]ジチオラン]-1(3bH)-イル)アセテートをオフホワイトの固体、80g(74%)として得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 6.61 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.85 (m, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 4H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 1.30 - 1.24 (m, 4H), 0.65 - 0.60 (m, 1H). LCMS M+H = 346.9.

10

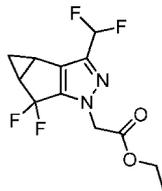
20

## 【0118】

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

## 【0119】

## 【化44】



30

N<sub>2</sub>雰囲気下、-70 の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)を添加した。溶液を30分間攪拌した。溶液に、DCM(20mL)中のエチル2-(3-(ジフルオロメチル)-4,4a-ジヒドロスピロ[シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール5,2'-1,3]ジチオラン]-1(3bH)-イル)アセテート(10g、25mmol)を添加した。反応混合物を-40 に加温し、次いでその温度で1時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、30%EtOAc/Pet、R<sub>f</sub>=0.3、UV不活性)によりモニターした。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200mL)の添加によりクエンチした。混合物を室温に加温し、次いで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Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色固体を得た。この物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Pet:EtOAc 100:0 75-25)に供して、エチル2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセテートを淡黄色固体、8.5g(91%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 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.

40

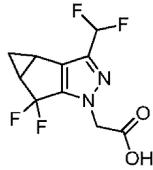
50

【 0 1 2 0 】

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

【 0 1 2 1 】

【 化 4 5 】



10

$N_2$ 雰囲気下、0 のTHF(17mL)及びMeOH(66mL)中のエチル2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセテート(15g、50mmol)の攪拌溶液に、水(66mL)中のLiOH(1.788g、74.7mmol)の溶液を添加した。反応混合物を27 に加温し、次いでその温度で3時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、5%MeOH/DCM、Rf=0.2、UV活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水(50mL)で希釈し、EtOAc(2×250mL)で洗浄して、不純物を除去した。水層を、HCl水溶液(1M)を使用してpH2~3に調整し、次いでEtOAc(3×1000mL)で抽出した。合わせた有機物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸をオフホワイトの固体、14g(98%)として得た。LCMS M+H=265.15。

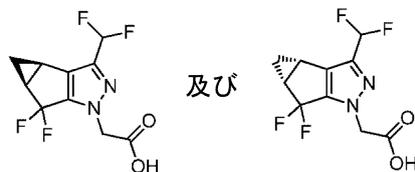
20

【 0 1 2 2 】

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

【 0 1 2 3 】

【 化 4 6 】



30

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

40

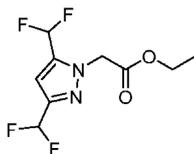
【 0 1 2 4 】

50

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

【 0 1 2 5 】

【 化 4 7 】



N<sub>2</sub>雰囲気下、26 のエタノール(150mL)中の1,1,5,5-テトラフルオロペンタン-2,4-ジオン(15g、87mmol)の攪拌溶液に、硫酸(1.394mL、26.2mmol)、続いてエチルアミノグリシネート塩酸塩(16.17g、105mmol)を添加した。反応混合物を100 に加熱し、次いでその温度で3時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、30%EtOAc/pet、R<sub>f</sub>=0.4、UV活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を室温に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物を水(100mL)に溶解し、次いでEtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮して、エチル2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテートを淡黄色固体、22.0g(86%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 6.91 - 6.52 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 3H). LCMS: (M+H) = 255.21, LCMS純度 = 86.6%.

10

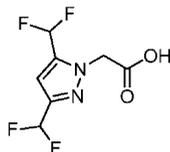
【 0 1 2 6 】

20

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

【 0 1 2 7 】

【 化 4 8 】



N<sub>2</sub>雰囲気下、0 のTHF(50mL)及びメタノール(25mL)中のエチル2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(22g、75mmol)の攪拌溶液に、水(25mL)中の水酸化リチウム(5.41g、226mmol)の溶液を滴下添加した。反応混合物を27 に加温し、その温度で16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、50%EtOAc/pet、R<sub>f</sub>=0.2、UV活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を水(100mL)に溶解し、溶液を、HCl水溶液(2N)を使用してpH3に調整した。溶液をEtOAc(4×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮して、2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸を淡黄色固体、15g(87%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 13.53 - 13.24 (m, 1H), 7.46 - 7.07 (m, 3H), 5.14 (s, 2H). LCMS: (M-H) = 225.15; LCMS純度 = 98.7%.

30

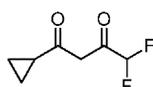
【 0 1 2 8 】

40

## 1-シクロプロピル-4,4-ジフルオロブタン-1,3-ジオンの調製

【 0 1 2 9 】

【 化 4 9 】



N<sub>2</sub>雰囲気下、-78 のジエチルエーテル(2000mL)中の1-シクロプロピルエタン-1-オン(20g、238mmol)の攪拌溶液に、NaHMDS(119mL、238mmol)を20分かけてゆっくりと添加した。次いで溶液を-78 で45分間攪拌した。溶液に、エチル2,2-ジフルオロア

50

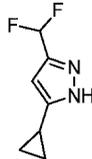
セテート(75mL、713mmol)を添加した。反応混合物を27 にゆっくりと加温し、次いで16時間攪拌した。完了後、反応混合物を水(80mL)でクエンチし、ジエチルエーテル(100mL)で洗浄した。水層をHCl水溶液(1N、20mL)で酸性化し、ジエチルエーテル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、1-シクロプロピル-4,4-ジフルオロブタン-1,3-ジオンを淡黄色油25g(65%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 6.07 - 5.87 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 1.10 - 1.05 (m, 2H).

【0130】

5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾールの調製

【0131】

【化50】



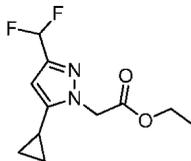
27 のエタノール(250mL)中の1-シクロプロピル-4,4-ジフルオロブタン-1,3-ジオン(25g、154mmol)の攪拌溶液に、ヒドラジンH<sub>2</sub>O(16.13mL、385mmol)を添加し、続いて塩酸(0.18mL、5.92mmol)を滴下添加した。反応混合物を80 に加熱し、その温度で6時間攪拌した。反応をTLC(石油エーテル中50%EtOAc;RF:0.2;検出:KMnO<sub>4</sub>活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を水(250mL)に溶解し、酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)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

【0132】

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

【0133】

【化51】



N<sub>2</sub>雰囲気下、27 のアセトニトリル(200mL)中の5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール(20g、123mmol)の攪拌溶液に、DIPEA(53.5mL、306mmol)、続いてプロモ酢酸エチル(27.3mL、245mmol)を添加した。反応混合物を65 で48時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、移動相:石油エーテル中30%酢酸エチル、RF:0.5及びKMnO<sub>4</sub>活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×500mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液(500mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗化合物を褐色油(30g)として得た。この物質をシリカゲルクロマトグラフィー(pet:EtOAc 80:20 → 70:30)に供して、エチル2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテートを位置異性体の混合物、25gとして得た。物質を、以下の条件を使用するHPLCによりさらに精製した:カラム=KROMOSIL PHENYL、25×150mm、10μm;移動相A:水中の10mM炭酸水素アンモニウム;移動相B:アセトニトリル;流速=25mL/分;温度=周囲;勾配(分/%B)=0/10、2/

10

20

30

40

50

10、10/30、15/30、15.2/100、18/100、18.2/10。所望の生成物を含有する画分をプールし、次いで減圧下で濃縮して、水性混合物を得た。この混合物を酢酸エチル(3 × 100mL)で抽出した。合わせた有機物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテートを淡黄色油、2.1g(24%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 7.05 - 6.69 (m, 1H), 6.24 - 6.14 (m, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 2H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 1H), 1.27 - 1.13 (m, 3H), 0.98 - 0.86 (m, 2H), 0.70 - 0.56 (m, 2H). LCMS: M+H = 245.31, 純度 = 98.89%.

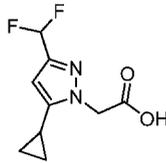
【0134】

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

10

【0135】

【化52】



27 のTHF:メタノール(5mL:2mL)中のエチル2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(2.1g、8.60mmol)の攪拌溶液に、水(2mL)中のLiOH(1.647g、68.8mmol)の溶液を添加した。反応混合物を27 で16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、酢酸エチル;Rf:0.1、UV不活性及びKMnO<sub>4</sub>活性)によりモニターした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた水性混合物を水(50mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(3 × 50mL)で洗浄した。水層を0 に冷却し、次いでHCl水溶液(2N)の添加によりpH2に調整した。沈殿した固体を濾過により収集し、次いで真空下で乾燥して、2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸をオフホワイトの固体、1.3g(70%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 13.27 - 13.10 (m, 1H), 7.02 - 6.72 (m, 1H), 6.21 - 6.10 (m, 1H), 5.08 - 4.93 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 0.97 - 0.87 (m, 2H), 0.71 - 0.58 (m, 2H). LCMS: M+H = 217.20, 純度 = 99.52%.

20

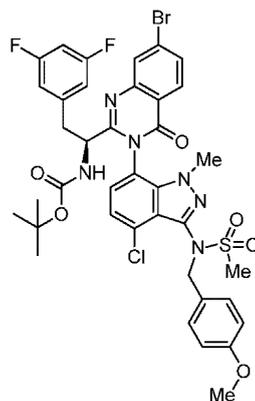
30

【0136】

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

【0137】

【化53】



40

ピリジン(50mL)中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(3.82g、12.66mmol)、2-アミノ-4-プロモ安息香酸(3.01g、13.93m

50

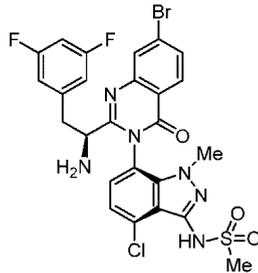
mol)及びN-(7-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンスルホンアミド(5g、12.66mmol)の溶液に、亜リン酸ジフェニル(9.80mL、50.6mmol)を添加した。得られた混合物を予熱した油浴(70 )に置き、70 で16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。次いで混合物をEtOAc(約500 mL)で希釈し、クエン酸水溶液(0.5M、2×50mL)、次いでNaOH水溶液(1M、3×50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。次いで残留物を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

【0138】

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

【0139】

【化54】



ジクロロメタン(DCM)(50mL)中のtert-ブチル(S)-(1-(7-ブromo-3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(6.2g、7.22mmol)の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸(20mL、260mmol)、続いてトリフルオロメタンスルホン酸(0.770mL、8.67mmol)を添加した。得られた暗赤色溶液を室温で1時間攪拌した。この時点でのLCMSは、所望の生成物塊を含有する2つのピークを示し、2つのジアステレオマー型アトロプ異性体の存在と一致する(約30:70の比)。混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物をEtOAc(300mL)とNaOH水溶液(1M、30mL)との間で分配した。水相を試験し、pH = 8.0であることを決定した。有機相を単離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物を、C18クロマトグラフィー(275g Red iSep Goldカラム、移動相A:5:95 アセトニトリル:0.1%TFA含有水;移動相B:95:5 アセトニトリル:0.1%TFA含有水;30分間にわたって10~60%Bの勾配)により3つのほぼ等しい部分で精製した。主アトロプ異性体(第2の溶出)を含有する画分を合わせ、1M NaOH水溶液の添加によりpH8に調整し、酢酸エチルで抽出し、ブライン(飽和NaCl水溶液)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮して、所望の主アトロプ異性体、(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(2.4g、3.76mmol、収率52%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.11 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H), 7.33 (s, 2 H), 6.96 - 7.05 (m, 1 H), 6.75 (br d, J=7.02 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.56 (dd, J=7.63, 5.19 Hz, 1 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.81 (dd, J=13.43, 8.24 Hz, 1 H). LCMS: m/z = 637.05 [M+H]<sup>+</sup>.

【0140】

10

20

30

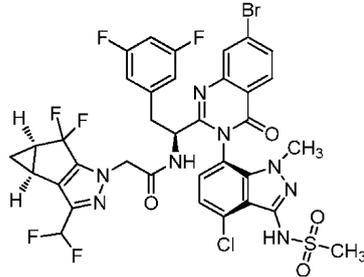
40

50

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

【0141】

【化55】



10

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

20

30

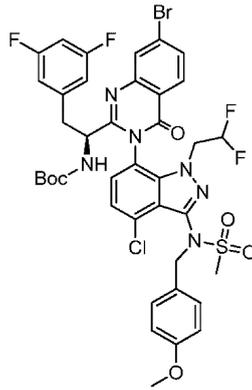
【0142】

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

【0143】

40

## 【化56】



10

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

20

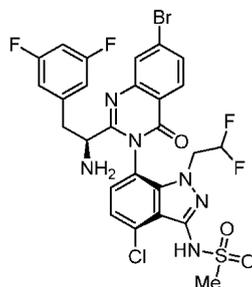
## 【0144】

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

30

## 【0145】

## 【化57】



40

N<sub>2</sub>雰囲気下、27 のDCM(150mL)中のtert-ブチル(S)-((1-(7-ブromo-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(N68085-33-A2、15g、14.70mmol)の攪拌溶液に、TFA(150mL、1947mmol)を添加した。溶液を10分間攪拌した。反応混合物に、トリフル酸(15mL、169mmol)を添加した。溶液を27 で1時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、5%MeOH/DCM、R<sub>f</sub>=0.4、UV活性)によりモニターした。完了時、溶媒を穏やかな窒素流下で除去した。残留物をEtOAc(500mL)に溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×250mL)、ブライン

50

(150mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体を得た。固体のLCMS分析により、ジアステレオマーの比75.42%:21.47%が判明した。粗固体をC18逆相カラムクロマトグラフィー(移動相:A:水中0.1%TFA及びB:MeCN中0.1%TFA)に供した。主ジアステレオマー(アトロプ異性体)を含有する純粋な画分を合わせ、減圧下で濃縮した。得られた水溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液の添加により塩基性にし、次いでEtOAc(2×500mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドをオフホワイトの固体、8.0g(76%)として得た。LCMS:M+H=687.34、純度=96%。この物質をさらに精製して、以下の通りに主エナンチオマーを単離した:(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(4.5g、6.28mmol)をMeOH:MeCN(1:1、170mL)に溶解した。溶液を以下の通りにSFCキラル分離に少量ずつ供した:カラム=(R,R)WHELK-01、30x250mm、5ミクロン;溶媒A=超臨界CO<sub>2</sub>;溶媒B=メタノール;溶離液組成=50%A:50%B;流速=100g/分;背圧=90bar;注入量=1.1mL;検出=214nm;スタック時間=6.8分。各単離されたエナンチオマーについては、得られた溶液を減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体を得た。(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドを6分~8分に溶出するピークとして単離し、2.1g(48%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.11-8.05 (m, 2H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.41-6.14 (m, 1H), 4.47-4.22 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 4H), 2.83-2.76 (m, 1H)。LCMS: M+H = 687.04, 純度 = 99%, キラルHPLC純度 = 96%。

10

20

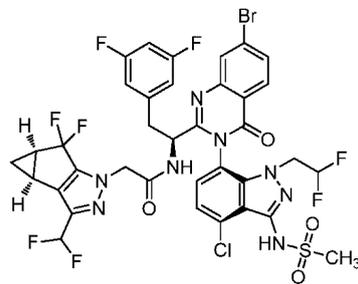
【0146】

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

30

【0147】

【化58】



40

窒素雰囲気下、27 のDMF(15mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(1.75g、2.52mmol)、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(0.739g、2.77mmol)、HOBt(0.424g、2.77mmol)及びEDC.HCl(0.579g、3.02mmol)の溶液に、N-メチルモルホリン(2.215mL、20.15mmol)を添加した。溶液を27 で36時間撹拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、50%EtOAc/Pet、R<sub>f</sub>=0.5、UV活性)によりモニターした。反応混合物を氷冷水(50mL)で希釈し、15分間撹拌した。沈殿した固体を濾過により単離し、水(50mL)で洗浄し

50

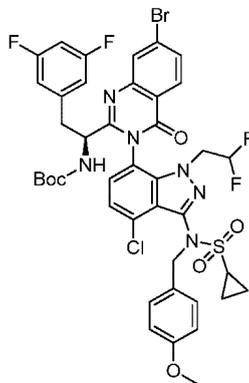
、真空下で乾燥させて、粗生成物を得た。この物質をEtOAc(20mL)で処理し、15分間攪拌し、次いで固体を濾過により単離し、真空下で乾燥させて、N-((S)-1-(7-プロモ-(3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドをオフホワイトの固体、1.6g(64%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10.00 (brs, 1H), 9.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.0, 2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.92 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 6.61(d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.11 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 4.72-4.57 (m, 2H), 4.38 (tt, J = 107, 2.9 Hz, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 1H), 0.87-0.82 (m, 1H). LCMS: M+H = 933.13, LCMS純度 = 95%, HPLC純度 = 96%, キラルHPLC純度 = 97%.

【0148】

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

【0149】

【化59】



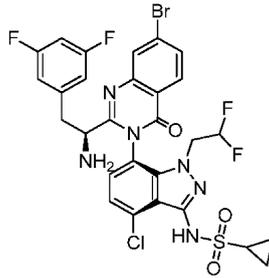
26 の封管内のピリジン(150mL)中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(15g、49.8mmol)及び2-アミノ-4-プロモ安息香酸(12.91g、59.7mmol)の攪拌溶液に、亜リン酸ジフェニル(35.7mL、184mmol)を添加した。反応混合物を試薬の添加ごとにN<sub>2</sub>バブリングで脱気した。反応混合物を80 °Cに加熱し、2時間攪拌した。反応混合物を26 °Cに冷却し、次いでN-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド(N66734-90-A2、20.49g、34.9mmol)を添加した。混合物を80 °Cで16時間加熱した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、30%EtOAc/Pet、R<sub>f</sub>=0.3)によりモニターした。反応混合物を26 °Cに冷却し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を水(150mL)で希釈し、酢酸エチル(2×500mL)で抽出した。合わせた有機層をクエン酸水溶液(5%w/v、2×150mL)、次いでブライン(250mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色ガム状液体(40g)を得た。上記の手順を繰り返す、両方の繰り返しの粗生成物を合わせた。次いでこの物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(pet:EtOAc、60:40 55:45)に供して、tert-ブチル(S)-1-(7-プロモ-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(ジアステレオマーの混合物)を黄色固体(42g、98%)として得た。LCMS: M+H = 933.88 & 935.88;純度 = 76.91%.

【0150】

(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの調製

【0151】

【化60】



10

N<sub>2</sub>雰囲気下、27 のDCM(140mL)中のtert-ブチル(S)-(1-(7-ブromo-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(14g、11.53mmol)の攪拌溶液に、TFA(140mL)を添加した。溶液を10分間攪拌した。溶液にトリフルオロメタンスルホン酸(7.16mL、81mmol)を添加した。反応混合物を27 で1時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、50%EtOAc/pet、R<sub>f</sub>=0.2)によりモニターした。溶媒を穏やかな窒素流下で除去した。残留物をEtOAc(500mL)に溶解し、有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×150mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、粗化合物をオフホワイトの固体(12g)として得た。上記の手順を2回以上繰り返し、さらなる粗固体(2×14g)を上記と合わせた。合わせた物質をジクロロメタン(500mL)に溶解し、濃縮して、均一な粗固体を得た。この物質を石油エーテル:EtOAc(80:20)で洗浄し、次いで真空下で乾燥させて、褐色固体(30g)を得た。次いでこの物質を以下の条件下でC18逆相クロマトグラフィーに供した:カラム=RediSep Gold HP C18 275g;移動相A=水:MeCN:TFA(950:50:1);移動相B=水:MeCN:TFA(50:950:1);流速=80mL/分;勾配プロファイル=(時間/%B)=5/5、5/10、5/15、10/20、15/30、20/40、15/45、10/50;温度=周囲。主ピークの画分をプールし、減圧下で濃縮して、非水性溶媒を除去した。得られた水溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1000mL)の添加により中和し、次いでEtOAc(4×500mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(500mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(S)-N-(7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(単一のジアステレオマー)をオフホワイトの固体として得た。次いで物質を以下の条件下でSFC精製に供した:カラム/寸法=Chiralpak OX-H(30×250mm)、5μ;溶媒A=液体CO<sub>2</sub>;溶媒B=0.5%ジエチルアミン含有メタノール;溶離液=A:B(70:30);流速=100.0g/分;背圧=100.0bar;検出=UV(214nm);注入量=1.3mL(93mg/注入);160注入。2つのピークを別々に収集し、主ピークを減圧下で濃縮して、(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(単一の立体異性体)を淡黄色固体、7.5g(20%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.11 - 8.04 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.38 - 6.19 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.3 - 3.20 (m, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 1.05 - 0.99 (m, 4H). LCMS: M+H = 712.94及び714.94;純度 = 98.37%, キラルHPLC純度 = 96 %.

20

30

40

【0152】

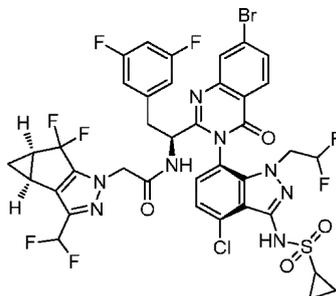
N-((S)-1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフ

50

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

【0153】

【化61】



10

27 のDMF(5mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-プロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(500mg、0.700mmol)、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(N68084-15-A1、185mg、0.700mmol)及びHOBt(42.9mg、0.280mmol)の攪拌溶液に、N-メチルモルホリン(0.308mL、2.80mmol)及びN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(242mg、1.261mmol)を添加した。反応混合物を27 で16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、50%EtOAc/Pet、R<sub>f</sub>=0.3、UV活性)によりモニターした。完了時、反応混合物を氷冷水(70mL)で希釈し、次いで27 で15分間攪拌した。沈殿した固体を濾過により収集し、次いで真空下で乾燥させて、粗化合物をオフホワイトの固体として得た。粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィー(pet:EtOAc(98:2 50:50))に供して、N-((S)-1-(7-プロモ-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドをオフホワイトの固体、550mg(80%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 9.99 (s, 1H), 9.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06-6.79 (m, 2H), 6.64-6.58 (m, 2H), 6.23-5.98 (m, 1H), 4.74-4.57 (m, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 4H), 0.87-0.82 (m, 1H). LCMS分析方法F: RT = 6.74分, (M+H) = 959.0及び961.0; LCMS純度 = 98%; キラルHPLC純度 = 98%.

20

30

【0154】

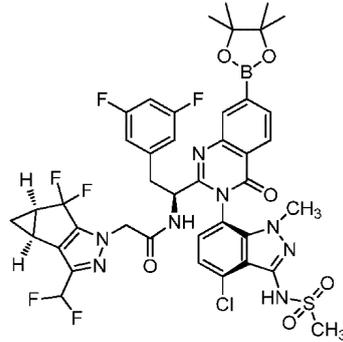
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0155】

40

50

## 【化62】



10

攪拌子を備えた丸底フラスコに、N-((S)-1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(1.00g、1.13mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(431mg、1.70mmol)、酢酸カリウム(333mg、3.39mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(「Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>」)(83mg、0.113mmol)を添加した。フラスコをラバーセプタムで密封し、次いでアルゴン雰囲気下に置いた。フラスコにジオキサソ(23mL)を添加した。反応混合物をアルゴンで脱気し、次いで反応混合物を60℃で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、セライトに吸着させた。得られた粉末を、シリカゲルクロマトグラフィー(10カラム体積にわたってヘキサン:EtOAc 100:0→0:100)に供して、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(1.2g、定量的収率)を得た。LCMS:LCMS分析中、ボロン酸とボロン酸塩の両方が観察された。条件:波長1:220nm、波長2:254nm、注入量:5.00µl、停止時間:4.00、勾配時間:3.0、開始%B:0、最終%B:100、総流速:0.80ml/分、溶媒A:95:5 水:MeCN 0.1%TFA、溶媒B:5:95 水:MeCN 0.1%TFA、カラム:Acquity UPLC BEH C18 1.7µM; 結果:保持時間(ボロン酸):2.112分、質量実測値:849.15(M+H);保持時間(ボロン酸エステル):2.733分、質量実測値:931.25(M+H)<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8.26 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.11 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.7-6.7 (m, 3H), 6.35 (d, 2H, J=6.8 Hz), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.1-4.2 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.24 (s, 12H), 1.1-1.2 (m, 1H)

20

30

## 【0156】

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

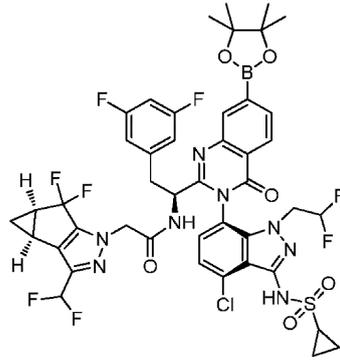
40

## 【0157】

50



## 【化64】



10

攪拌子を備えた乾燥丸底フラスコに、N-((S)-1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(300mg、0.312mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(119mg、0.469mmol)、酢酸カリウム(92mg、0.937mmol)及びPdCl<sub>2</sub>(dppf)(22.86mg、0.031mmol)を添加した。フラスコをセプタムで密封し、次いでアルゴン雰囲気下に置いた(真空/充填×3)。フラスコにジオキサソ(6.3mL)を添加した。フラスコを再びアルゴン雰囲気下に置いた(真空/充填×3)。得られた混合物を60℃で16時間終夜攪拌した。周囲温度に冷却したら、反応物を真空中で濃縮し、得られた残留物をセライトに吸着させた。得られた粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10CVにわたってヘキサン:EtOAc 100:0 0:100)に供して、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド、220mg(70%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) 8.27 (d, 2H, J=6.2 Hz), 8.26 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H, J=1.0, 7.9 Hz), 7.41 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.70 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.55 (dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 6.01 (t, 1H, J=55.3 Hz), 4.74 (dd, 1H, J=4.8, 9.5 Hz), 4.68 (d, 1H, J=16.4 Hz), 4.59 (d, 1H, J=16.4 Hz), 4.38 (dd, 1H, J=4.2, 15.2 Hz), 4.12 (q, 1H, J=7.2 Hz), 3.91 (dd, 1H, J=3.9, 15.2 Hz), 3.68 (s, 1H), 3.06 (dd, 1H, J=9.4, 14.2 Hz), 2.9-2.9 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.45 (s, 12H), 1.1-1.1 (m, 2H), 1.0-1.0 (m, 3H).

20

30

## 【0160】

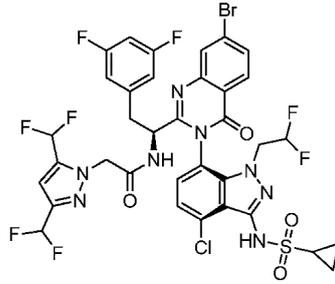
(S)-2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-((3P)-7-ブromo-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミドの調製

40

## 【0161】

50

## 【化65】



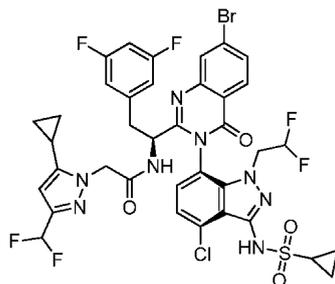
27 のDMF(10mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(500mg、0.690mmol)、2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(236mg、1.035mmol)及びHOBT(190mg、1.242mmol)の溶液に、N-メチルモルホリン(0.152mL、1.380mmol)及びN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(238mg、1.242mmol)を添加した。次いで反応混合物を窒素ガスで10分間脱気した。反応混合物を27 で16時間撹拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、50%EtOAc/Pet、Rf=0.2)によりモニターした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、氷冷水(2×30mL)、次いでブライン(20mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、粗化合物をオフホワイトの固体(700mg)として得た。この物質を、シリカゲルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィー(pet:EtOAc、100:0 50:50)に供して、(S)-2-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-((3P)-7-ブromo-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)アセトアミドをオフホワイトの固体、500mg(76%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 9.99 - 9.94 (m, 1H), 9.31 - 9.25 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 - 6.82 (m, 4H), 6.65 - 6.57 (m, 2H), 6.19 - 5.99 (m, 1H), 4.94 - 4.81 (m, 2H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 4H). LCMS: M+H = 921.24及び923.12;純度 = 98.3%, キラルHPLC純度 = 99.46%.

## 【0162】

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

## 【0163】

## 【化66】



27 のDMF(5mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H

-インダゾール-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(600mg、0.826mmol)、2-(3-シクロプロピル-5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(179mg、0.826mmol)及びHOBt(50.6mg、0.330mmol)の溶液に、N-メチルモルホリン(0.363mL、3.30mmol)及びN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(285mg、1.487mmol)を添加した。次いで反応混合物を窒素ガスで10分間脱気し、次いで27℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、50%EtOAc/Pet、R<sub>f</sub>=0.3)によりモニターした。反応混合物を氷冷水(70mL)で希釈し、次いで27℃で30分間攪拌した。沈殿した固体を濾過により単離し、次いで真空下で乾燥させて、(S)-N-(1-((3P)-7-ブromo-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-(5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを淡黄色固体、550mg(68%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10.02 - 9.85 (m, 1H), 9.17 - 9.10 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.86 - 6.59 (m, 3H), 6.20 - 5.98 (m, 2H), 4.77 - 4.67 (m, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 1.00 - 0.91 (m, 4H), 0.75 - 0.64 (m, 2H), 0.57 - 0.46 (m, 2H)。LCMS: M+H = 910.89及び912.91;純度 = 93.59%。

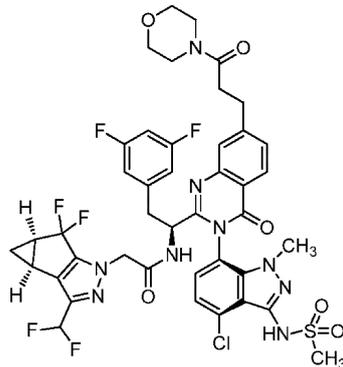
【0164】

[実施例1]

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

【0165】

【化67】



表題化合物は、カップリングパートナーとしてカリウムトリフルオロ(3-モルホリノ-3-オキソプロピル)ボレートを使用して、一般的手順Eに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-モルホリノ-3-オキソプロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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=1.24分、観察されたイオン=948.7(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ = 8.22 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.78 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.59 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.30 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.1-7.2 (m, 1H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.62 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.70 (t, 1H, J=54.7 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.4-3.6 (m, 12H), 3.

2-3.3 (m, 5H), 3.09 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.8-2.9 (m, 2H), 2.44 (ddd, 2H, J=3.9, 7.5, 11.3 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

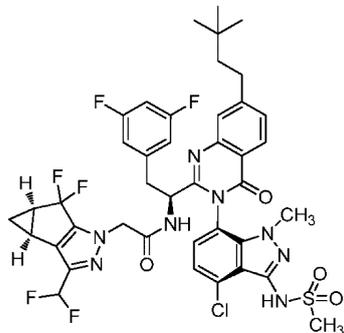
【 0 1 6 6 】

[実施例2]

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

【 化 6 8 】



表題化合物は、カップリングパートナーとしてカリウム(3,3-ジメチルブチル)トリフルオロボレートを使用して、一般的手順Eに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3,3-ジメチルブチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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=1.62分、観察されたイオン=889.4(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) 8.07 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H, J=1.9, 8.2 Hz), 7.06 (br d, 1H, J=0.9 Hz), 6.97 (br d, 1H, J=7.6 Hz), 6.4-6.7 (m, 3H), 4.7-4.7 (m, 2H), 4.4-4.5 (m, 2H), 3.88 (t, 2H, J=6.9 Hz), 3.41 (s, 3H), 3.0-3.0 (m, 3H), 2.7-2.8 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 8H), 0.8-0.8 (m, 3H), 0.5-0.5 (m, 2H)

【 0 1 6 8 】

[実施例3]

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

【 0 1 6 9 】

10

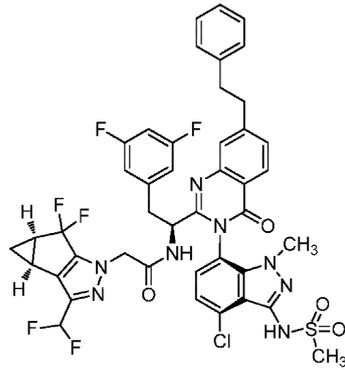
20

30

40

50

## 【化69】



10

表題化合物は、カップリングパートナーとしてトリフルオロ(フェネチル)ボレートを使用して、一般の手順Eに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(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-フェネチル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Aを使用して分析した:保持時間=2.81分、観察されたイオン=909.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) 8.18 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.66 (d, 1H, J=1.3 Hz), 7.51 (d, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.2-7.3 (m, 6H), 7.12 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.69 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.61 (br dd, 2H, J=1.9, 8.2 Hz), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.0-3.1 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.9-1.1 (m, 1H)

20

【0170】

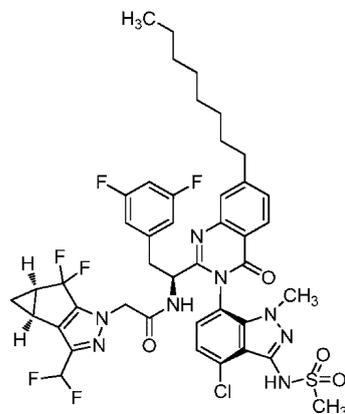
## 【実施例4】

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-オクチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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

【0171】

【化70】



40

表題化合物は、カップリングパートナーとしてトリフルオロ(オクチル)ボレートを使用して、一般の手順Eに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-オクチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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Aを

50

使用して分析した:保持時間=3.21分、観察されたイオン=917.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) 8.09 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.14 (br d, 1H, J=7.9 Hz), 7.02 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.6-6.7 (m, 1H), 6.50 (dd, 2H, J=2.2, 7.9 Hz), 6.58 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 4.43 (d, 2H, J=2.5 Hz), 3.47 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.97 (dd, 1H, J=9.1, 13.9 Hz), 2.77 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.3-2.4 (m, 2H), 1.67 (br t, 2H, J=7.1 Hz), 1.2-1.3 (m, 1.2H), 0.90 (dt, 1H, J=1.9, 3.6 Hz), 0.8-0.8 (m, 3H)

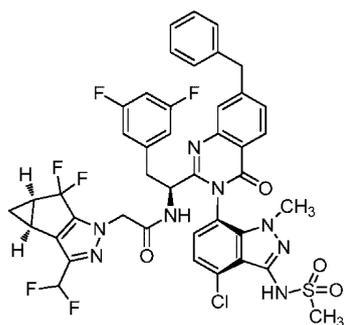
【 0 1 7 2 】

[実施例5]

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

【 0 1 7 3 】

【化71】



表題化合物は、カップリングパートナーとしてベンジルトリフルオロボレートを使用し、一般的手順Eに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-(7-ベンジル-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Aを使用して分析した:保持時間=2.73分、観察されたイオン=895.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) 8.21 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.66 (d, 1H, J=1.3 Hz), 7.56 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.3-7.4 (m, 6H), 7.1-7.2 (m, 2H), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.6-6.6 (m, 2H), 6.67 (t, 2H, J=54.9 Hz), 4.5-4.6 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (dd, 1H, J=9.1, 14.2 Hz), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【 0 1 7 4 】

[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-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【 0 1 7 5 】

10

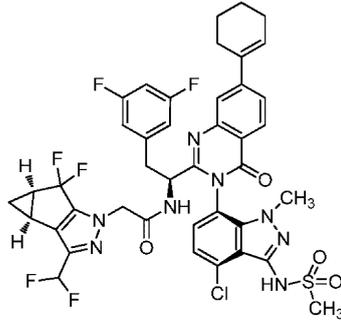
20

30

40

50

## 【化72】



10

表題化合物は、カップリングパートナーとして2-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用して、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-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Cを使用して分析した:保持時間=1.57分、観察されたイオン=885.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz)

8.20 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.85 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.16 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.6-6.6 (m, 2H), 6.69 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.5-6.5 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=3.0 Hz), 3.60 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.09 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 4H), 1.9-1.9 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.26 (s, 1H), 1.01 (td, 1H, J=2.1, 3.6 Hz)

20

## 【0176】

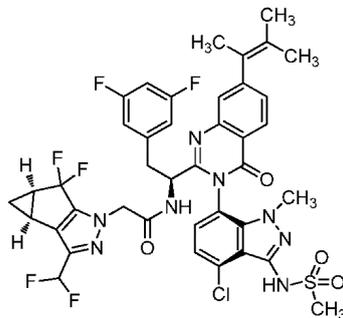
## [実施例7]

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

30

## 【0177】

## 【化73】



40

表題化合物は、カップリングパートナーとして(3-メチルブタ-2-エン-2-イル)ボロン酸を使用して、一般的手順M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-メチルブタ-2-エン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た

50

。試料を、LCMS方法Eを使用して分析した:保持時間=1.99分、観察されたイオン=873.4 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) 8.24 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.62 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7.45 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.28 (br d, 1H, J=8.6 Hz), 7.18 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.69 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.62 (br dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 4.54 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.09 (dd, 1H, J=9.1, 13.9 Hz), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.1-2.1 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.70 (d, 3H, J=1.2 Hz), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.0-1.0 (m, 1H)

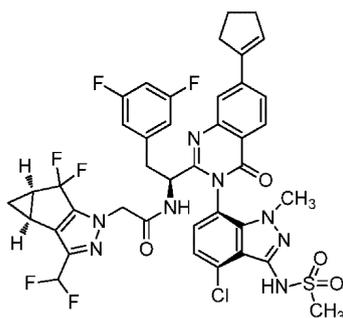
【0178】

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

【0179】

【化74】



表題化合物は、カップリングパートナーとして2-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用して、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-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Eを使用して分析した:保持時間=1.97分、観察されたイオン=871.4(M+H)。

<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) 8.21 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.85 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.30 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 3H), 6.69 (t, 1H, J=54.8 Hz), 4.53 (d, 2H, J=2.4 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.10 (dd, 1H, J=8.9, 14.0 Hz), 2.8-2.9 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.44 (dd, 2H, J=4.0, 7.7, 11.3 Hz), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

【0180】

[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-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0181】

10

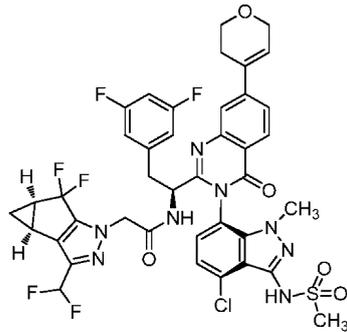
20

30

40

50

【化 7 5】



10

表題化合物は、カップリングパートナーとして2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用して、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-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Eを使用して分析した:保持時間=1.74分、観察されたイオン=887.4(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) 8.25 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.90 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.81 (dd, 1H, J=1.8, 8.6 Hz), 7.30 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.69 (br t, 1H, J=55.4 Hz), 6.6-6.6 (m, 3H), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J=1.8 Hz), 4.42 (q, 2H, J=2.7 Hz), 4.03 (t, 2H, J=5.4 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.5-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.10 (dd, 1H, J=8.9, 14.0 Hz), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.44 (ddd, 2H, J=4.0, 7.5, 11.1 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

20

【 0 1 8 2】

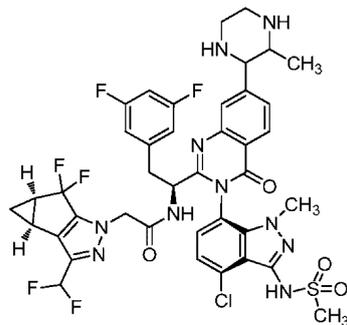
[実施例10]

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

30

【 0 1 8 3】

【化 7 6】



40

表題化合物は、出発物質としてN-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メチルピラジン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを使用して、一般の手順Lに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((1S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)

50

-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メチルピペラジン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=0.922分、観察されたイオン=903.4(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz)

8.30 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.92 (d, 1H, J=4.8 Hz), 7.66 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.31 (dd, 1H, J=5.7, 7.7 Hz), 7.1-7.2 (m, 1H), 6.79 (br d, 1H, J=3.0 Hz), 6.69 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.63 (dd, 2H, J=1.9, 7.9 Hz), 4.9-5.0 (m, 1H), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.5-4.5 (m, 2H), 4.42 (t, 1H, J=3.0 Hz), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.47 (td, 1H, J=1.6, 3.4 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.19 (t, 1H, J=1.6 Hz), 3.1-3.2 (m, 3H), 3.01 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.15 (dd, 3H, J=4.8, 6.9 Hz), 1.00 (br dd, 1H, J=2.4, 4.2 Hz)

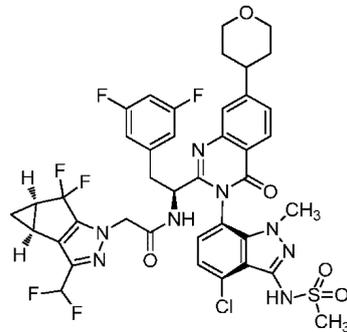
【 0 1 8 4 】

[実施例11]

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

【 0 1 8 5 】

【 化 7 7 】



表題化合物は、出発物質としてN-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを使用して、一般的手順L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-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、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=889.4(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz)

8.24 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.78 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.61 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.29 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.16 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.62 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 6.69 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 4.54 (d, 2H, J=2.1 Hz), 4.1-4.2 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.1-3.1 (m, 2H), 2.44 (ddd, 2H, J=3.9, 7.7, 11.4 Hz), 1.9-2.0 (m, 4H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

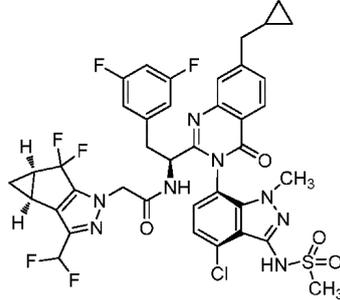
【 0 1 8 6 】

[実施例12]

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

【0187】

【化78】



10

表題化合物は、カップリングパートナーとして(シクロプロピルメチル)トリフルオロボレートを使用して、一般的手順Eに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(シ

20

クロプロピルメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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=1.49分、観察されたイオン=859.4 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) 8.21 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.82 (d, 1H, J=0.9 Hz), 7.60 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.29 (br d, 1H, J=8.0 Hz), 7.16 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.8-6.8 (m, 1H), 6.69 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.62 (br dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J=2.1 Hz), 3.59 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.09 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.81 (d, 2H, J=6.9 Hz), 2.43 (dt, 2H, J=4.0, 7.7 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.15 (s, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H), 0.6-0.7 (m, 2H), 0.3-0.4 (m, 2H)

30

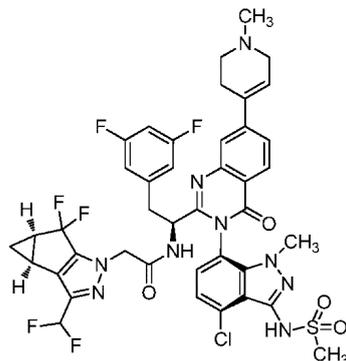
【0188】

[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-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0189】

【化79】



40

50

表題化合物は、カップリングパートナーとして1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンを使用して、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-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=0.95分、観察されたイオン=900.5(M+H)。

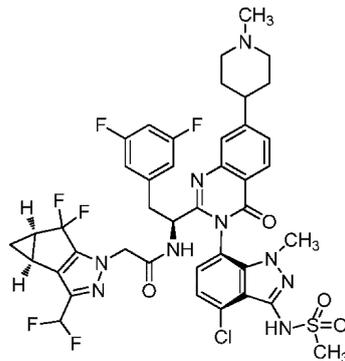
【0190】

[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)-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0191】

【化80】



表題化合物は、出発物質としてN-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを使用して、一般的手順Lに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=0.95分、観察されたイオン=902.6(M+H)。

1H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) 8.27 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.80 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.62 (d, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.31 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.17 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.80 (br d, 1H, J=2.7 Hz), 6.69 (t, 1H, J=54.7 Hz), 6.63 (dd, 2H, J=2.2, 8.2 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 3H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 5H), 2.79 (s, 3H), 2.44 (td, 2H, J=3.7, 7.5 Hz), 2.20 (br d, 2H, J=13.4

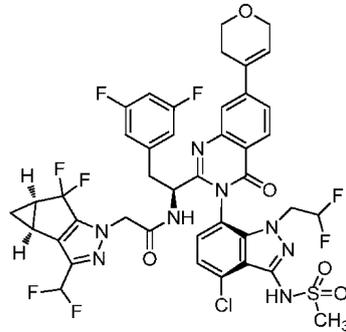
Hz), 2.07 (br s, 2H), 1.37 (br d, 1H, J=5.4 Hz), 1.01 (br dd, 1H, J=1.8, 3.6 Hz)  
【 0 1 9 2 】

[実施例 15]

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

【 0 1 9 3 】

【 化 8 1 】



10

20

表題化合物は、カップリングパートナーとして2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用して、一般の手順Pに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.387分、観察されたイオン=937.4(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) 8.21 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.87 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.80 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.34 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.21 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-6.8 (m, 5H), 6.00 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 6.00 (t, 1H, J=55.4 Hz), 4.72 (dd, 1H, J=5.1, 9.2 Hz), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.4-4.4 (m, 2H), 4.01 (t, 2H, J=5.4 Hz), 3.91 (br s, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.04 (dd, 1H, J=9.2, 14.0 Hz), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.42 (ddd, 2H, J=4.0, 7.7, 11.2 Hz), 1.3-1.4 (m, 1H), 0.99 (dt, 1H, J=1.8, 3.7 Hz)

30

【 0 1 9 4 】

[実施例 16]

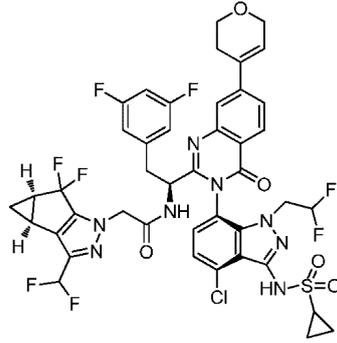
N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

40

【 0 1 9 5 】

50

【化 8 2】



10

表題化合物は、カップリングパートナーとして2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用して、一般の手順Pに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.419分、観察されたイオン=961.4(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) 8.2-8.2 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.35 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.2-7.2 (m, 1H), 6.5-6.8 (m, 4H), 5.8-6.1 (m, 1H), 4.71 (dd, 1H, J=5.1, 9.2 Hz), 4.5-4.7 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 3H), 3.9-4.1 (m, 3H), 3.34 (d, 1H, J=19.1 Hz), 3.26 (br s, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.7-2.7 (m, 2H), 2.41 (td, 2H, J=3.8, 7.9 Hz), 1.34 (br d, 1H, J=6.0 Hz), 1.0-1.1 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 3H)

20

【 0 1 9 6】

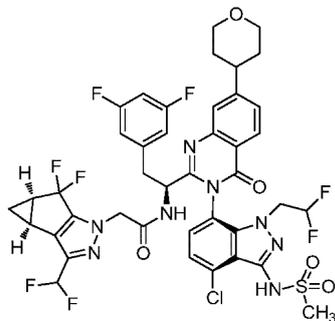
[実施例17]

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

30

【 0 1 9 7】

【化 8 3】



40

表題化合物は、出発物質としてN-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを使用して、一般の手順Lに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフ

50

ルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.38分、観察されたイオン=939.4(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) シフト8.21 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.75 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.59 (dd, 1H, J=1.6, 8.5 Hz), 7.33 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.18 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.5-6.8 (m, 4H), 5.8-6.1 (m, 1H), 4.71 (dd, 1H, J=5.1, 8.9 Hz), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.33 (br s, 1H), 4.12 (td, 2H, J=2.8, 11.0 Hz), 3.88 (br d, 1H, J=14.9 Hz), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.0-3.1 (m, 2H), 2.42 (ddd, 2H, J=3.7, 7.6, 11.3 Hz), 1.9-2.0 (m, 4H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.0-1.0 (m, 1H)

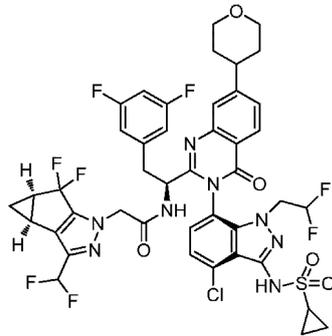
【 0 1 9 8 】

[実施例18]

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

【 0 1 9 9 】

【 化 8 4 】



表題化合物は、出発物質としてN-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを使用して、一般的手順Lに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、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=965.4(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) 8.23 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.8-7.8 (m, 1H), 7.62 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.22 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.5-6.8 (m, 3H), 5.9-6.2 (m, 1H), 4.8-4.8 (m, 1H), 4.73 (dd, 1H, J=4.9, 9.1 Hz), 4.6-4.7 (m, 3H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.14 (td, 2H, J=2.8, 11.1 Hz), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 2H), 2.9-2.9 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 3H), 1.3-1.4 (m, 1H), 1.1-1.1 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 3H)

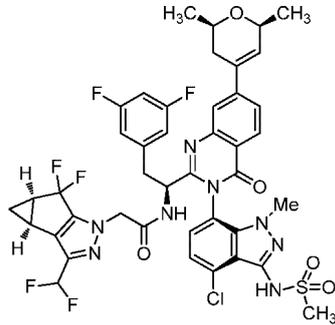
【 0 2 0 0 】

[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-((2R,6S)-2,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0201】

【化85】



10

表題化合物は、カップリングパートナーとして(2R,6S)-2,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イルトリフルオロメタンスルホネートを使用して、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-((2R,6S)-2,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、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=915.4(M+H)。1H NMR (メタノール-d4, 500 MHz) シフト8.22 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.86 (t, 1H, J=1.9 Hz), 7.79 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.27 (dd, 1H, J=2.7, 7.7 Hz), 7.15 (dd, 1H, J=7.7, 10.1 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.68 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.6-6.6 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.8-4.8 (m, 2H), 4.5-4.5 (m, 3H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.44 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 3H), 1.3-1.4 (m, 8H), 0.99 (br d, 1H, J=3.6 Hz)

20

30

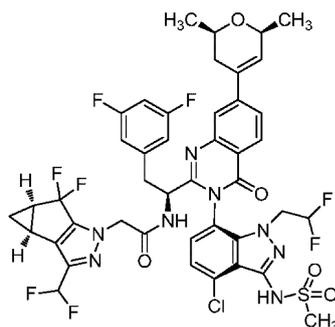
【0202】

[実施例20]

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-((2R,6S)-2,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0203】

【化86】



40

表題化合物は、カップリングパートナーとして(2R,6S)-2,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H

50

-ピラン-4-イルトリフルオロメタンスルホネートを使用して、一般的手順Kに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2R,6S)-2,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、LCMS方法Fを使用して分析した:保持時間=1.49分、観察されたイオン=965.4(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) 8.21 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.86 (dd, 1H, J=1.8, 3.9 Hz), 7.79 (td, 1H, J=1.5, 8.4 Hz), 7.34 (dd, 1H, J=2.4, 7.7 Hz), 7.21 (dd, 1H, J=7.9, 11.2 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.67 (br t, 1H, J=54.5 Hz), 6.5-6.6 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.9-6.1 (m, 1H), 4.71 (td, 1H, J=4.8, 9.2 Hz), 4.5-4.6 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 3H), 1.3-1.4 (m, 8H), 1.29 (br s, 1H), 0.99 (dd, 1H, J=2.4, 3.8, 5.7 Hz)

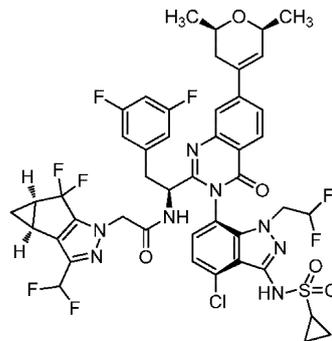
【0204】

[実施例21]

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-((2R,6S)-2,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0205】

【化87】



表題化合物は、カップリングパートナーとして(2R,6S)-2,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イルトリフルオロメタンスルホネートを使用して、一般的手順Kに従って調製した。実験により、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2R,6S)-2,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、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=989.6(M-H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz) 8.21 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.86 (dd, 1H, J=1.8, 3.6 Hz), 7.79 (td, 1H, J=1.5, 8.6 Hz), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H, J=7.7, 11.3 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.67 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.67 (br t, 1H, J=54.8 Hz), 6.5-6.6 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.8-6.1 (m, 1H), 4.7-4.7 (m, 1H), 4.5-4.7 (m, 2H), 4.5-4.5 (m, 1H), 4.34 (br dd, 1H, J=3.0, 12.8 Hz), 3.90 (tdd, 2H, J=3.1, 6.4, 9.8 Hz), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.03 (ddd, 1H, J=1.3, 9.3, 14.1 Hz), 2.9-2.9 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 3H), 1.3-1.4 (m, 7H), 1.0-1.1 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 3H)

【0206】

10

20

30

40

50

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

【0207】

【化88】

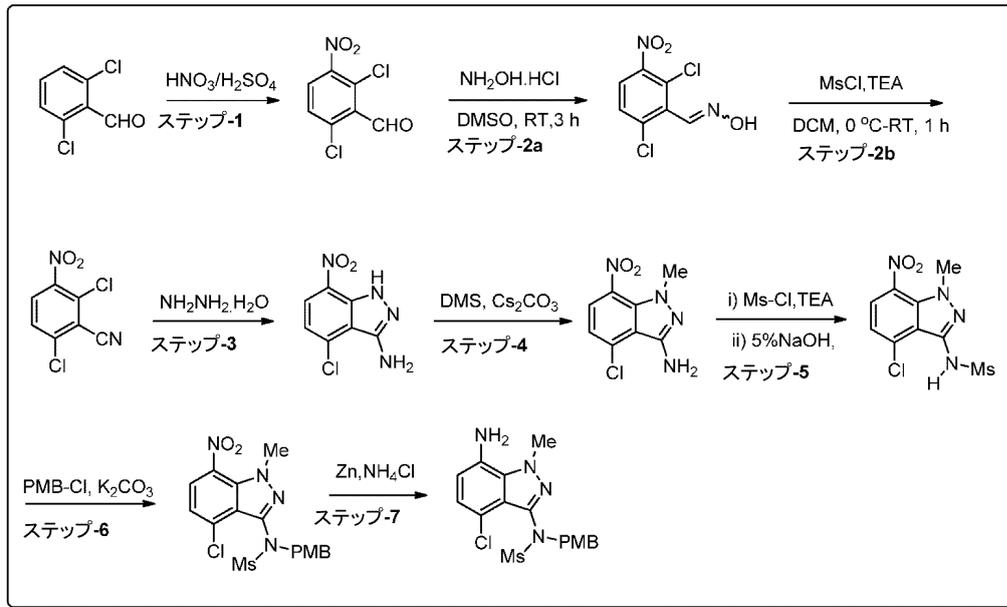


10

合成スキーム:

【0208】

【化89】



20

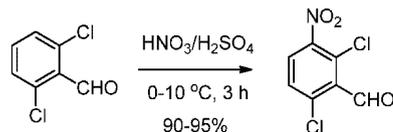
30

【0209】

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

【0210】

【化90】



40

【0211】

0~5 の丸底フラスコ内の硫酸(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)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H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.425L、0.34V)及び70% HNO<sub>3</sub>(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

50

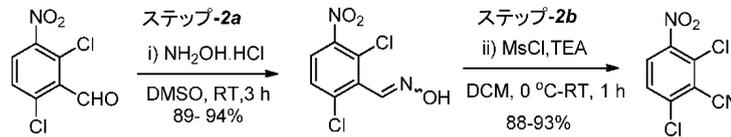
を室温に加温し、2時間攪拌した。固体を濾過により単離し、次いで水(2.5L、2.0V)で洗浄した。真空濾過を60~90分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。粗湿潤固体を最初に空気雰囲気下で乾燥させ、次いで熱風オープン内にて50~55℃で10~12時間(水分含有率が5.0%以下になるまで)乾燥させて、乾燥表題生成物、2,6-ジクロロ-3-ニトロベンズアルデヒド(1.44kg、収率92%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.44 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

【0212】

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

【0213】

【化91】



(ステップ2a) 丸底フラスコ内のDMSOの溶液(5.9L、5.0V)に、2,6-ジクロロ-3-ニトロベンズアルデヒド(1.17kg、5.31mol、1.0当量)を室温で添加した。室温で30分間攪拌した後、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.63kg、9.04mol、1.70当量)を添加し、反応塊を室温で3時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)の完了後、反応塊を、温度を30℃未満に維持するのに十分な速度で添加される氷冷水(18.0L、15.0V)の添加によりクエンチした(観察:水を添加すると固体が形成された)。反応塊を室温で60~90分間攪拌した。固体を濾過により単離し、水(2.5L、2.0V)で洗浄し、続いてアセトン及びヘキサンの混合物(6.0L、比1:1)で洗浄した。真空濾過を60~90分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤固体を最初に空気乾燥させ、次いで最後に熱風オープン内にて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。

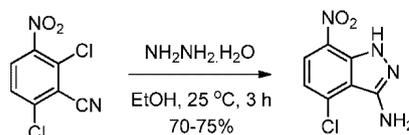
(ステップ2b) 0~5℃のDCM(9.04L、8.0V)中の粗オキシム(上記の調製物、1.13kg、4.80mol、1.0当量)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(「TEA」、1.02kg、10.09mol、2.1当量)を添加した。5分間攪拌した後、メタンスルホニルクロリド(0.60kg、5.29mol、1.1当量)を15℃でゆっくりと添加した(観察:添加中に発熱が認められる)。次いで、反応塊を室温で30~45分間攪拌した。反応(反応の進行をTLC;移動相:ヘキサン中20%酢酸エチルによりモニターした)の完了後、反応塊を水(6.78L、6.0V)で希釈し、有機層を分離し、水層をDCM(3.4L、3.0V)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、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

【0214】

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

【0215】

【化92】



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(75

10

20

30

40

50

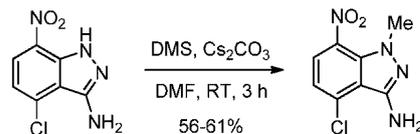
0.0g、3.45mol、1.0当量)の攪拌溶液に、反応塊を25 未満に維持しながらヒドラジン水和物(519.0g、10.36mol、3.0当量)をゆっくりと添加した(観察:添加はわずかに発熱性であり、添加すると固体形成が始まる)。反応混合物温度を室温にゆっくりと上昇させ、次いで混合物を3時間攪拌した(観察:この間に固体の量が増加する)。反応(TLCによりモニターした)の完了後、混合物を水(7.5L、10.0V)で希釈し、室温で1時間さらに攪拌した。固体を濾過により単離し、次いで水(2.25L、3.0V)で洗浄した。湿潤固体をアセトン(1.875L、2.5V)及びヘキサン(1.875L、2.5V)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。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.36 (bs, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 4.73 (bs, 2H).

【0216】

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

【0217】

【化93】



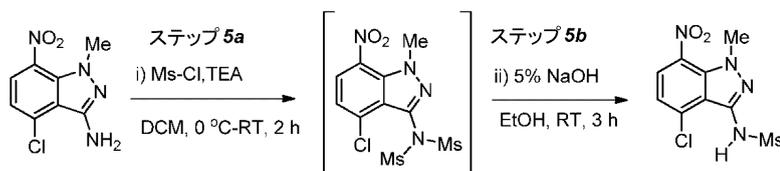
5~10 のDMF(5.0L、10.0V)中の4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン(500g、0.42mol、1.0当量)の攪拌溶液に、反応塊を10 未満に維持しながら炭酸セシウム(Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)(1.91kg、5.88mol、2.5当量)をゆっくりと添加した。5~10分間攪拌した後、反応塊を10 未満に維持しながら硫酸ジメチル(326.3g、2.59mol、1.1当量)を添加した(注記:より良好な位置選択性を得るために、ゆっくりとした添加が好ましい)。次いで、反応温度を室温にゆっくりと上昇させ、攪拌を同じ温度でさらに2時間続けた。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。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.97 (d, J = 8.32 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 4.63 (bs, 2H), 3.96 (s, 3H).

【0218】

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

【0219】

【化94】



(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)(20.6

10

20

30

40

50

0g、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、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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。

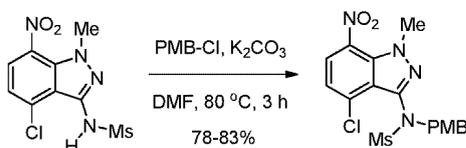
(ii) 室温のエタノール(10.5L、20.0V)中のN-(4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド(上記で調製)の攪拌溶液に、5%NaOH水溶液(4.38L、7.0V)をゆっくりと添加した[注記:滴下漏斗によるゆっくりとした添加が好ましい]。反応塊を同じ温度で3時間攪拌した。反応(TLCによりモニターした)[TLC分析のための試料調製:約1.0mlの試料を2.0N HCl水溶液で酸性化してpH:2~3に到達させ、これを酢酸エチルで抽出し、有機層をTLCにより分析した]の完了後、反応塊を0~5 に冷却し、反応温度を10 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。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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).

【0220】

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

【0221】

【化95】



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(1.27

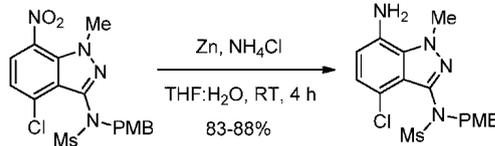
L、2.0V)で洗浄した。真空濾過を45~60分間維持することにより、残留水を固体から除去して、生成物であるN-(4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンサルホンアミド(705.0g、収率80%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.99 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.68 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 4.95-4.76 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

【0222】

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)メタンサルホンアミドの調製

【0223】

【化96】



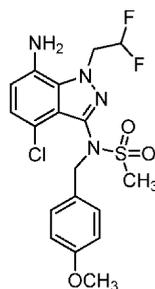
室温のTHF(3.50L、10.0V)及び水(7.0L、20.0V)の混合物中の亜鉛粉(540.0g、8.23 mol、10.0当量)の攪拌懸濁液に、塩化アンモニウム(NH<sub>4</sub>Cl)(449.0g、8.23 mol、10.0当量)を添加した。混合物に、THF(7.0L、20.0V)中のN-(4-クロロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンサルホンアミド(350g、0.823 mol、1.0当量)を添加した。反応混合物を室温で3~4時間攪拌した。反応(インプロセスTLC/HPLCによりモニターした)の完了後、混合物を酢酸エチル(3.5L、10.0V)及び水(1.12 L、2.5V)で希釈した。混合物を15分間攪拌した。反応塊をセラ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、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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ブン(50 )内にて2時間乾燥させて、表題生成物、N-(7-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メタンサルホンアミド(276.0g、収率85%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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).

【0224】

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代替調製:

【0225】

【化97】



合成スキーム:

【0226】

10

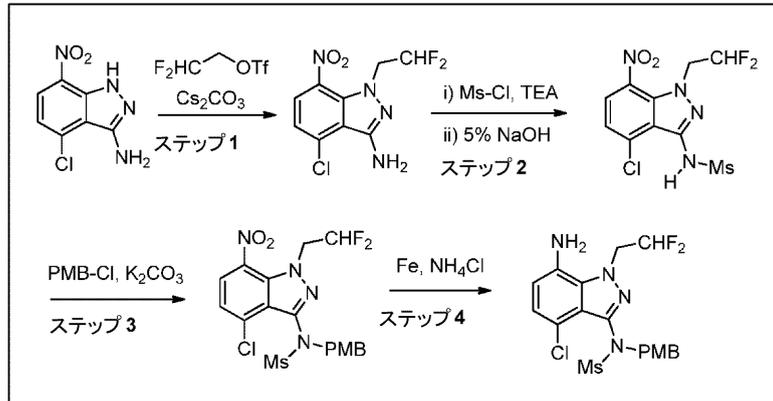
20

30

40

50

## 【化98】



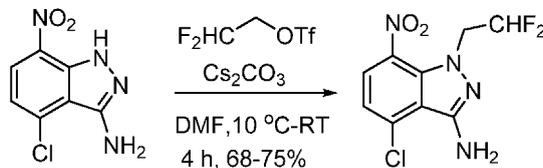
10

## 【0227】

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

## 【0228】

## 【化99】



20

10 ~ 15 の DMF (1.8 L、10.0 V) 中の 4-クロロ-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン (180 g、0.85 mol、1.0 当量) の攪拌溶液に、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 ( $Cs_2CO_3$ ) (551 g、1.70 mol、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 (133 mL、0.93 mol、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 (5.4 L、30.0 V) 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、3.0 V) で洗浄した。湿潤固体をヘキサン (0.9 L、5.0 V) で洗浄した。真空濾過を 60 ~ 90 分間維持することにより、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-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ニトロ-1H-インダゾール-3-アミン (160 g、収率 71%) をさらに精製することなく次のステップで使用した。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 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

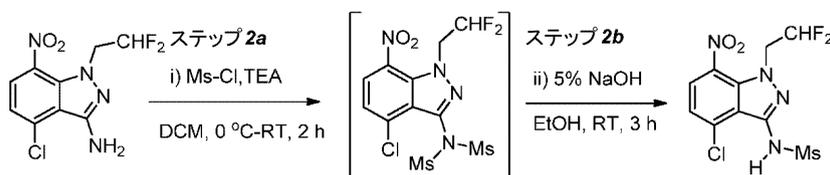
40

## 【0229】

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

## 【0230】

## 【化100】



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、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.04 (tt, J<sub>1</sub> = 3.7 Hz, J<sub>2</sub> = 7.9 Hz, 1H), 5.02 (td, J<sub>1</sub> = 3.9 Hz, J<sub>2</sub> = 14.3 Hz, 2H), 3.42 (s, 4H).

20

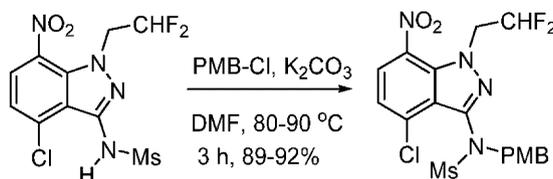
【0231】

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

【0232】

【化101】



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。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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, J<sub>1</sub> = 3.8 Hz, J<sub>2</sub> = 7.9 Hz, 1H), 5.12 - 4.78 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).

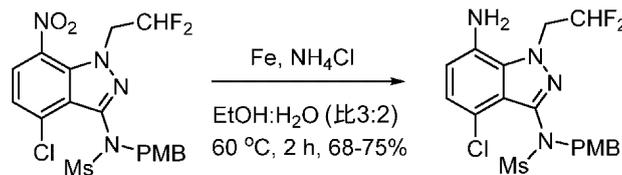
10

【0233】

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

【0234】

【化102】



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(650 mL、5.0V)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1.3L、10V)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.01 (tt, J<sub>1</sub> = 3.8 Hz, J<sub>2</sub> = 7.7 Hz, 1H), 4.98-4.69 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).

30

40

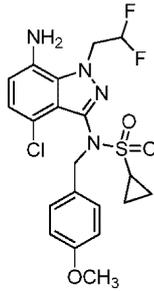
【0235】

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

【0236】

50

【化103】



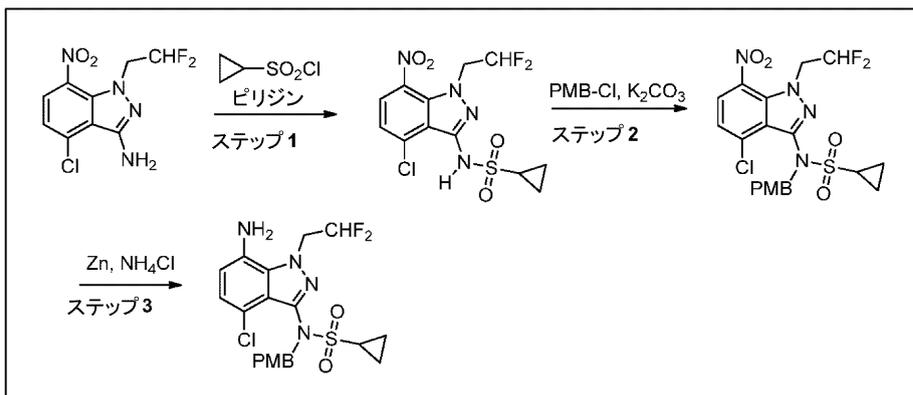
10

【0237】

合成スキーム:

【0238】

【化104】



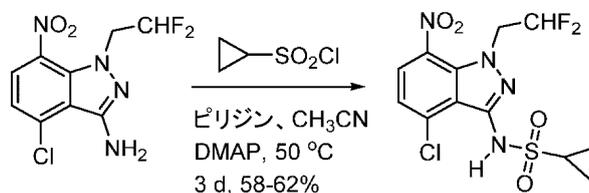
20

【0239】

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

【0240】

【化105】



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(1.14mL、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Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.04 (tt, J<sub>1</sub> = 3.8 Hz, J<sub>2</sub> = 7.7 Hz, 1H), 5.05 (td,

40

50

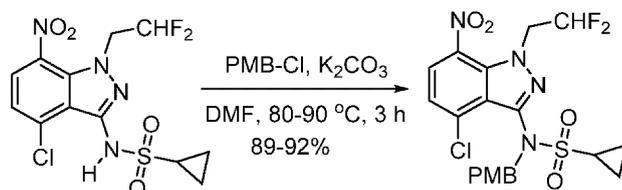
$J_1 = 3.8$  Hz,  $J_2 = 14.4$  Hz, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 1.65 - 1.42 (m, 2H), 1.19 - 1.13 (m, 2H).

【0241】

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

【0242】

【化106】



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(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(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。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.05 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 6.73 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.98 (tt,  $J_1 = 3.7$  Hz,  $J_2 = 7.8$  Hz, 1H), 5.09-4.88 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 1.15-1.06 (m, 2H), 0.89 - 0.86 (m, 2H).

20

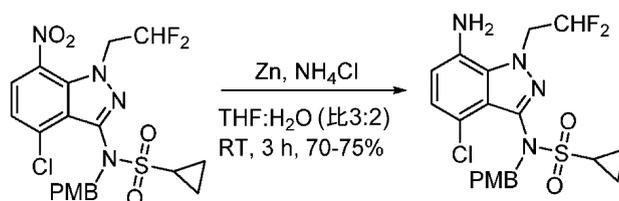
30

【0243】

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

【0244】

【化107】



40

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)の撹拌懸濁液に、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(1.2L、10.0V)及び水(360mL、3.0V)で希釈した。混合物を15分間撹拌した。混合物をセライトに通し

50

て濾過し、セライトパッドを酢酸エチル(600mL、5.0V)で抽出した。二相濾液を分配し、有機相を保存した一方、水層を酢酸エチル(600mL、5.0V)で抽出した。合わせた有機層を10%ブライン溶液(1.2L、10V)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物にMTBE(600mL、5.0V)を添加し、懸濁液を室温で30~45分間攪拌した。固体を濾過により単離し、次いで真空濾過を30~45分間維持することにより、バルク残留水を固体から除去した。湿潤生成物を熱風オーブン(50 )内にて2時間乾燥させて、生成物、N-(7-アミノ-4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)シクロプロパンスルホンアミド(81.0g、収率73%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.03 (tt, J<sub>1</sub> = 3.7 Hz, J<sub>2</sub> = 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).

10

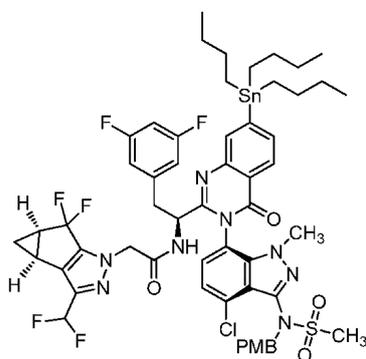
【0245】

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

【0246】

【化108】

20



30

トルエン(12mL)中のN-((S)-1-(7-ブロモ-3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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、1.095mmol)、1,1,1,2,2,2-ヘキサブチルジスタナン(0.763g、1.314mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.077g、0.110mmol)の溶液を100 で16時間加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、セライトのパッドに通して濾過した。濾液に水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中5~50%EtOAc)に供して、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(トリブチルスタンニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(750mg、0.618mmol、収率56.4%)を得た。LCMS (M+H)<sup>+</sup> = 1215.25

40

【0247】

[実施例22]

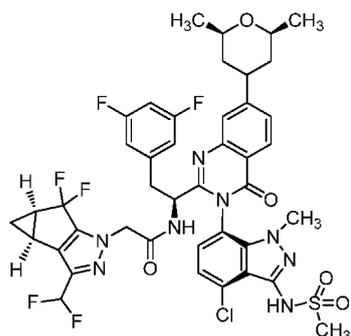
N-((1S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2R,6S)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒド

50

ロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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

【0248】

【化109】



10

メタノール(0.6mL)及び酢酸(0.6mL)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-((2R,6S)-2,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(実施例 19、25mg、0.027mmol)の脱気した溶液(簡単に真空排気し、続いてArで再充填し、3回繰り返した)に、10%パラジウム炭素(14.5mg、0.014mmol)を添加した。反応容器を排気し、次いでバルーンによりH<sub>2</sub>(g)を導入した。混合物をバルーン圧H<sub>2</sub>(g)雰囲気下、室温で5時間攪拌した。雰囲気をAr(g)に置き換え、次いで混合物にセライトを添加した。得られたスラリーをセライトのパッドに通して濾過した。パッドをDCMで抽出した。合わせた濾液を真空中で濃縮し、残留物をHPLCにより精製した。実験により、表題化合物、N-((1S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-((2R,6S)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。試料を、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=917.4(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 500 MHz)

20

30

8.21 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.72 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.57 (dd, 1H, J=1.6, 8.5 Hz), 7.26 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.13 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.67 (br t, 1H, J=54.7 Hz), 6.59 (br dd, 2H, J=2.1, 8.0 Hz), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J=2.7 Hz), 3.73 (ddd, 2H, J=1.8, 6.1, 10.9 Hz), 3.5-3.6 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.0-3.1 (m, 2H), 2.4-2.4 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.45 (br d, 2H, J=10.7 Hz), 1.34 (s, 1H), 1.27 (d, 5H, J=6.3 Hz), 1.21 (br dd, 1H, J=4.3, 6.1 Hz), 0.99 (br dd, 1H, J=1.9, 3.4 Hz)

【0249】

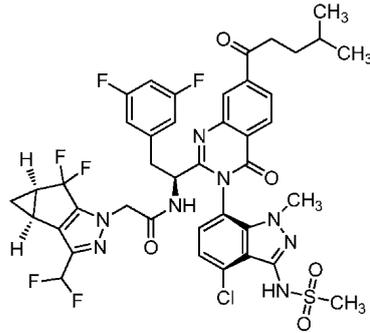
40

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-(4-メチルペンタノイル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0250】

50

【化 1 1 0】



10

トルエン(1.5mL)中の4-メチルペンタノイルクロリド(16.63mg、0.124mmol)の溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(8.67mg、0.012mmol)を添加し、混合物を室温で10分間攪拌した。混合物に、トルエン(1mL)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)-4-オキソ-7-(トリブチルスタンニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(150mg、0.124mmol)の溶液を添加した。混合物を100℃で2時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで真空中で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中5~40%EtOAc)に供して、表題化合物、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-(4-メチルペンタノイル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(25mg、0.024mmol、収率19.78%)を得た。LCMS (M+H) = 1023.25

20

【 0 2 5 1】

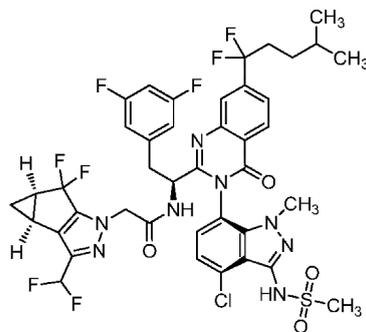
[実施例23]

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-(1,1-ジフルオロ-4-メチルペンチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

30

【 0 2 5 2】

【化 1 1 1】



40

封管内の1,2-ジクロロエタン(DCE)(0.75mL)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-(4-メチルペンタノイル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(25mg、

50

0.024mmol)の溶液に、DAST(0.097mL、0.733mmol)を添加した。管を密封し、得られた混合物を80 で16時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に注ぎ入れ、混合物をDCMで抽出した。有機相を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をDCM(0.5mL)及びTFA(1mL)に溶解し、溶液にトリフル酸(0.05 mL)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物をDMF(2 mL)に溶解し、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-(1,1-ジフルオロ-4-メチルペンチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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 10  
方法Bを使用して分析した:保持時間=3.45分、観察されたイオン=925.1(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 8.34 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=1.19 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J=8.49, 1.64 Hz, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 1 H), 7.21 - 7.24 (m, 1 H), 6.51 - 6.80 (m, 4 H), 4.82 (dd, J=9.69, 4.92 Hz, 1 H), 4.46 - 4.57 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.42 - 3.48 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.08 (dd, J=14.01, 9.54 Hz, 1 H), 2.37 - 2.46 (m, 2 H), 2.25 - 2.31 (m, 2 H), 1.96 - 2.09 (m, 3 H), 1.86 - 1.92 (m, 1 H), 1.32 - 1.37 (m, 1 H), 0.96 - 1.01 (m, 1 H)

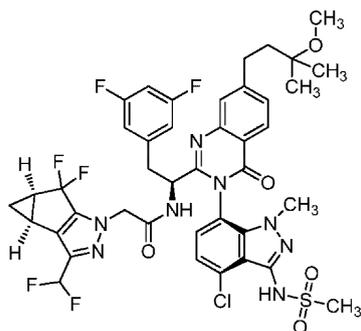
【 0 2 5 3 】

[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-(3-メトキシ-3-メチルブチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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

【 0 2 5 4 】

【 化 1 1 2 】



N-((S)-1-(7-ブromo-(3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(50mg、0.057mmol)、3-メトキシ-3-メチルブタ-1-イン(6.66mg、0.068mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(1mL)及びトリエチルアミン(0.024mL、0.170mmol)を導入したバイアルに、ヨウ化銅(I)(1.077mg、5.66 μmol)、続いてビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(3.97mg、5.66 μmol)を添加した。混合物を脱気し(簡単な高真空、次いでArで再充填した)、次いで60 で3時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をHPLC精製に供して、精製された中間体、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メトキシ-3-メチルブタ-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドを得た。この物質 40  
50

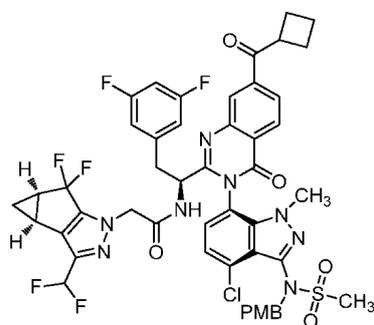
をメタノール(1.0mL)に溶解し、溶液に10%パラジウム炭素(12.04mg、0.011mmol)を添加した。混合物をバルーン圧水素雰囲気下で3時間攪拌した。混合物をArでパージし、次いでセライトのパッドに通して濾過した。濾液をHPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メトキシ-3-メチルブチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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Bを使用して分析した:保持時間=3.31分、観察されたイオン=905.15(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 8.08 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=1.19 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J=8.20, 1.64 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 6.43 - 6.71 (m, 4 H), 4.37 - 4.49 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.30 - 3.36 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 2.96 (dd, J=13.71, 8.94 Hz, 1 H), 2.73 - 2.82 (m, 2 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 1.77 - 1.87 (m, 2 H), 1.22 - 1.30 (m, 1 H), 1.19 (s, 6 H), 0.86 - 0.94 (m, 1 H)。

【0255】

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-(シクロブタンカルボニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0256】

【化113】



トルエン(1mL)中のシクロブタンカルボニルクロリド(9.76mg、0.082mmol)の溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(5.78mg、8.23 μmol)を添加し、混合物を室温で10分間攪拌した。混合物に、トルエン(1mL)中のN-((S)-1-(3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(トリブチルスタンニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(100mg、0.082mmol)の溶液を添加した。混合物を100 で2時間攪拌した。次いで混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中5~40%EtOAc)に供して、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(シクロブタンカルボニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(25mg、0.025mmol、収率30.1%)を得た。LCMS(M+H)=1007.15。

【0257】

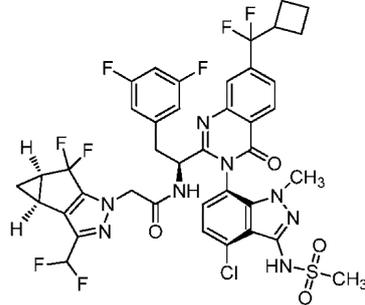
[実施例25]

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

ル)-7-(シクロブチルジフルオロメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミドの調製

【0258】

【化114】



10

封管内の1,2-ジクロロエタン(DCE)(0.75mL)中のN-((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-(シクロブタンカルボニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(25mg、0.025mmol)の溶液に、DAST(0.098mL、0.744mmol)を添加し、得られた混合物を80で16時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に注ぎ入れ、混合物をDCMで抽出した。有機相を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をDCM(0.5mL)及びTFA(1mL)に溶解し、溶液にトリフル酸(0.05mL)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物をDMF(2mL)に溶解し、次いでHPLC精製に供して、表題化合物、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-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-(シクロブチルジフルオロメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]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=1.57分、観察されたイオン=909.2(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 8.34 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=1.19 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J=8.49, 1.64 Hz, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 1 H), 7.21 - 7.24 (m, 1 H), 6.51 - 6.80 (m, 4 H), 4.82 (dd, J=9.69, 4.92 Hz, 1 H), 4.46 - 4.57 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.42 - 3.48 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.08 (dd, J=14.01, 9.54 Hz, 1 H), 2.37 - 2.46 (m, 2 H), 2.25 - 2.31 (m, 2 H), 1.96 - 2.09 (m, 3 H), 1.86 - 1.92 (m, 1 H), 1.32 - 1.37 (m, 1 H), 0.96 - 1.01 (m, 1 H)

20

30

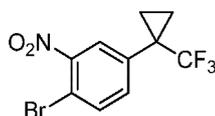
【0259】

1-ブromo-2-ニトロ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼンの調製

40

【0260】

【化115】



硝酸(0.506ml、11.32mmol)水溶液に、硫酸(0.905ml、16.98mmol)を0 でゆっくりと添加して、ニトロ化混合物を製造した。このニトロ化混合物を1-ブromo-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼン(2g、7.55mmol)に0 で慎重に添加した。ニトロ化混合物を添加しながら、反応温度を10 未満に維持した。添加後、反応混合物を27

50

にゆっくりと加温し、次いでN<sub>2</sub>雰囲気下で4時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、5%EtOAc/Pet、R<sub>f</sub>=0.3、UV活性)によりモニターした。反応混合物を氷冷水(50mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。合わせた有機物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(30mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を黄色液体として得た。粗化合物をpet中0~6%EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(40g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、減圧下で濃縮して、生成物を1-ブromo-2-ニトロ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼン(1.5g、収率:50.9%)を黄色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 1.43 - 1.37 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 2H).

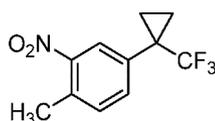
10

【0261】

1-メチル-2-ニトロ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼンの調製

【0262】

【化116】



1,4-ジオキサン(50mL)及び水(10mL)中の1-ブromo-2-ニトロ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼン(1.5g、3.84mmol)の溶液に、26 で三塩基性リン酸カリウム(2.445g、11.52mmol)を添加した。N<sub>2</sub>でスパージすることにより、反応混合物を10分間脱気した。混合物に、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリポリラン(10.83mL、38.4mmol)、RuPhos Pd G3(0.161g、0.192mmol)を添加した。混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、80 で16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、5%EtOAc/Pet、R<sub>f</sub>=0.4、UV活性)によりモニターした。反応の完了後、反応混合物をセライトに通して濾過し、次いでセライトパッドを酢酸エチル(50mL)で抽出した。合わせた濾液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮して、粗化合物を褐色液体として得た。粗化合物をpet中4~6%EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(12g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、減圧下で濃縮して、1-メチル-2-ニトロ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼン(1.2g)を褐色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.10 - 1.05 (m, 2H), 0.92 - 0.89 (m, 2H).

20

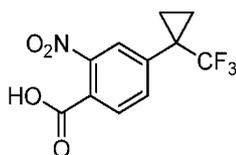
30

【0263】

2-ニトロ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)安息香酸の調製

【0264】

【化117】



40

水(50mL)及びピリジン(50mL)中の1-メチル-2-ニトロ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼン(1.2g、4.89mmol)の溶液に、過マンガン酸カリウム(15.47g、98mmol)を窒素雰囲気下、100 で少量ずつ添加した。反応混合物を、110 で16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、EtOAc、R<sub>f</sub>=0.1、UV活性)によりモニターした。反応の完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過した。セライトパッドを酢酸エチル(50mL)で抽出した。合わせた濾液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物を水(20mL)に溶解し、次いで溶液のpHを1N NaOH水溶液(約25mL)の添加により約pH10に調整した。溶液を酢酸エチル(2×30mL)で洗浄した。水層のpHを4N HCl

50

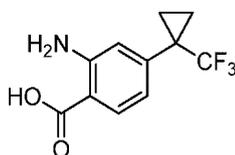
水溶液の添加によりpH2に調整した。水性混合物を酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮して、2-ニトロ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)安息香酸(600mg、収率:44.6%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 14.05- 12.05 (br s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 1.45 - 1.40 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H).

【0265】

2-アミノ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)安息香酸の調製

【0266】

【化118】



10

N<sub>2</sub>雰囲気下、26 の250mLのParrシェーカーガラス容器内の酢酸エチル(10mL)及びテトラヒドロフラン(THF)(5mL)中の2-ニトロ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)安息香酸(600mg、2.180mmol)の溶液に、Pd/C(250mg、2.349mmol)を添加した。反応混合物をH<sub>2</sub>ガス圧(約40psi)下、60 で4時間撹拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、10%MeOH/DCM、Rf=0.2、UV活性)によりモニターした。反応の完了後、雰囲気窒素と交換し、次いで反応混合物をセライトのパッドに通して濾過した。セライトパッドを酢酸エチル(50mL)で抽出した。合わせた濾液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮して、2-アミノ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)安息香酸(430mg、収率:69.5%)を褐色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 7.70 - 7.65 (m, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.60 - 6.54 (m, 1H), 1.33 - 1.28 (m, 2H), 1.11 - 1.04 (m, 2H). LCMS: RT = 1.83分, (M+H) = 246.24, LCMS純度 = 86.38%.

20

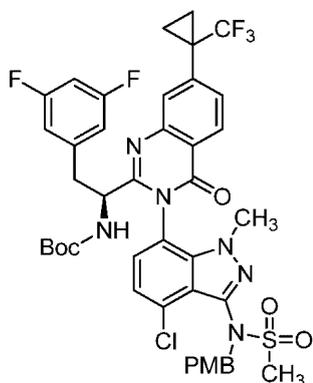
【0267】

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

30

【0268】

【化119】



40

26 のピリジン(10mL)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(430mg、1.427mmol)、2-アミノ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)安息香酸(430mg、1.515mmol)の撹拌溶液に、亜リン酸ジフェニル(0.715mL、3.70mmol)、続いてN-(7-アミノ-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド(476mg、1.142mmol)を添加した。反応混合物を脱気した(N<sub>2</sub>バブリング)。反応混合物を90 に加熱し、16時間撹拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、50%EtOAc/Pet、Rf=0.4)によりモニターした。完了時、反応混合

50

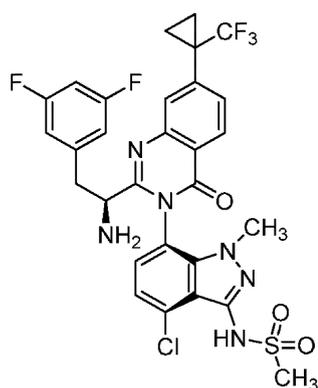
物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を水(30mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。合わせた有機物を、5%クエン酸水溶液(2×30mL)、続いてブライン(80mL)で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色ガム状液体として得た。粗生成物をpet中35~38%EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(12gカラム)により精製した。所望の生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮して、tert-ブチル(S)-(1-(3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(500mg、収率=23%)を黄色固体として得た。

【0269】

(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-4-オキソ-7-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)キナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【0270】

【化120】



N<sub>2</sub>雰囲気下、0 のDCM(10mL)中のtert-ブチル(S)-(1-(3-(4-クロロ-3-(N-(4-メトキシベンジル)メチルスルホンアミド)-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(500mg、0.330mmol)の攪拌溶液に、TFA(1.041mL、13.51mmol)を添加し、溶液を10分間攪拌した。0 の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(1.024mL、11.54mmol)を添加し、反応混合物を4時間攪拌しながら27 に加温した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、10%MeOH/DCM、R<sub>f</sub>=0.4)によりモニターした。完了時、溶媒を穏やかな窒素ガス流下で除去した。残留物をEtOAc(50mL)に溶解し、溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×30mL)、続いてブライン(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色液体として得た。上記手順を繰り返して、粗生成物の第2の部分を得た。粗生成物の両方の部分を合わせ、次いでpet中35~38%EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(24gカラム)に供した。所望の生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。ジアステレオマー(アトロプ異性体)を分離するために、次いで得られた残留物を溶媒A中40~45%溶媒B;溶媒A=水+ACN+TFA=950mL+50mL+1mL;溶媒B=水+ACN+TFA=50mL+950mL+1mLで溶出するC18逆相クロマトグラフィー(15.5g RediSep Goldカラム)により精製した。所望の生成物塊(主アトロプ異性体)を含む主ピークの画分をプールし、減圧下で濃縮して、所望の生成物をオフホワイトの固体として得た。この物質をメタノール(18mL)に溶解し、次いで、以下の方法を使用する分取SFCに供して、立体異性体(エナンチオマー)を分離した:カラム=(R,R)WHELK-01 30×250mm、5μ粒子;溶離液=CO<sub>2</sub>:メタノール 60:40;流速=90g/分;背圧=100.0bar;検出=214nm;スタック時間=11.5分;装填/注入=6mg。2つのピークを別々に収集し、主ピーク(第2溶出)の画分をプールし、減圧下で濃縮して、(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-4-オキソ-7-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)キナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンスルホ

ンアミド(40mg、収率:42.6%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 3H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 3H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.37 - 1.29 (m, 2H). LCMS方法:カラム=AQUITY UPLC BEH C18、50mm×2.1mm、1.7 μm 粒子;移動相A=水中0.1%ギ酸;移動相B=CAN中0.1%ギ酸;勾配方法:時間(分)/%B=0/3、0.4/3、2.5/98、3.4/98、3.5/3、4.0/3;カラム温度=35 ;流速:0.6 mL/分。LCMS結果:保持時間=1.77分、観察されたイオン=665.03(M+H)、LCMS純度=99.62%、キラルHPLC純度=98.58%。

【0271】

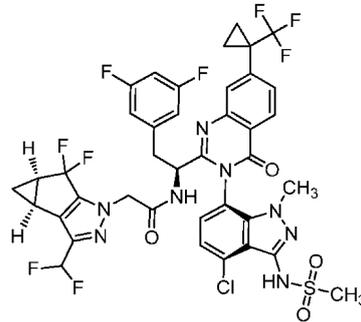
10

[実施例27]

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

【0272】

【化121】



20

27 のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(5mL)中の(S)-N-((6P)-7-(2-(1-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-4-オキソ-7-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)キナゾリン-3(4H)-イル)-4-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メタンサルホンアミド(40mg、0.060mmol)、2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸(16.04 mg、0.060mmol)及びHOBt(3.66mg、0.024mmol)の溶液に、N-メチルモルホリン(0.013mL、0.119mmol)及びN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(20.61mg、0.108mmol)を添加した。反応混合物を27 で16時間攪拌した。反応の進行をTLC(SiO<sub>2</sub>、50%EtOAc/Pet、R<sub>f</sub>=0.3)によりモニターした。完了後、反応混合物を氷冷水で(50mL)で希釈し、次いで30分間攪拌した。沈殿した固体を濾過により収集し、次いで真空下で乾燥させて、粗化合物をオフホワイトの固体として得た。この物質を以下の方法を使用するHPLCによりさらに精製した:溶媒A=0.01M炭酸水素アンモニウム水溶液;溶媒B=MeOH;カラム=XSelect18、25×150mm、10 μm 粒子;流速=25mL/分;勾配方法:(分/%B)=0/50、2/50、10/80。純粋な所望の生成物を含有する画分をプールし、凍結し、次いで凍結乾燥させて、N-((S)-1-((3P)-3-(4-クロロ-1-メチル-3-(メチルスルホンアミド)-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-((3bS,4aR)-3-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)アセトアミド(30mg、収率:54.8%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) = 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.99 - 7.98 (m, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 6.78 - 6.60 (m, 4H), 4.81 - 4.79 (m, 1H), 4.53 - 4.51 (m, 2H), 3.58

30

40

50

- 3.56 (m, 3H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 3.23 - 3.21 (m, 3H), 3.11 - 3.08 (m, 1H), 2.44 - 2.40 (m, 2H), 1.54 - 1.52 (m, 2H), 1.37 - 1.34 (m, 1H), 1.30 - 1.28 (m, 2H), 1.00 - 0.98 (m, 1H).LCMS方法:カラム=;Acquity BEH C18 50×2.1mm、1.7 μm粒子;移動相A=水中0.1%ギ酸;移動相B=CAN中0.1%ギ酸;勾配方法:時間(分)/%B=0/3、0.4/3、3.2/98、3.8/98、4.2/3、4.5/3;カラム温度=35、流速=0.6mL/分。LCMS結果;保持時間=2.84分、観察されたイオン913.37(M+H)、LCMS純度=99.66%、キラルHPLC純度=99.59%。

【0273】

IUPAC化学名:

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

【0274】

10

20

30

40

50

【表 1】

実施例	IUPAC 名
実施例 1	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[3-(モルホリン-4-イル)-3-オキソプロピル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]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-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3,3-ジメチルブチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 3	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-(2-フェニルエチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 4	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-オクチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]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)-7-ベンジル-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 6	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]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-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メチルブタ-2-エン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド
実施例 8	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]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-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]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-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メチルピペラジン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド

10

20

30

40

50

実施例 11	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(オキサン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド	
実施例 12	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(シクロプロピルメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド	
実施例 13	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド	10
実施例 14	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド	
実施例 15	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド	20
実施例 16	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド	
実施例 17	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル)-7-(オキサン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド	
実施例 18	N-[(1S)-1-[(3P)-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-(オキサン-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド	30
実施例 19	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド	
実施例 20	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メタンスルホンアミド-1H-インダゾール-7-イル)-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド	40

実施例 21	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-シクロプロパンスルホンアミド-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-インダゾール-7-イル)]-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド	
実施例 22	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルオキサソ-4-イル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド	10
実施例 23	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(1,1-ジフルオロ-4-メチルペンチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド	
実施例 24	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(3-メトキシ-3-メチルブチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド	20
実施例 25	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-7-(シクロブチルジフルオロメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド	
実施例 27	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-クロロ-3-メタンスルホンアミド-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-4-オキソ-7-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-2-[(2S,4R)-9-(ジフルオロメチル)-5,5-ジフルオロ-7,8-ジアザトリシクロ[4.3.0.0 <sup>2,4</sup> ]ノナ-1(6),8-ジエン-7-イル]アセトアミド	30

## 【 0 2 7 5 】

## 生物学的方法:

HIV細胞培養アッセイ- MT-2細胞、293T細胞及びNL<sub>4-3</sub>ウイルスのプロウイルスDNAクローンを、アメリカ国立衛生研究所、AIDS研究及び標準試薬プログラム(NIH AIDS Research and Reference Reagent Program)から入手した。MT-2細胞を、10%の熱不活性化ウシ胎児血清(FBS)、100mg/mlのペニシリンG及び最大100単位/mLのストレプトマイシンを補充したRPMI1640培地中で増殖させた。293T細胞を、10%の熱不活性化FBS、100mg/mLのペニシリンG及び100mg/mLのストレプトマイシンを補充したDMEM培地中で増殖させた。nef遺伝子の一部分をウミシイタケルシフェラーゼ(Renilla luciferase)遺伝子に置き換えた組換えNL<sub>4-3</sub>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NL<sub>4-3</sub>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

10

20

30

40

50

たMT-2細胞におけるルシフェラーゼ活性を測定することにより、組換えウイルスに対する化合物の抗ウイルス活性を定量化した。

【0276】

50%有効濃度(ED<sub>50</sub>)を、 $(Fa)=1/[1+(ED_{50}/\text{薬物濃度})^m]$ であるメジアン効果式(median effect equation)の指数形式を使用することにより算出した(Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. New York: Stockton Press.1990)。50%阻害濃度(EC<sub>50</sub>)を、パーセント阻害 $=1/[1+(ED_{50}/\text{薬物濃度})^m]$ (ここでmが濃度反応曲線の傾斜を示すパラメータである)である、メジアン効果式(median effect equation)の指数形式を使用することにより算出した。

10

【0277】

化合物細胞毒性及び対応するCC<sub>50</sub>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。

【0278】

20

30

40

50

【表 2】

実施例	EC <sub>50</sub> nM	CC <sub>50</sub> μM
実施例 1	0.096	>1
実施例 3	0.771	>1
実施例 4	3.90	>1
実施例 5	0.221	>1
実施例 6	1.32	>1
実施例 7	0.386	>1
実施例 8	0.392	>1
実施例 9	0.064	>1
実施例 10	0.933	>1
実施例 11	0.046	>1
実施例 12	0.142	>1
実施例 13	0.098	>1
実施例 14	0.23	> 0.5
実施例 15	0.094	> 0.5
実施例 16	0.30	> 0.5
実施例 17	0.060	> 0.5
実施例 18	0.084	> 0.5
実施例 19	0.080	> 0.5
実施例 20	0.13	> 0.5
実施例 21	0.14	> 0.5
実施例 22	0.082	> 0.5
実施例 23	4.4	
実施例 24	0.039	> 0.5
実施例 25	0.75	> 0.5
実施例 27	0.13	> 0.5

10

20

30

## 【0279】

本開示は、前述の例示的な実施例に限定されず、実施例は、例示として全ての点において考慮されるべきであり、限定として考慮されるべきではなく、参照は前述の実施例ではなく、添付の特許請求の範囲でなされ、したがって特許請求の範囲の等価物の意味及び範囲内に含まれる全ての変更が包含されることが意図される。

40

(付記)

(付記1)

式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩:

50

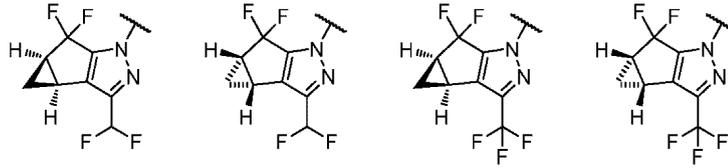


R<sup>2</sup>は1～3個のフッ素で場合により置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、又は1～3個のフッ素で場合により置換されているC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルであり、

R<sup>3</sup>は水素、Cl、F、CH<sub>3</sub>又はOCH<sub>3</sub>であり、

Wは

【化125】



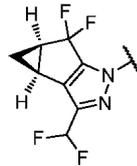
10

から選択される]。

(付記2)

Wが

【化126】



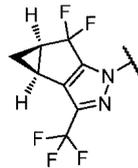
20

である、付記1に記載の化合物又は塩。

(付記3)

Wが

【化127】



30

である、付記1に記載の化合物又は塩。

(付記4)

R<sup>1</sup>が-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>又は-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>であり、R<sup>2</sup>が-CH<sub>3</sub>又はシクロプロピルであり、R<sup>3</sup>がH、Cl又はCH<sub>3</sub>である、付記1から3のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

(付記5)

R<sup>1</sup>が-CH<sub>3</sub>であり、R<sup>2</sup>が-CH<sub>3</sub>であり、R<sup>3</sup>がClである、付記1から3のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

(付記6)

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>が独立に、H又はFである、付記1から5のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

40

(付記7)

X<sup>1</sup>がFであり、X<sup>2</sup>がHであり、X<sup>3</sup>がFである、付記1から5のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

(付記8)

G<sup>1</sup>が1～3個のフッ素で場合により置換されているC<sub>6</sub>～C<sub>8</sub>アルキルである、付記1から7のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

(付記9)

G<sup>1</sup>が-(C<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>アルキレニル)-で置換されており、G<sup>2</sup>で1回場合により置換されており、1～3個のフッ素で場合により置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである、付記1から7のい

50

れか一項に記載の化合物又は塩。

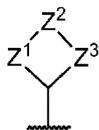
[付記 9]

G<sup>1</sup>がG<sup>2</sup>で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキルである、付記1から7のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

(付記 1 0)

G<sup>1</sup>が

【化 1 2 8】



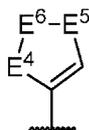
10

である、付記1から7のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

(付記 1 1)

G<sup>1</sup>が

【化 1 2 9】



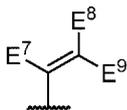
20

である、付記1から7のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

(付記 1 2)

G<sup>1</sup>が

【化 1 3 0】



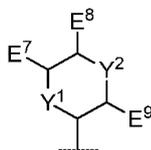
30

である、付記1から7のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

(付記 1 3)

G<sup>1</sup>が

【化 1 3 1】



40

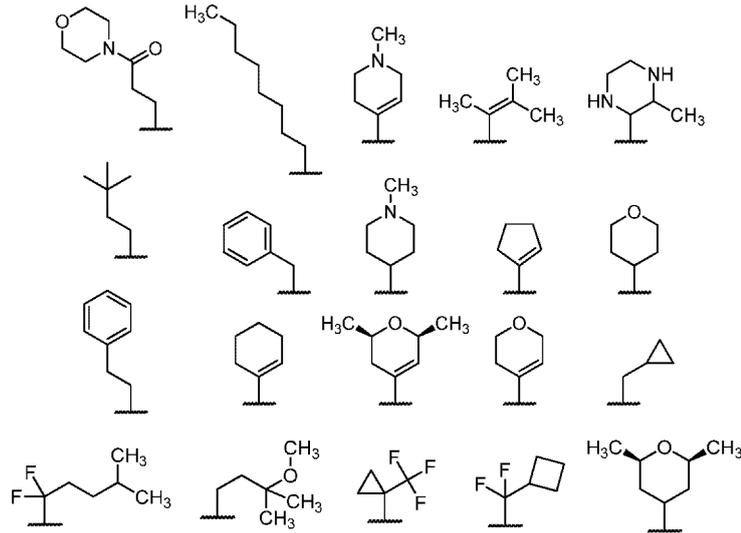
である、付記1から7のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

(付記 1 4)

G<sup>1</sup>が

50

## 【化 1 3 2】



10

のうちの1つである、付記1から7のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

(付記 1 5)

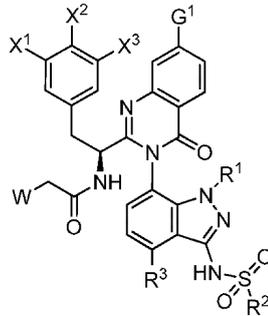
G<sup>1</sup>がフッ素原子を含有する、付記1から14のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

20

(付記 1 6)

立体化学構造が、

## 【化 1 3 3】



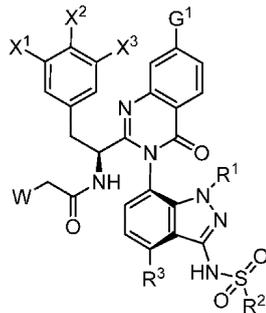
30

に示す通りである、付記1から15のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

(付記 1 7)

立体化学構造が、

## 【化 1 3 4】



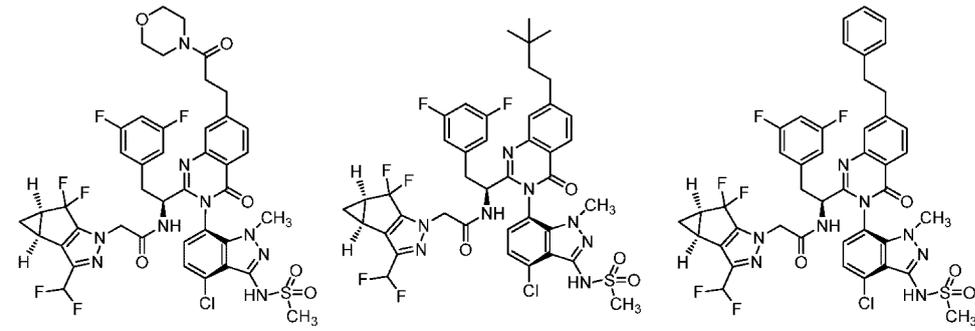
40

に示す通りである、付記1から15のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

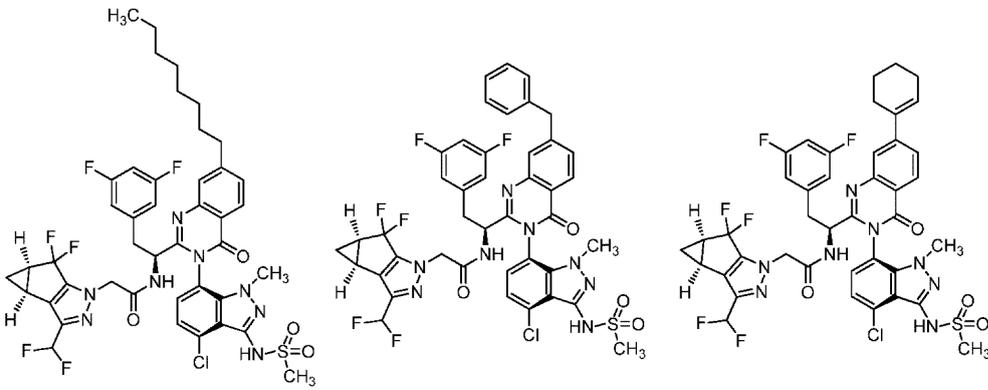
(付記 1 8)

50

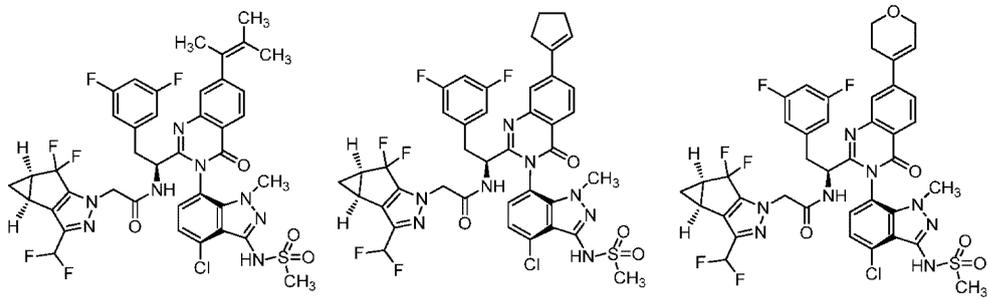
【化 1 3 5】



10



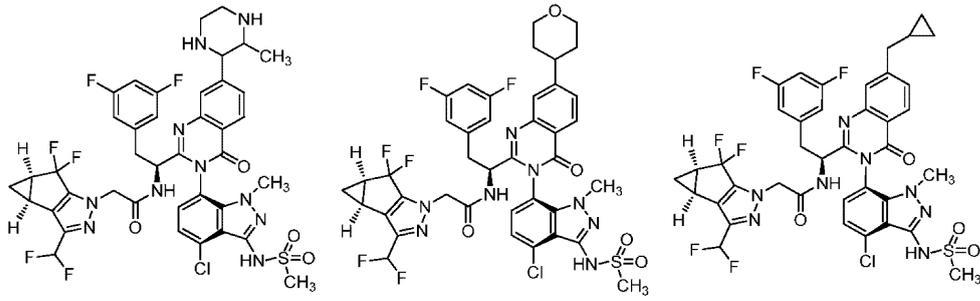
20



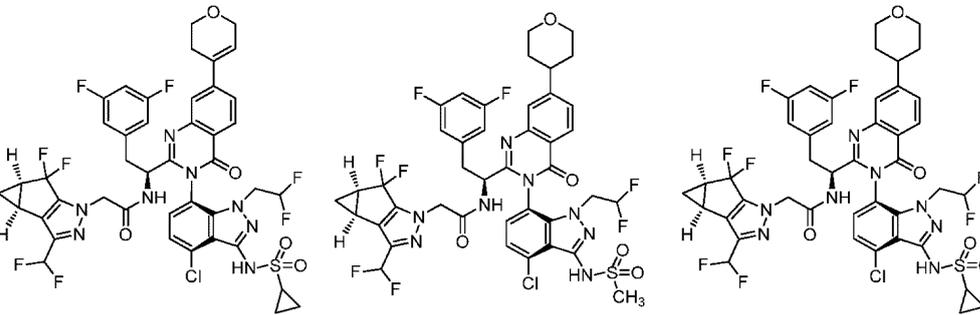
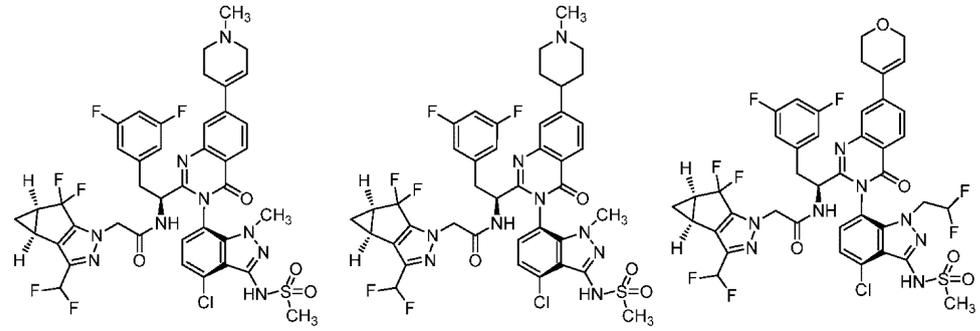
30

40

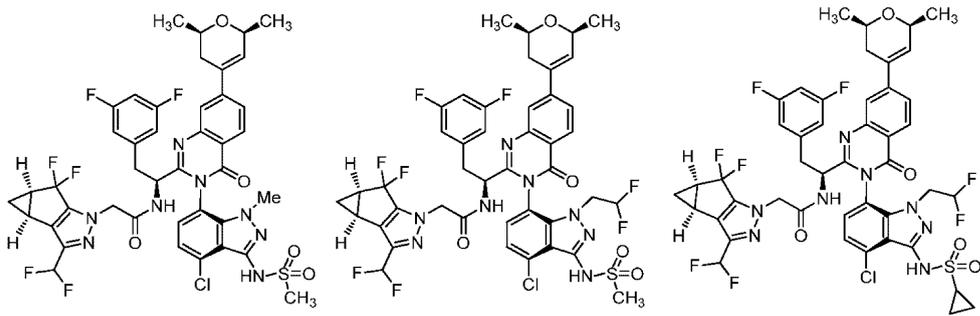
50



10



20



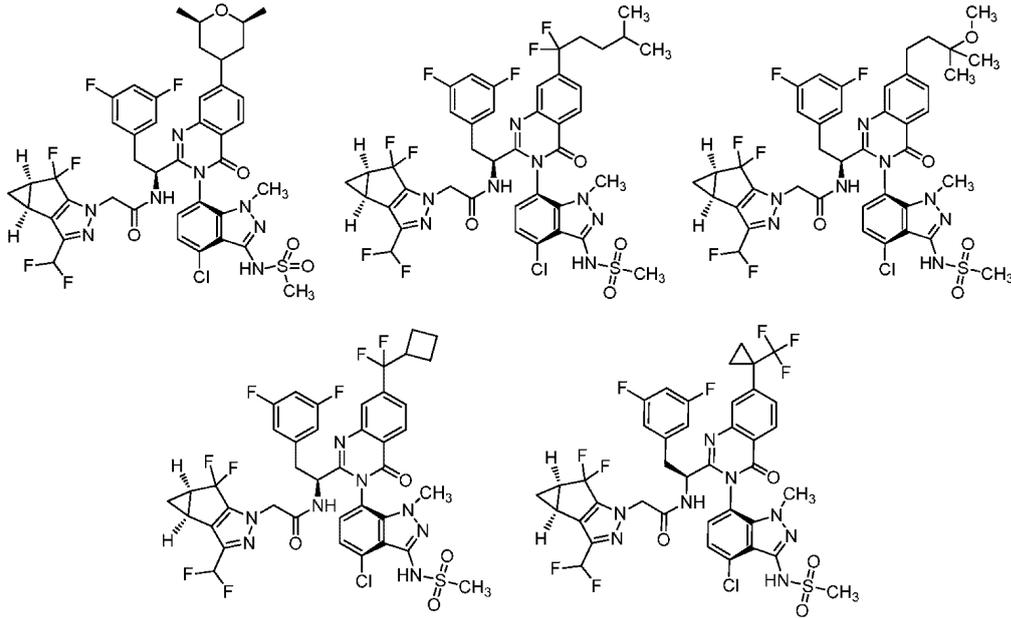
30

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

( 付記 1 9 )

40

## 【化 1 3 6】



10

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

20

(付記 2 0)

付記1から19のいずれか一項に記載の化合物又は塩を含む、医薬組成物。

(付記 2 1)

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、付記20に記載の組成物。

(付記 2 2)

付記20又は21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。

(付記 2 3)

前記投与が経口である、付記22に記載の方法。

30

(付記 2 4)

前記投与が、筋肉内注射又は皮下注射によるものである、付記22に記載の方法。

(付記 2 5)

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、付記22、23又は24に記載の方法。

(付記 2 6)

治療において使用するための、付記1から19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。

40

(付記 2 7)

HIV感染の処置において使用するための、付記1から19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。

(付記 2 8)

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、付記1から19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。

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

C 0 7 D 405/14 (2006.01)  
A 6 1 K 31/5377(2006.01)  
A 6 1 K 31/517(2006.01)  
C 0 7 D 403/12 (2006.01)

## F I

C 0 7 D 405/14  
A 6 1 K 31/5377  
A 6 1 K 31/517  
C 0 7 D 403/12

トリアル ロード 3 6

(72)発明者 パーセラ, カイル イー .

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

(72)発明者 バテル, マノイ

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

審査官 高橋 直子

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

特表 2 0 1 6 - 5 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., D B 名)

C 0 7 D 4 0 1 / 1 4

C 0 7 D 4 0 3 / 1 4

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2

A 6 1 P 3 1 / 1 8

A 6 1 P 4 3 / 0 0

A 6 1 K 4 5 / 0 0

C 0 7 D 4 0 5 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 K 3 1 / 5 1 7

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