



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년02월28일
(11) 등록번호 10-1121471
(24) 등록일자 2012년01월29일

(51) Int. Cl.
C07D 209/58 (2006.01) C07D 209/28 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7010232
(22) 출원일자(국제출원일자) 2007년11월06일
심사청구일자 2009년05월19일
(85) 번역문제출일자 2009년05월19일
(65) 공개번호 10-2009-0082229
(43) 공개일자 2009년07월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/083745
(87) 국제공개번호 WO 2008/063867
국제공개일자 2008년05월29일
(30) 우선권주장
60/866,484 2006년11월20일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
Current Topics in Medicinal Chemistry 6,
245-270. (2006)
Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 333, 305-311.
(2000)
W02005092854 A1

(73) 특허권자
일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포
레이트 센터
(72) 발명자
가바르디나스, 콘스탄티노스
미국 46157 인디애나주 몬로비아 마리 코트 웨스
트 3642
그린, 조나단, 에드워드
미국 46123 인디애나주 에이본 글렌데일 드라이브
7464
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 4 항

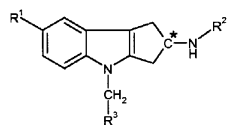
심사관 : 이정아

(54) 안드로젠 수용체 조절제로서의 테트라히드로시클로펜타 [b] 인돌 화합물

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 화학식 I의 화합물 및 적합한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물, 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 생리적 장애, 특히 골량의 감소, 골다공증, 골감소증, 또는 근육량 또는 근육력의 감소를 치료하는 방법을 제공한다:

<화학식 I>



(72) 발명자

자다브, 프라브하카르, 콘다지

미국 46077 인디애나주 지온스빌 폭스 홀로우 릿지
7422

매튜, 도날드, 폴

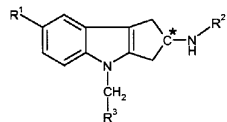
미국 46250 인디애나주 인디애나폴리스 와와시 드
라이브 7736

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염:

<화학식 I>



상기 식에서,

"C*" 탄소 중심은 R, S 또는 R/S 배위일 수 있고,

R¹은 시아노, -CH=NOCH₃, -OCHF₂ 또는 -OCF₃을 나타내고,

R²는 -COR²ᵃ 또는 -SO₂R²ᵇ를 나타내고,

R²ᵃ는 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 시클로프로필 또는 -NRᵃRᵇ를 나타내고,

R²ᵇ는 (C₁-C₄)알킬, 시클로프로필 또는 -NRᵃRᵇ를 나타내고,

Rᵃ 및 Rᵇ는 각각 독립적으로 각 경우에 H 또는 (C₁-C₄)알킬을 나타내며,

R³은 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴 및 티아디아졸릴로 구성된 군에서 선택된 헤테로아릴기를 나타내고, 이들 각각은 메틸, 에틸, 브로모, 클로로, 플루오로, -CHF₂, -CF₃, 히드록시, 아미노 및 -NHCH₂CO₂H로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

"C*" 탄소 중심이 R²가 -COR²ᵃ를 나타내는 경우에는 S 배위이고, R²가 -SO₂R²ᵇ를 나타내는 경우에는 R 배위이며,

R¹이 시아노 또는 -CH=NOCH₃을 나타내고,

R²ᵃ가 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 이소부톡시, tert-부톡시, 시클로프로필 또는 -N(CH₃)₂를 나타내고, R²ᵇ가 메틸, 에틸, 프로필, 시클로프로필, -N(CH₃)₂ 또는 -N(C₂H₅)₂를 나타내며,

R³이 6-플루오로-피리딘-2-일, 피리딘-2-일, 3-히드록시-피리딘-2-일, 6-디플루오로메틸-피리딘-2-일, 2-아미노-피리딘-3-일, 2-카르복시메틸아미노-피리딘-3-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-2-일, 2-클로로-피리미딘-4-일, 티아졸-4-일, 2-메틸-티아졸-4-일, 2-클로로-티아졸-4-일, 티아졸-2-일, 티아졸-5-일, 4-아미노-티아졸-5-일, 피라진-2-일, 5-메틸-피라진-2-일, 3-클로로-피라진-2-일, 6-메틸-피라진-2-일, 3-아미노-피라진-2-일, 3-메틸-피라진-2-일, 피리다진-3-일, 5-브로모-이소티아졸-3-일, 이소티아졸-3-일, 4,5-디클로로-이소티아졸-3-일 또는 [1,2,5]티아디아졸-3-일을 나타내는 화합물 또는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, (S)-(7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르복산 이소프로필 에스테르, (S)-(7-시아노-4-티아졸-5-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르복산

이소프로필 에스테르, (S)-[4-(2-아미노-피리딘-3-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르, (R)-N'-[4-(4-아미노-티아졸-5-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디메틸술폰아미드, 및 (S)-[4-(4-아미노-티아졸-5-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르로 구성된 군에서 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서, (S)-(7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르인 화합물 또는 염.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 치료제로서 유용한 테트라히드로시클로펜트[b]인돌 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 상기 화합물 또는 염을 포함하는 제약 조성물, 상기 화합물 또는 염을 사용하여 환자에서의 장애를 치료하는 방법, 및 상기 화합물의 합성에 유용한 중간체 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 내인성 스테로이드계 안드로겐은 다양한 생리 기능에 상당한 영향을 발휘한다. 스테로이드계 안드로겐 (예를 들어 테스토스테론 및 5 α -디히드로테스토스테론 (DHT))의 효과는 안드로겐 수용체 (AR)에 의해 매개되며, 그 성질이 동화성 또는 안드로겐성임을 특징으로 한다. AR에서는 안드로겐 결합 후에 형태 변화가 일어나서 세포 핵으로 위치 이동하고, 여기서 안드로겐 반응 요소 (ARE)라 불리는 특정 DNA 서열에 결합하여 표적 유전자의 전사를 개시하거나 저해한다. 안드로겐의 동화성 (즉, 조직 수립) 효과는 근육량과 근력 및 골량의 증가를 포함하고, 안드로겐성 (즉, 남성화) 효과는 내부 생식 조직 (즉, 전립선 및 정낭), 외부 생식기관 (음경 및 음낭), 성욕 및 체모 성장 패턴과 같은 남성의 2차 성징의 발생을 포함한다.

[0003] 노화에 따라 발생할 수 있는 안드로겐 수준의 감소는 남성과 여성 둘다에서 중대한 효과와 관련이 있다. 예를 들어, 남성이 노화되고 테스토스테론 수준이 줄어들면, 뼈가 약화되고 당뇨병과 심혈관 질환의 비율이 증가하며, 지방에 대한 근육량의 비율이 감소한다. 여성의 경우에는 순환 테스토스테론의 혈장 수준 감소가 성욕 감퇴, 이유가 밝혀지지 않은 피로감, 일반적인 행복감 상실, 및 폐경후 여성에서의 골 염류(bone mineral) 밀도 손실과 관련이 있다. 임상적으로, 안드로겐 요법의 주된 용도는 남성에서의 성기능저하증 치료에 있다. 유의하게, 성기능저하증 남성에서의 안드로겐 대체 요법은 골 흡수를 감소시키고 골량을 증가시키는 것으로도 나타났다. 안드로겐이 임상적으로 사용되는 다른 적응증은 소년에 있어서의 사춘기 지연, 빈혈, 원발성 골다공증, 및 근육 쇠약 질환의 치료를 포함한다. 또한, 최근에는 안드로겐 대체 요법이 노화되는 남성 및 남성 생식력의 조절에 사용되고 있다. 여성의 경우에는 안드로겐 요법이 성 기능장애 또는 성욕 감퇴의 치료에 임상적으로 사용되고 있다.

[0004] 그러나, 안드로겐 요법에는 한계가 있다. 예를 들어, 스테로이드계 안드로겐 요법의 원치않는 부작용은 전립선 및 정낭의 성장 자극을 포함한다. 또한, 전립선 종양의 자극 및 전립선 특이적 항원 (PSA)의 증가 (전립선암의 위험 증가에 대한 징후)도 안드로겐 사용과 관련이 있다. 추가로, 미변형 및 변형 스테로이드계 안드로겐 제제는 간에서 신속하게 분해되어 불량한 경구 생체이용률 및 비경구 투여 후의 짧은 활성 지속기간, 혈장 수준의 변동, 간독성, 또는 다른 스테로이드 호르몬 수용체 (예를 들어 글루코코르티코이드 수용체 (GR), 염류코르티코이드(mineralocorticoid) 수용체 (MR), 및 프로게스테론 수용체 (PR))와의 교차 반응성을 야기하는 것으로 밝혀졌다. 추가로, 여성의 경우에는 스테로이드계 안드로겐의 사용이 다모증 또는 남성화를 야기할 수 있다.

[0005] 따라서, 당업계에는 스테로이드계 안드로겐의 유익한 약리 특성은 보유하지만 스테로이드계 안드로겐 요법과 관

련이 있는 전형적인 한계의 가능성 또는 발생이 감소된, 스테로이드계 안드로겐 요법에 대한 대안책이 요구된다. 스테로이드계 안드로겐에 대한 적합한 대체물질을 찾고자 하는 최근의 노력은 안드로겐성 조직에서의 활성 프로파일의 차별화되어 나타나는 조직-선택적 안드로겐 수용체 조정제 (SARM)를 동정하는 것에 집중되었다. 특히, 이러한 조정제는 근육 또는 뼈와 같은 동화성 조직에서는 안드로겐 효능제 활성을 나타내지만 전립선 또는 정낭과 같은 다른 안드로겐성 조직에서는 단지 부분적인 효능제이거나 심지어 길항제인 것이 바람직하다.

[0006] 따라서, 본 발명이 목적은 안드로겐 효능제 활성을 보유하는 비-스테로이드계 AR 리간드를 제공하는 것이다. 더욱 특히, 본 발명의 목적은 다른 스테로이드 호르몬 수용체보다 더 높은 친화도로 AR에 결합하는 비-스테로이드계 안드로겐 효능제를 제공하는 것이다. 훨씬 더 특히, 본 발명의 목적은 근육 또는 뼈에서는 안드로겐 효능제 활성을 나타내지만 전립선 또는 정낭과 같은 안드로겐성 조직에서는 단지 부분적 효능제 활성, 부분적 길항제 활성 또는 길항제 활성을 나타내는 조직-선택적 안드로겐 수용체 조정제 (SARM)를 제공하는 것이다.

[0007] 하기 참조문헌은 본 발명과 관련이 있는 당업계의 현상태에 관한 예를 제공한다:

[0008] 문헌 [Brown, Endocrinology (2004); 145(12):5417-5419]은 비-스테로이드계 선택적 안드로겐 수용체 조정제에 대한 검토를 제공한다.

[0009] 문헌 [Cadilla et al., Curr. Top. Med. Chem (2006); 6(3):245-270]은 안드로겐 수용체 조정제에 대한 검토를 제공한다.

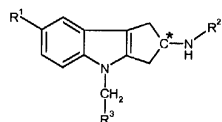
[0010] 문헌 [Segal et al., Expert Opin. Investig. Drugs (2006); 15(4); 377-387]은 안드로겐 수용체 조정제에 대한 검토를 제공한다.

[0011] 동시 계류 중인 국제 출원 PCT/US2006/024122는 안드로겐 수용체 조정제로서의 테트라히드로카르바졸 화합물을 개시한다.

[0012] 발명의 요약

[0013] 본 발명은, 하기 화학식 I로 정의되는 바와 같은 특정한 테트라히드로시클로펜타[b]인돌 화합물이 스테로이드계 안드로겐 요법에 반응하는 장애의 치료에 유용함을 시사하는 특별한 활성 프로파일을 갖는다는 발견에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 I



[0014]

[0015] 상기 식에서,

[0016] "C*" 탄소 중심은 R, S 또는 R/S 배위일 수 있고,

[0017] R¹은 시아노, -CH=NOCH₃, -OCHF₂ 또는 -OCF₃을 나타내고,

[0018] R²는 -COR²ᵃ 또는 -SO₂R²ᵇ를 나타내고,

[0019] R²ᵃ는 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 시클로프로필 또는 -NRᵃRᵇ를 나타내고,

[0020] R²ᵇ는 (C₁-C₄)알킬, 시클로프로필 또는 -NRᵃRᵇ를 나타내고,

[0021] Rᵃ 및 Rᵇ는 각각 독립적으로 각 경우에 H 또는 (C₁-C₄)알킬을 나타내며,

[0022] R³은 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴 및 티아디아졸릴로 구성된 군에서 선택된 헤테로아릴기를 나타내고, 이들 각각은 메틸, 에틸, 브로모, 클로로, 플루오로, -CHF₂, -CF₃, 히드록시,

아미노 및 $-NHCH_2CO_2H$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0023] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 성기능저하증, 골량 또는 골밀도의 감소, 골다공증, 골감소증, 근육량 또는 근력의 감소, 근감소, 노화-관련 기능 감퇴, 소년에 있어서의 사춘기 지연, 빈혈, 남성 또는 여성의 성 기능장애, 발기 기능장애, 성욕의 감소, 우울증 또는 기면증(lethargy)의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 성기능저하증, 골량 또는 골밀도의 감소, 골다공증, 골감소증, 근육량 또는 근력의 감소, 근감소, 노화-관련 기능 감퇴, 소년에 있어서의 사춘기 지연, 빈혈, 남성 또는 여성의 성 기능장애, 발기 기능장애, 성욕의 감소, 우울증 또는 기면증을 치료하는 방법을 제공한다. 더욱 특별한 측면으로서, 본 발명은 골량 또는 골밀도의 감소, 골다공증, 골감소증, 또는 근육량 또는 근력의 감소를 치료하는 방법을 제공한다.

[0024] 추가로, 본 발명은 성기능저하증, 골량 또는 골밀도의 감소, 골다공증, 골감소증, 근육량 또는 근력의 감소, 근감소, 노화-관련 기능 감퇴, 소년에 있어서의 사춘기 지연, 빈혈, 남성 또는 여성의 성 기능장애, 발기 기능장애, 성욕의 감소, 우울증 또는 기면증의 치료를 위한 작용제로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 더욱 특히, 본 발명은 골량 또는 골밀도의 감소, 골다공증, 골감소증, 또는 근육량 또는 근력의 감소의 치료를 위한 작용제로서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 또한, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 제공한다.

[0025] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 성기능저하증, 골량 또는 골밀도의 감소, 골다공증, 골감소증, 근육량 또는 근력의 감소, 근감소, 노화-관련 기능 감퇴, 소년에 있어서의 사춘기 지연, 빈혈, 남성 또는 여성의 성 기능장애, 발기 기능장애, 성욕의 감소, 우울증 또는 기면증의 치료용 약제의 제조에 있어서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 더욱 특히, 본 발명은 골량 또는 골밀도의 감소, 골다공증, 골감소증, 또는 근육량 또는 근력의 감소의 치료용 약제의 제조에 있어서 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

[0026] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 더욱 특히, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 골량 또는 골밀도의 감소, 골다공증, 골감소증, 또는 근육량 또는 근력의 감소의 치료용 제약 조성물을 제공한다.

[0027] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 합성에 유용한 신규 중간체 및 방법을 포함한다.




발명의 상세한 설명

[0028] 본 발명은 본원에서 화학식 I로 제공되는 바와 같은 신규 테트라히드로-시클로펜타인돌 화합물에 관한 것이다. 시험관내 및 생체내 시험으로 입증되는 바와 같이, 화학식 I의 예시된 화합물은 이것들이 스테로이드계 안드로젠 요법에 반응하는 장애의 치료에 유용성을 갖는다는 것을 시사하는 활성 프로파일을 갖는다. 특히, 화학식 I의 예시된 화합물은 안드로젠 수용체를 작동시키는 강력한 AR 리간드이다. 또한, 화학식 I의 예시된 화합물은 MR, GR 및 PR 각각에 비해 AR에 선택적으로 결합한다.

[0029] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 전형적으로 안드로젠 요법으로 치료되는 장애의 치료에 유용하다고 여겨진다. 따라서, 안드로젠 요법에 반응성인 장애의 치료 방법은 본 발명의 중요한 실시양태를 구성한다. 이러한 장애는 성기능저하증, 골량 또는 골밀도의 감소, 골다공증, 골감소증, 근육량 또는 근력의 감소, 근감소, 노화-관련 기능 감퇴, 소년에 있어서의 사춘기 지연, 빈혈, 남성 또는 여성의 성 기능장애, 발기 기능장애, 성욕의 감소, 우울증 및 기면증을 포함한다. 화학식 I의 화합물이 유용하다고 여겨지는 더욱 특별한 장애는 골량 또는 골밀도의 감소, 골다공증, 골감소증, 또는 근육량 또는 근력의 감소를 포함한다.

[0030] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염의 용매화물에 관한 것이다. 이에 따라, 본원에서 "화학식 I" 또는 화학식 I의 임의의 특정 화합물이라는 용어가 사용된 경우, 이것은 그 의미에 임의의 제약상 허용가능한 염, 및 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 임의의 용매화물을 포함한다. 제약상 허용가능한 염 및 이들의 제조 방법에 관한 예는 당업자의 지식 내이다. 예를 들어, 문헌([Stahl et al., "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use," VCHA/Wiley-VCH, (2002)], [Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs," International Journal of Pharmaceutics, 33:201-217 (1986)], [Berge et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, 66, No. 1, (January 1977)] 및 [Bastin et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical

New Chemical Entities," Organic Process Research and Development, 4:427-435 (2000)]을 참조한다.

- [0031] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 키랄 중심을 가지며, 이에 따라 다양한 입체이성질체 배위로 존재할 수 있다. 이러한 키랄 중심으로 인해서, 본 발명의 화합물은 라세미체, 거울상이성질체들의 혼합물 및 개개의 거울상이성질체 뿐만이 아니라 부분입체이성질체 및 부분입체이성질체들의 혼합물로도 존재할 수 있다. 본원에 기재한 것 이외에도, 모든 이러한 라세미체, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 본 발명의 범위 내이다. 본 발명에서 제공되는 화합물의 거울상이성질체는 예를 들어 문헌 [J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981]에 기재된 것과 같은 표준 기술 및 또한 본원의 반응식 및 실시예에 기재한 이러한 기술들을 이용하여 당업자에 의해 분할될 수 있다.
- [0032] 유기 화학 분야에서 통상적으로 사용되는 바와 같이, 용어 "R" 및 "S"는 본원에서 키랄 중심의 배위를 나타내는 데 사용된다. 용어 "(±)" 또는 "RS"는 라세미체를 포함하는 키랄 중심의 구체적인 배위를 지칭한다. 입체화학의 우선성에 관한 일부 목록과 논의는 문헌 ["Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, et al., eds., 1974)]에 기재되어 있다.
- [0033] 화학식 I의 화합물의 특정 입체이성질체 및 거울상이성질체는 문헌 ([Eliel and Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, Chapter 7; Separation of Stereoisomers, Resolution, Racemization] 및 [Collet and Wilen, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc., 1981])에 개시된 것과 같은 널리 공지된 기술 및 방법을 이용하여 당업자에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 특정 입체이성질체 및 거울상이성질체는 거울상이성질체적으로 및 기하이성질체적으로 순수하거나, 또는 거울상이성질체적으로 또는 기하이성질체적으로 풍부한 출발 물질을 사용한 입체특이적 합성으로 제조할 수 있다. 또한, 특정 입체이성질체 및 거울상이성질체는 부가 염 제조에 사용되는 시약을 사용하여 형성된 부가 염의 키랄 정지 상에서의 크로마토그래피, 효소 분할 또는 분별 재결정화와 같은 기술로 분할 및 회수될 수 있다.
- [0034] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "(C₁-C₄)알킬"은 1개 내지 4개 탄소 원자의 선형 또는 분지형의 1가 포화 지방족쇄를 지칭한다.
- [0035] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "(C₁-C₄)알콕시"는 산소 원자를 갖는, 1개 내지 4개 탄소 원자의 선형 또는 분지형의 1가 포화 지방족쇄를 지칭한다.
- [0036] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로", "할라이드" 또는 "Hal"은 본원에서 달리 명시하지 않는다면 염소, 브롬, 요오드 또는 불소 원자를 지칭한다.
- [0037] 당업자가 알고 있는 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 헤테로아릴 부분 중 일부는 위치 이성질체 및 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 헤테로아릴 부분의 언급시에 모든 위치 이성질체, 개개의 호변이성질체 형태, 및 또한 이들의 임의의 조합물을 고려한다.
- [0038] "  "의 표시는 해당 면의 평면 앞쪽으로 돌출된 결합을 나타낸다.
- [0039] "  "의 표시는 해당 면의 평면 뒤쪽으로 돌출된 결합을 나타낸다.
- [0040] "  "의 표시는 해당 면의 평면 앞쪽으로 돌출된 결합과 뒤쪽으로 돌출된 결합들이 혼합되어 존재하는 결합을 나타낸다.
- [0041] 당업자가 알고 있는 바와 같이, 생리적 장애는 "만성" 상태 또는 "급성" 에피소드로 존재할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "만성"은 느리게 진행되고 오래 지속되는 상태를 의미한다. 이에 따라, 만성 상태는 이것의 진단시에 처치를 받고, 이 처치가 해당 질환이 지속되는 기간 내내 계속된다. 반대로, 용어 "급성"은 단기간의 악화된 사건 또는 발병 이후에 차도가 있는 것을 의미한다. 따라서, 장애의 치료는 급성 사건과 만성 상태 둘다를 고려한다. 급성 사건의 경우에, 화합물은 증상의 발생시에 투여되고, 상기 증상이 사라지면 중단된다. 상기한 바와 같이, 만성 상태는 질환의 지속되는 기간 내내 처치를 받는다.
- [0042] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "환자"는 인간 또는 비-인간 포유동물, 예를 들어 개, 고양이, 소, 원숭이, 말, 돼지 또는 양을 지칭한다. 그러나, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이 투여될 수 있는 특별한 환자는 인간이라는 점을 이해해야 한다.
- [0043] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는" (또는 "치료하다" 또는 "치료")은 증상 또는 장애의 진행 또는 증

증도를 억제하거나 예방하거나 저해하거나 느리게 하거나 정지시키거나 역전시키는 것을 포함한다. 이에 따라, 본 발명의 방법은 치료적 용도와 예방적 용도를 둘다 포함한다.

[0044] 본 발명의 화합물은 제약 조성물의 일부로 제제화될 수 있다. 이에 따라, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 제약상 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물은 본 발명의 중요한 실시양태이다. 제약 조성물 및 이의 제조 방법의 예는 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing (1995))]을 참조한다. 화학식 I의 화합물을 포함하는 예시적인 조성물은 예를 들어 1% 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 0.25% 폴리소르베이트 80, 및 0.05% 안티포움(Antifoam) 1510TM (다우 코닝(Dow Corning))을 함유하는 현탁액 중의 화학식 I의 화합물, 및 0.01 N HCl (최종 pH: 약 2.5 내지 3) 중 0.5% 메틸셀룰로스, 0.5% 나트륨 라우릴 술포이트, 및 0.1% 안티포움 1510을 함유하는 현탁액 중의 화학식 I의 화합물을 포함한다. 본 발명의 바람직한 조성물은 캡슐제 또는 정제로 제제화된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함한다. 화학식 I의 화합물, 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 경구 및 비경구 경로를 비롯하여 상기 화합물을 생체이용가능하게 하는 임의의 경로로 투여될 수 있다.

[0045] 당업자는 입도가 제약 작용제의 생체내 용해에 영향을 줄 수 있고, 이에 따라 상기 작용제의 흡수에 영향을 줄 수 있다는 것을 알 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "입도"는 레이저 광 산란, 레이저 회절, Mie 산란, 침강장 유동 분획화, 광자 상관 분광법 등과 같은 통상의 기술로 측정된 제약 작용제의 입경을 지칭한다. 제약 작용제의 용해도가 불량한 경우에는 입도를 작게 하거나 감소시키는 것이 용해를 도울 수 있고, 이에 따라 상기 작용제의 흡수를 증가시킬 수 있다 [Amidon et al., Pharm. Research, 12; 413-420 (1995)]. 입도를 감소시키거나 제어하는 방법은 통상적이며, 밀링(milling), 습식 분쇄, 마이크로화 등을 포함한다. 입도를 제어하는 또다른 방법은 제약 작용제를 나노현탁액으로 제조하는 것을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태는 평균 입도가 약 20 μm 미만이거나 d90 입도 (즉, 입자들의 90%의 최대 크기)가 약 50 μm 미만인 화학식 I의 화합물, 또는 이러한 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 더욱 특별한 실시양태는 평균 입도가 약 10 μm 미만이거나 d90 입도가 약 30 μm 미만인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0046] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 환자에게 투여량을 1회 또는 여러회 투여할 때 그 환자에서 진단 또는 치료상 원하는 효과를 제공하는 화학식 I의 화합물의 양 또는 투여량을 지칭한다. 유효량은 당업자로서의 담당 진단의가 포유동물의 종, 그의 몸집, 연령 및 일반적인 건강, 특정 관련 질환, 상기 질환의 정도 또는 중증도, 개개의 환자의 반응, 투여할 특정 화합물, 투여 방식, 투여할 제제의 생체이용률 특성, 선택된 투약법, 및 임의의 동반 약제의 사용과 같은 여러가지 인자들을 고려하여 쉽게 결정할 수 있다.

[0047] 본 발명의 방법 및 용도로 사용될 경우, 본 발명의 화합물 및 조성물은 단독으로 투여될 수도 있고, 또는 특정 장애 또는 상태의 치료에 사용되는 통상의 치료제와 함께 투여될 수도 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물이 조합물의 일부로 사용되는 경우, 화학식 I의 화합물 또는 이를 포함하는 조성물은 이것이 조합될 치료제를 포함하는 제제와 별도로 투여될 수도 있고, 또는 그의 일부로 투여될 수도 있다.

[0048] 골 소실, 골다공증 또는 골감소증을 위한 조합 요법:

[0049] 골다공증 치료를 위한 통상적인 치료제는 화학식 I의 화합물, 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물과 유리하게 조합될 수 있다. 골다공증 치료를 위한 통상적인 작용제는 호르몬 대체 요법제, 예를 들어 접합 말 에스트로겐 (프레마린(Premarin)TM), 합성 접합 에스트로겐 (세네스틴(Cenestin)TM), 에스테르화 에스트로겐 (에스트라탭(Estratab)TM 또는 메네스트(Menest)TM), 에스트로피에이트 (오젠(Ogen)TM 또는 오르토-에스트(Ortho-est)TM), 및 또한 경피 에스트라디올 제제, 예컨대 알로라(Alora)TM, 클리마라(Climara)TM, 에스트라덤(Estraderm)TM 및 비벨레(Vivelle)TM를 포함한다. 프렘프로(Prempro)TM (접합 말 에스트로겐 및 메드록시프로게스테론 아세테이트), 프렘페이스(Premphase)TM (접합 말 에스트로겐 및 노르게스티메이트), 오르토-프리페스트(Ortho-Prefest)TM (에스트라디올 및 노르게스티메이트), 펌트(Femhrt)TM (에티닐 에스트라디올 및 노르에틴드론 아세테이트), 및 콤비패치(Combipatch)TM (경피 에스트라디올 및 노르에틴드론 아세테이트)를 비롯한 에스트로겐-프로게스틴 조합 제제도 골다공증의 치료용으로 이용가능하다. 본 발명의 화합물 또는 조성물과 조합될 수 있는 다른 통상적인 골다공증 치료제는 비스포스포네이트, 예컨대 알렌드로네이트 (포사맥스(Fosamax)TM), 리세드로네이트 (악토넬(Actonel)TM) 및 파미드로네이트 (아레디아(Aredia)TM); 선택적 에스트로겐 수용체 조정제 (SERM), 예컨대 탈록시펜 (에비스타(Evista)TM); 칼시토닌 (칼시마르(Calcimar)TM 또는 미아칼신(Miacalcin)TM); 부갑상선 호르몬 (포르테오(Forteo)TM); 칼슘; 비타민 D; 이노제 (Ca²⁺ 배출을 감소시키기 위

함); 플루오르화물, 및 안드로겐 (예를 들어 테스토스테론 또는 5 α -디히드로테스토스테론)을 포함한다.

[0050] 따라서, 골다공증 치료시에 조합 요법을 위한 제제는 다음을 포함한다:

[0051] 성분 (A1): 화학식 I의 화합물,

[0052] 성분 (A2): 프레마린TM, 세네스틴TM, 에스트라뎀TM 또는 메네스트TM, 오겐TM, 오르토-에스트TM, 알로라TM, 클리마라TM, 에스트라뎀TM, 비벨레TM, 프렘프로TM, 프렘페이스TM, 오르토-프리페스트TM, 웬트TM, 콤비패치TM, 포사맥스TM, 악토넬TM, 아레디아TM, 에비스타TM, 칼시마르TM, 미아칼신TM, 포르테오TM, 칼슘, 비타민 D, 이노제, 플루오르화물, 테스토스테론 및 5 α -디히드로테스토스테론으로 구성된 군에서 선택된, 골다공증 치료에 통상적인 1종 이상의 공동 작용제, 및 임의로

[0053] 성분 (A3): 제약상 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제.

[0054] 본 발명의 특별한 측면

[0055] 하기 목록은 화학식 I의 화합물에 대한 특정한 치환기 및 특정 변수를 여러가지로 모은 것이다. 이러한 특정 치환기 또는 변수를 갖는 화학식 I의 화합물, 및 이러한 화합물을 이용한 방법 및 용도가 본 발명의 특별한 측면을 나타낸다는 것을 이해할 것이다.

[0056] 따라서, 본 발명의 특별한 측면은, 화학식 I의 화합물에서 R² 및 R³이 본원에 정의한 임의의 값을 갖고,

[0057] (a) R¹이 시아노, -CH=NOCH₃ 또는 -OCF₃을 나타내거나,

[0058] (b) R¹이 시아노 또는 -CH=NOCH₃을 나타내거나,

[0059] (c) R¹이 시아노를 나타내거나, 또는

[0060] (d) R¹이 -CH=NOCH₃을 나타내는 것이다.

[0061] 본 발명의 추가의 특별한 측면은, 화학식 I의 화합물에서 R¹ 및 R³이 본원에 정의한 임의의 값을 갖고,

[0062] (a) R²가 -COR^{2a} 또는 -SO₂R^{2b}를 나타내고, 여기서의 R^{2a}는 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 시클로프로필 또는 -N(CH₃)₂를 나타내고, R^{2b}는 (C₁-C₄)알킬, 시클로프로필, -N(CH₃)₂ 또는 -N(C₂H₅)₂를 나타내거나,

[0063] (b) R²가 -COR^{2a} 또는 -SO₂R^{2b}를 나타내고, 여기서의 R^{2a}는 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 이소부톡시, tert-부톡시, 시클로프로필 또는 -N(CH₃)₂를 나타내고, R^{2b}는 메틸, 에틸, 프로필, 시클로프로필, -N(CH₃)₂ 또는 -N(C₂H₅)₂를 나타내거나,

[0064] (c) R²가 -COR^{2a}를 나타내고, 여기서의 R^{2a}는 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 이소부톡시, tert-부톡시, 시클로프로필 또는 -N(CH₃)₂를 나타내거나,

[0065] (d) R²가 -COR^{2a}를 나타내고, 여기서의 R^{2a}는 이소프로필, 에톡시, 이소프로폭시 또는 시클로프로필을 나타내거나,

[0066] (e) R²가 -COR^{2a}를 나타내고, 여기서의 R^{2a}는 이소프로폭시를 나타내거나,

[0067] (f) R²가 -SO₂R^{2b}를 나타내고, 여기서의 R^{2b}는 메틸, 에틸, 프로필, 시클로프로필, -N(CH₃)₂ 또는 -N(C₂H₅)₂를 나타내거나,

[0068] (g) R²가 -SO₂R^{2b}를 나타내고, 여기서의 R^{2b}는 시클로프로필 또는 -N(CH₃)₂를 나타내거나, 또는

[0069] (h) R²가 -SO₂R^{2b}를 나타내고, 여기서의 R^{2b}는 -N(CH₃)₂를 나타내는 것이다.

- [0070] 본 발명의 추가의 특별한 측면은, 화학식 I의 화합물에서 R^1 및 R^3 이 본원에 정의한 임의의 값을 갖고,
- [0071] (a) R^2 가 $-\text{COR}^{2a}$ 를 나타내고, " C^* " 탄소 중심은 S 배위이거나,
- [0072] (b) R^2 가 $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ 를 나타내고, " C^* " 탄소 중심은 R 배위인 것이다.
- [0073] 본 발명의 추가의 특별한 측면은, 화학식 I의 화합물에서 R^1 및 R^2 가 본원에 정의한 임의의 값을 갖고,
- [0074] (a) R^3 이 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴 및 티아디아졸릴로 구성된 군에서 선택된 헤테로아릴기를 나타내고, 이들 각각은 메틸, 브로모, 클로로, 플루오로, $-\text{CHF}_2$, 히드록시, 아미노 및 $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되거나,
- [0075] (b) R^3 이 6-플루오로-피리딘-2-일, 피리딘-2-일, 3-히드록시-피리딘-2-일, 6-디플루오로메틸-피리딘-2-일, 2-아미노-피리딘-3-일, 2-카르복시메틸아미노-피리딘-3-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-2-일, 2-클로로-피리미딘-4-일, 티아졸-4-일, 2-메틸-티아졸-4-일, 2-클로로-티아졸-4-일, 티아졸-2-일, 티아졸-5-일, 4-아미노-티아졸-5-일, 피라진-2-일, 5-메틸-피라진-2-일, 3-클로로-피라진-2-일, 6-메틸-피라진-2-일, 3-아미노-피라진-2-일, 3-메틸-피라진-2-일, 피리다진-3-일, 5-브로모-이소티아졸-3-일, 이소티아졸-3-일, 4,5-디클로로-이소티아졸-3-일 또는 [1,2,5]티아디아졸-3-일을 나타내거나,
- [0076] (c) R^3 이 6-플루오로-피리딘-2-일, 피리딘-2-일, 3-히드록시-피리딘-2-일, 6-디플루오로메틸-피리딘-2-일, 2-아미노-피리딘-3-일, 2-카르복시메틸아미노-피리딘-3-일, 티아졸-4-일, 2-메틸-티아졸-4-일, 2-클로로-티아졸-4-일, 티아졸-2-일, 티아졸-5-일, 4-아미노-티아졸-5-일, 피라진-2-일, 5-메틸-피라진-2-일, 3-클로로-피라진-2-일, 6-메틸-피라진-2-일, 3-아미노-피라진-2-일 또는 3-메틸-피라진-2-일을 나타내거나,
- [0077] (d) R^3 이 6-플루오로-피리딘-2-일, 피리딘-2-일, 2-아미노-피리딘-3-일, 티아졸-5-일 또는 4-아미노-티아졸-5-일을 나타내거나, 또는
- [0078] (e) R^3 이 피리딘-2-일, 2-아미노-피리딘-3-일, 티아졸-5-일 또는 4-아미노-티아졸-5-일을 나타내는 것이다.
- [0079] 본 발명의 더욱 특별한 측면은, 화학식 I의 화합물에서
- [0080] R^2 가 $-\text{COR}^{2a}$ 를 나타내는 경우에는 " C^* " 탄소 중심이 S 배위이고, R^2 가 $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ 를 나타내는 경우에는 " C^* " 탄소 중심이 R 배위이고,
- [0081] R^1 이 시아노 또는 $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$ 을 나타내고,
- [0082] R^2 가 $-\text{COR}^{2a}$ 또는 $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ 를 나타내고, 여기서의 R^{2a} 는 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 시클로프로필 또는 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 를 나타내고, R^{2b} 는 (C_1-C_4) 알킬, 시클로프로필, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 또는 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 를 나타내며,
- [0083] R^3 이 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴 및 티아디아졸릴로 구성된 군에서 선택된 헤테로아릴기를 나타내고, 이들 각각은 메틸, 브로모, 클로로, 플루오로, $-\text{CHF}_2$, 히드록시, 아미노 및 $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 것이다.
- [0084] 본 발명의 훨씬 더욱 특별한 측면은, 화학식 I의 화합물에서
- [0085] R^2 가 $-\text{COR}^{2a}$ 를 나타내는 경우에는 " C^* " 탄소 중심이 S 배위이고, R^2 가 $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ 를 나타내는 경우에는 " C^* " 탄소 중심이 R 배위이고,
- [0086] R^1 이 시아노 또는 $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$ 을 나타내고,
- [0087] R^2 가 $-\text{COR}^{2a}$ 또는 $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ 를 나타내고, 여기서의 R^{2a} 는 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭

시, 이소부톡시, tert-부톡시, 시클로프로필 또는 $-N(CH_3)_2$ 를 나타내고, R^{2b} 는 메틸, 에틸, 프로필, 시클로프로필, $-N(CH_3)_2$ 또는 $-N(C_2H_5)_2$ 를 나타내며,

[0088] R^3 이 6-플루오로-피리딘-2-일, 피리딘-2-일, 3-히드록시-피리딘-2-일, 6-디플루오로메틸-피리딘-2-일, 2-아미노-피리딘-3-일, 2-카르복시메틸아미노-피리딘-3-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-2-일, 2-클로로-피리미딘-4-일, 티아졸-4-일, 2-메틸-티아졸-4-일, 2-클로로-티아졸-4-일, 티아졸-2-일, 티아졸-5-일, 4-아미노-티아졸-5-일, 피라진-2-일, 5-메틸-피라진-2-일, 3-클로로-피라진-2-일, 6-메틸-피라진-2-일, 3-아미노-피라진-2-일, 3-메틸-피라진-2-일, 피리다진-3-일, 5-브로모-이소티아졸-3-일, 이소티아졸-3-일, 4,5-디클로로-이소티아졸-3-일 또는 [1,2,5]티아디아졸-3-일을 나타내는 것이다.

[0089] 본 발명의 훨씬 더욱 특별한 측면은, 화학식 I의 화합물에서

[0090] R^2 가 $-COR^{2a}$ 를 나타내는 경우에는 "C*" 탄소 중심이 S 배위이고, R^2 가 $-SO_2R^{2b}$ 를 나타내는 경우에는 "C*" 탄소 중심이 R 배위이고,

[0091] R^1 이 시아노를 나타내고,

[0092] R^2 가 $-COR^{2a}$ 또는 $-SO_2R^{2b}$ 를 나타내고, 여기서의 R^{2a} 는 이소프로필, 에톡시, 이소프로폭시 또는 시클로프로필을 나타내고, R^{2b} 는 시클로프로필 또는 $-N(CH_3)_2$ 를 나타내며,

[0093] R^3 이 6-플루오로-피리딘-2-일, 피리딘-2-일, 2-아미노-피리딘-3-일, 티아졸-5-일 또는 4-아미노-티아졸-5-일을 나타내는 것이다.

[0094] 본 발명의 훨씬 더욱 특별한 측면은, 화학식 I의 화합물에서

[0095] R^2 가 $-COR^{2a}$ 를 나타내는 경우에는 "C*" 탄소 중심이 S 배위이고, R^2 가 $-SO_2R^{2b}$ 를 나타내는 경우에는 "C*" 탄소 중심이 R 배위이고,

[0096] R^1 이 시아노를 나타내고,

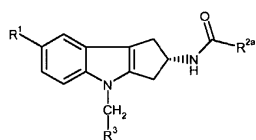
[0097] R^2 가 $-COR^{2a}$ 또는 $-SO_2R^{2b}$ 를 나타내고, 여기서의 R^{2a} 는 이소프로폭시를 나타내고, R^{2b} 는 $-N(CH_3)_2$ 를 나타내며,

[0098] R^3 이 피리딘-2-일, 2-아미노-피리딘-3-일, 티아졸-5-일 또는 4-아미노-티아졸-5-일을 나타내는 것이다.

[0099] 본 발명의 추가의 특별한 측면은 하기 화학식 Ia 및 화학식 Ib의 화합물로 제공된다. 화학식 Ia 및 화학식 Ib의 화합물, 및 이러한 화합물을 이용한 방법 및 용도가 본 발명의 특정 추가 측면을 나타낸다는 것을 이해할 것이다.

[0100] 따라서, 본 발명의 특별한 측면은 하기 화학식 Ia로 제공된다:

화학식 Ia



[0101]

[0102] 상기 식에서,

[0103] R^1 은 시아노, $-CH=NOCH_3$ 또는 $-OCF_3$ 을 나타내고,

[0104] R^{2a} 는 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 시클로프로필 또는 $-N(CH_3)_2$ 를 나타내고,

[0105] R^3 은 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴 및 티아디아졸릴로 구성된 군에서

선택된 헤테로아릴기를 나타내고, 이들 각각은 메틸, 브로모, 클로로, 플루오로, $-\text{CHF}_2$, 히드록시, 아미노 및 $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0106] 훨씬 더욱 특별한 것은

[0107] R^1 이 시아노 또는 $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$ 을 나타내고,

[0108] R^{2a} 가 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 이소부톡시, tert-부톡시, 시클로프로필 또는 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 를 나타내며,

[0109] R^3 이 6-플루오로-피리딘-2-일, 피리딘-2-일, 3-히드록시-피리딘-2-일, 6-디플루오로메틸-피리딘-2-일, 2-아미노-피리딘-3-일, 2-카르복시메틸아미노-피리딘-3-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-2-일, 2-클로로-피리미딘-4-일, 티아졸-4-일, 2-메틸-티아졸-4-일, 2-클로로-티아졸-4-일, 티아졸-2-일, 티아졸-5-일, 4-아미노-티아졸-5-일, 피라진-2-일, 5-메틸-피라진-2-일, 3-클로로-피라진-2-일, 6-메틸-피라진-2-일, 3-아미노-피라진-2-일, 3-메틸-피라진-2-일, 피리다진-3-일, 5-브로모-이소티아졸-3-일, 이소티아졸-3-일, 4,5-디클로로-이소티아졸-3-일 또는 [1,2,5]티아디아졸-3-일을 나타내는,

[0110] 화학식 Ia의 화합물이다.

[0111] 추가의 특별한 측면은

[0112] R^1 이 시아노를 나타내고,

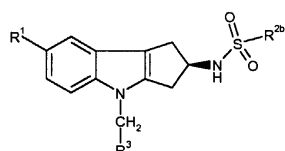
[0113] R^{2a} 가 이소프로필, 이소프로폭시, 에톡시 또는 시클로프로필을 나타내며,

[0114] R^3 이 6-플루오로-피리딘-2-일, 피리딘-2-일, 2-아미노-피리딘-3-일, 티아졸-5-일 또는 4-아미노-티아졸-5-일을 나타내는,

[0115] 화학식 Ia에 의해 제공된다.

[0116] 언급한 바와 같이, 본 발명의 또다른 특별한 측면은 하기 화학식 Ib로 제공된다:

화학식 Ib



[0117]

[0118] 상기 식에서,

[0119] R^1 은 시아노 또는 $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$ 을 나타내고,

[0120] R^{2b} 는 (C_1-C_4) 알킬, 시클로프로필, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 또는 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 를 나타내며,

[0121] R^3 은 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴 및 티아디아졸릴로 구성된 군에서 선택된 헤테로아릴기를 나타내고, 이들 각각은 메틸, 브로모, 클로로, 플루오로, $-\text{CHF}_2$, 히드록시, 아미노 및 $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

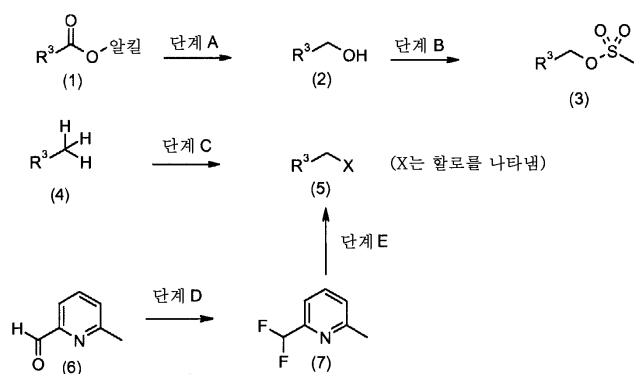
[0122] 훨씬 더욱 특별한 것은

[0123] R^1 이 시아노 또는 $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$ 을 나타내고,

[0124] R^{2b} 가 메틸, 에틸, 프로필, 시클로프로필, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 또는 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 를 나타내며,

- [0125] R^3 이 이소티아졸-3-일, 6-플루오로-피리딘-2-일, 피리딘-2-일, 2-아미노-피리딘-3-일, 피라진-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-2-일, 티아졸-5-일, 4-아미노-티아졸-5-일 또는 [1,2,5]티아디아졸-3-일을 나타내는,
- [0126] 화학식 Ib의 화합물이다.
- [0127] 추가의 특별한 측면은
- [0128] R^1 이 시아노를 나타내고,
- [0129] R^{2b} 가 시클로프로필 또는 $-N(CH_3)_2$ 를 나타내며,
- [0130] R^3 이 티아졸-4-일, 티아졸-2-일, 티아졸-5-일 또는 4-아미노-티아졸-5-일을 나타내는,
- [0131] 화학식 Ib에 의해 제공된다.
- [0132] 또한, 본 발명의 가장 특별한 측면이 본원에서 예시된 화학식 I의 화합물, 가장 특별하게는 하기 화합물에 의해 제공된다는 점을 이해할 것이다: (S)-(7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르, (S)-(7-시아노-4-티아졸-5-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르, (S)-[4-(2-아미노-피리딘-3-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르, (R)-N'-[4-(4-아미노-티아졸-5-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디메틸술팜아이드, 또는 (S)-[4-(4-아미노-티아졸-5-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르.
- [0133] 본 발명의 화합물은 예를 들어 하기 반응식에 기재한 합성 경로, 중간체 및 실시예로부터 화학적으로 제조될 수 있다. 그러나, 하기 논의는 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로도 제한하려는 것이 아니다. 예를 들어, 기재한 경로 각각에 대한 특정 합성 단계는 추가의 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해서 상이한 방식으로 조합되거나 상이한 반응식의 단계와 함께 조합될 수 있다.
- [0134] 달리 나타내지 않는다면, 치환기는 앞서 정의한 바와 같다. 시약 및 출발 물질은 당업자가 쉽게 입수할 수 있다. 다른 필요한 시약 및 출발 물질은 유기 및 헤테로시클릭 화학 분야의 표준 기술로부터 선택된 절차, 구조적으로 유사한 공지의 화합물의 합성과 유사한 기술, 및 임의의 새로운 절차를 포함하여 하기 실시예에 기재된 절차를 통해 제조될 수 있다.

반응식 I



- [0135]
- [0136] 반응식 I은 R^3-CH_2-X 또는 R^3-CH_2-OMs 를 제조하는 방법을 기재하며, 이것은 테트라히드로시클로펜타[b]인돌 화합물의 이후 알킬화에 사용된다.
- [0137] 반응식 I의 단계 A에서, 화학식 (2)의 알콜은 화학식 (1)의 에스테르를 환원시켜 수득된다. 필요하다면, 상기 에스테르는 당업계에 공지된 방법을 이용하여 예를 들어 옥살릴 클로라이드를 사용하여 산 염화물을 통해 카르복실산으로부터 수득된다. 카르복실산 에스테르를 알콜로 환원시키는 수많은 방법들은 당업자에게 공지되어 있고, 문헌 [R.C. Larock in "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, p. 549-551]에서 찾을 수 있다. 바람직한 방법은 테트라히드로푸란과 같은 비양성자성 용매 중 수소화붕소리튬을 사용하여 실온 내지 환류 온도에서 약 1시간 내지 48시간 동안 환원시키는 것이다.

[0138] 반응식 I의 단계 B에서, 화학식 (2)의 알콜은 화학식 (3)의 메탄술포산 에스테르로 전환된다. 상기 알콜을 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 유기 염기와 배합하여 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중 메탄술포닐 클로라이드로 처리한다. 상기 반응을 0℃ 내지 실온에서 15분 내지 4시간 동안 유지시킨다. 생성물을 당업자에게 공지된 추출 기술로 분리한다.

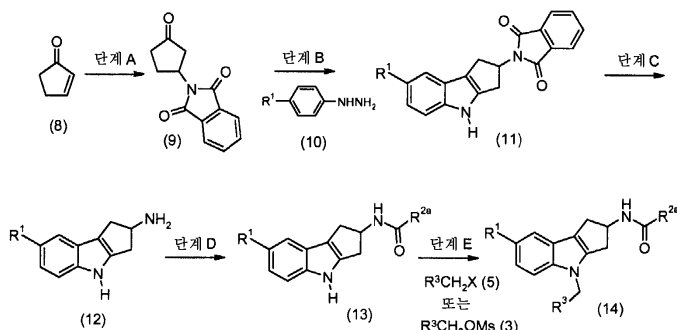
[0139] 반응식 I의 단계 C에서, 화학식 (4)의 화합물 (여기서, R³은 헤테로아릴임)을 할로겐화하여 화학식 (5)의 알킬 할라이드를 수득한다. 화학식 (4)의 화합물을 N-클로로숙신이미드 또는 N-브로모숙신이미드를 함유하는 사염화탄소 또는 에틸 아세테이트 중 과산화벤조일 또는 1,1'-아조비스이소부티로니트릴 또는 1,1'-아조비스(시클로헥산카르보니트릴)과 같은 유리 라디칼 개시자로 UV광의 조사하에 또는 UV광의 조사 없이 처리한다. 바람직한 방법은 1,1'-아조비스(시클로헥산카르보니트릴) 또는 1,1'-아조비스이소부티로니트릴 및 N-브로모숙신이미드로 약 실온 내지 사염화탄소의 환류 온도에서 약 4시간 내지 48시간 동안 처리하는 것이다. 이어서, 생성물은 불용성 성분의 여과 및 이후의 실리카 겔 크로마토그래피와 같은 표준 기술로 정제할 수 있다.

[0140] 별법으로, 반응식 I의 단계 C에서, 화학식 (4)의 헤테로아릴메틸을 트리클로로이소시아누르산으로 염소화하여 알킬 클로라이드 (여기서, X는 Cl임)를 수득할 수 있다. 상기 반응은 클로로포름과 같은 불활성 용매 중에서 수행되며 4시간 내지 72시간 동안 환류시킨다. 생성물은 실리카 패드를 통해 여과한 후에 크로마토그래피를 수행하여 분리한다.

[0141] 반응식 I의 단계 D에서, 화학식 (6)의 포르밀 피리딘을 비스-(2-메톡시에틸)아미노설퍼 트리플루오라이드를 사용하여 화학식 (7)의 디플루오로메틸피리딘으로 전환시킨다. 상기 반응을 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중에서 4시간 내지 24시간 동안 수행한 후에 NaHCO₃ 포화 용액으로 켄칭(quenching)시킨다. 이어서, 생성물은 통상의 추출 기술로 분리한다.

[0142] 반응식 I의 단계 E에서, 화학식 (7)의 디플루오로메틸 피리딘을 반응식 I의 단계 C에서 상기한 바와 같이 화학식 (5)의 브롬화알킬 (X는 Br임)로 전환시킨다.

반응식 II



[0143]

[0144] 반응식 II의 단계 A에서, 시클로펜테논 (8)을 마이클(Michael) 부가반응으로 프탈이미드와 반응시켜 (±)-2-(3-옥소-시클로펜틸)-이소인돌-1,3-디온 (9)을 수득한다. 상기 반응은 10/1 부피비의 메탄올/2 N Na₂CO₃ 중에서 바람직하게는 주위 온도에서 문헌 [O. Nowitzki, et. al. in Tetrahedron 1996, 52, 11799-11810]에 기재된 것과 유사한 조건을 이용하여 수행한다. 생성물을 물 첨가로 분리하고 (9)를 백색 고체로서 수득한다.

[0145] 반응식 II의 단계 B에서, (±)-2-(3-옥소-시클로펜틸)-이소인돌-1,3-디온 (9)을 전형적인 피셔(Fischer) 인돌 합성으로 화학식 (10)의 페닐히드라진과 반응시켜 화학식 (11)의 테트라히드로시클로펜타[b]인돌을 수득한다. 당업자는 양성자 및 루이스산을 둘다 포함하는, 피셔 인돌 합성이 일어나는 다양한 산성 조건이 있음을 알 것이다. 바람직한 조건은 빙초산 및 디옥산 중 4 N HCl의 혼합물을 50℃의 온도 내지 용매의 환류 온도에서 약 4시간 내지 24시간 동안 사용하는 것이다. 생성물을 물 첨가로 분리한 후, 생성된 고체를 여과한다. 상기 고체를 메탄올 중에서 초음파처리하여 충분한 순도의 물질을 수득한다. 별법으로, 상기 반응은 염화아연과 같은 루이스 산을 약 2 내지 4 당량의 양으로 사용하여 수행한다.

[0146] 단계 B에 바람직한 다른 조건은 에탄올을 환류 온도에서 약 4시간 내지 24시간 동안 사용하는 것이다. 상기 반응 혼합물을 여과한 후에 여액으로 실리카 겔 크로마토그래피를 실시하여 생성물을 분리하고 정제할 수 있다.

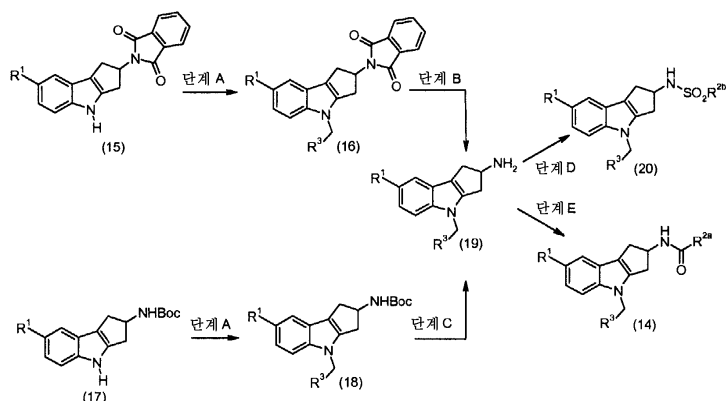
[0147] 반응식 II의 단계 C에서, 화학식 (11)의 프탈이미드기를 문헌 [M. Alajarin, et al (Eur. J. Org. Chem. 2002, 4222-4227)]에 기재된 바와 같은 조건을 이용하여 히드라진 또는 히드라진 수화물로 절단하여 화학식 (12)의 아미노테트라히드로시클로펜타[b]인돌을 수득한다. 바람직한 조건은 0℃ 내지 50℃의 온도, 바람직하게는 실온 정도에서 4시간 내지 72시간 동안 테트라히드로푸란/에탄올을 약 5.5/1 부피비의 혼합물로 사용하는 것이다. 생성된 프탈히드라지드는 여과로 제거하고, 여액을 농축시켜 생성물을 분리한 후에 당업계 공지 기술로 크로마토그래피를 실시하여 정제할 수 있다.

[0148] 반응식 II의 단계 D에서, 화학식 (12)의 아민을 당업자에게 공지된 조건을 이용하여 적절한 산 염화물, 클로로포르메이트, 디알킬디카르보네이트, 또는 카르바모일 클로라이드로 아실화하여 아미드, 카르바메이트, 또는 화학식 (13)의 우레아 (여기서, R²는 C(O)R^{2a}임)를 수득한다. 상기 아민을 테트라히드로푸란, 디클로로에탄 또는 디클로로메탄, N-메틸피롤리딘 또는 N,N-디메틸포름아미드, 또는 이들의 혼합물과 같은 불활성 용매 중에서 과량의 유기 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 배합한다. 바람직한 조건은 예를 들어 이소프로필클로로포르메이트의 존재하에 0℃ 내지 40℃의 온도에서 1시간 내지 72시간 동안 디클로로메탄 중 디이소프로필에틸아민을 사용하는 것이다. 생성물을 물 및 디에틸 에테르 첨가로 분리한 후에 교반하고 생성된 고체를 수집한다. 생성물이 적절한 유기 용매 중에 충분히 가용성인 경우에는, 이것을 추출 기술로 분리한 후에 헵탄과 같은 적합한 유기 용매 중에 슬러리화하고 여과로 분리할 수 있다.

[0149] 당업자는 화학식 (12)의 것과 같은 아민이 t-부톡시카르보닐 (BOC)기를 사용하여 (여기서, R^{2a}는 O-t-부틸임) 아민을 적합하게 보호하거나 또는 산 부가 염을 형성시키면 화학식 (13)의 중간체로서 종종 보다 적합하게 저장되고 취급될 수 있다는 것을 알 것이다. BOC기는 이후에 제거되며, 아민을 아실화하여 본 발명의 화합물의 원하는 아미드 또는 카르바메이트를 제조한다.

[0150] 반응식 II의 단계 E에서, 화학식 (13)의 테트라히드로시클로펜타[b]인돌을 R³CH₂-X (여기서, X는 Cl 또는 Br임) 또는 R³CH₂OSO₂Me로 알킬화하여 (반응식 I 참조) 화학식 (14)의 테트라히드로시클로펜타[b]인돌을 수득한다. 바람직한 조건은 DMF, DMSO 또는 N-메틸피롤리딘과 같은 불활성 용매 중 Cs₂CO₃을 20℃ 내지 100℃의 온도, 바람직하게는 45℃ 내지 60℃의 온도에서 2시간 내지 24시간 동안 사용하는 것이다. 생성물을 당업계 공지 기술로 분리하고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다. 별법으로, 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리딘 또는 테트라히드로푸란과 같은 불활성 용매 중 강염기, 예컨대 수소화나트륨, 수소화칼륨, 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 또는 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드를 사용하여 알킬화를 수행할 수도 있다. 바람직한 조건은 디메틸포름아미드 중 수소화나트륨을 0℃ 내지 80℃의 온도에서 4시간 내지 48시간 동안 사용하는 것이다. 화학식 (14)의 알킬화된 생성물을 당업자 공지 기술의 추출 및 크로마토그래피 기술로 분리한다.

반응식 III



[0151]

[0152] 반응식 III의 단계 A에서, 화학식 (15) 또는 화학식 (17)의 테트라히드로시클로펜타[b]인돌을 반응식 II의 단계 E에서와 같이 R³CH₂X (여기서, X는 Cl, Br임) 또는 R³CH₂OSO₂Me로 알킬화하여 화학식 (16) 또는 (18)의 테트라히드로시클로펜타 인돌을 수득한다.

[0153] 반응식 III의 단계 B에서, 화학식 (16)의 프탈이미드기를 반응식 II의 단계 C에서와 같이 히드라진 수화물 또는

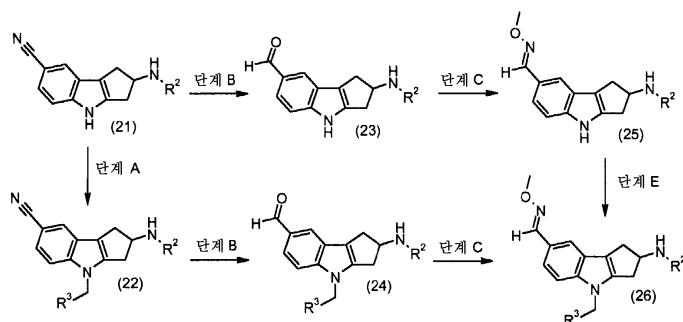
히드라진으로 절단하여 화학식 (19)의 아미노테트라히드로시클로펜타[b]인돌을 수득한다.

[0154] 별법으로, 반응식 III의 단계 C에서, 화학식 (19)의 아미노테트라히드로시클로펜타[b]인돌은 화학식 (18)의 t-부톡시카르보닐 (BOC) 보호된 아민의 탈보호로 생성할 수도 있다. BOC기를 제거하기 위한 통상의 탈보호 조건은 당업자에게 공지되어 있고, 문헌 [T. W. Green and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1991, 328-330]에서 찾을 수 있다. 바람직한 조건은 디옥산 중 4 M 염화수소를 약 0℃ 내지 50℃의 온도에서 약 10분 내지 24시간 동안 사용하는 것이다.

[0155] 반응식 III의 단계 D에서, 화학식 (19)의 아민을 트리에틸아민, 후니그(Hunig's) 염기 또는 1,4-디아자바이시클로[2.2.2]-옥탄 (DABCO)과 같은 염기를 사용하여 클로로포름 또는 디클로로메탄과 같은 적절한 용매 중 상응하는 술파모일 또는 술폰일 클로라이드와 50℃ 내지 60℃에서 반응시켜서 각각 화학식 (20)의 술파미드 또는 술폰아미드로 전환시킨다. 바람직한 조건은 클로로포름 및 염기로서 DABCO를 사용하는 것이다.

[0156] 별법으로, (14)는 반응식 III의 단계 E에 나타낸 바와 같이 적절한 산 염화물, 클로로포르메이트, 또는 카르바모일 클로라이드를 화학식 (19)의 아민과 반응시키고 본질적으로 반응식 II의 단계 D에 기재된 바와 같이 하여 제조할 수 있다.

반응식 IV



[0157]

[0158] 반응식 IV의 단계 A에서, 화학식 (21)의 테트라히드로시클로펜타[b]인돌을 반응식 II의 단계 E에 기재한 바와 같이 알킬화하여 화학식 (22)의 치환된 테트라히드로시클로펜타[b]인돌을 수득한다.

[0159] 반응식 IV의 단계 B에서, 화학식 (21) 또는 (22)의 니트릴을 화학식 (23) 또는 (24)의 알데히드로 환원시킨다. 상기 니트릴을 1/10 내지 1/2 비율 범위의 물/포름산 용매 혼합물 중 알루미늄-니켈 촉매로 처리한다. 사용되는 포름산은 98%, 96% 또는 88%일 수 있다. 상기 반응은 실온 내지 용매의 환류 온도에서 약 2시간 내지 48시간 동안 수행한다. 메탄올과 같은 양성자성 용매 첨가 후에 여과하고 여액을 농축시켜서 생성물을 분리한다. 잔류물을 예를 들어 중탄산나트륨 용액 및 에틸 아세테이트를 사용한 통상의 추출 기술로 추가 정제하여 알데히드를 수득하거나, 에탄올과 함께 초음파처리하고 추가의 정제를 수행하지 않는다.

[0160] 별법으로, 반응식 IV의 단계 B에서, R²가 tert-부톡시카르보닐 (BOC)인 경우에는 화학식 (21) 또는 (22)의 니트릴을 비-산성 조건, 예를 들어 금속 수소화물 환원제, 예컨대 수소화디소부틸알루미늄을 사용하여 환원시킨다. 상기 반응은 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중에서 수소화디소부틸알루미늄을 첨가한 후에 에틸 아세테이트를 첨가하고 30분 내지 2시간 동안 실온에서 교반하여 수행된다. 상기 반응물을 20% 수성 타르타르산나트륨과 함께 1시간 동안 교반한 후에 추출 기술로 분리한다.

[0161] 반응식 IV의 단계 D에서, 화학식 (23) 또는 (25)의 알데히드를 각각 화학식 (25) 또는 (26)의 메톡시미드로 전환시킨다. 상기 알데히드를 에탄올 또는 메탄올 중 메톡시아민의 히드록로라이드 염으로 0℃ 내지 100℃에서 약 2시간 내지 24시간 동안, 바람직하게는 실온에서 1시간 동안 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 수산화나트륨과 같은 염기의 존재하에 처리한다. 생성물을 농축시키고 물 중에 연화처리(trituration)하여 생성물을 분리한다. 별법으로, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고 추출 기술로 분리하며, 이후에는 크로마토그래피와 같은 표준 기술로 정제할 수 있다.

[0162] 반응식 IV의 단계 E에서, 화학식 (25)의 메톡시 테트라히드로시클로펜타 인돌을 반응식 II의 단계 E에서와 같이 알킬화하여 화학식 (26)의 N-치환된 메톡시 테트라히드로시클로펜타 인돌을 수득한다.

[0163] 생물학적 활성의 결정:

- [0164] 본원에서 사용된 바와 같이, " K_d "는 리간드-수용체 복합체에 대한 평형 해리 상수를 지칭하고; " K_i "는 약물-수용체 복합체에 대한 평형 해리 상수를 지칭하는 것으로, 평형시에 결합 부위의 절반에 결합할 약물의 농도에 대한 지표이며; " IC_{50} "은 해당 작용제에 가능한 최대 억제 반응의 50%를 일으키는 작용제의 농도를 지칭하거나, 별법으로는 수용체에 대한 리간드 결합의 50% 대체를 일으키는 작용제의 농도를 지칭하고; " EC_{50} "은 해당 작용제에 가능한 최대 반응의 50%를 일으키는 작용제의 농도를 지칭하고; " ED_{50} "은 투여된 치료제의 최대 반응의 50%를 일으키는 상기 치료제의 투여량을 지칭한다.
- [0165] 스테로이드 호르몬 핵 수용체 결합 검정:
- [0166] 인간 GR (글루코코르티코이드 수용체), AR (안드로겐 수용체), MR (염류코르티코이드 수용체) 또는 PR (프로게스테론 수용체)을 과발현하는 인간 배아 신장 HEK293 세포의 세포 용해물을 수용체-리간드 경쟁 결합 검정에 사용하여 K_i 값을 결정하였다.
- [0167] 간략하게 설명하면, 20 mM Hepes 완충제 (pH = 7.6), 0.2 mM EDTA, 75 mM NaCl, 1.5 mM $MgCl_2$, 20% 글리세롤, 20 mM 몰리브덴산나트륨, 0.2 mM DTT (디티오프레이톨), 20 $\mu g/mL$ 아프로티닌 및 20 $\mu g/mL$ 류펩틴을 함유하는 완충제 중에서 스테로이드 수용체 경쟁 결합 검정을 실시하였다. 전형적으로, 스테로이드 수용체 결합 검정은 웰 1개 당 방사선-표지된 리간드, 예컨대 GR 결합의 경우에는 0.3 nM [3H]-덱사메타손, AR 결합의 경우에는 0.36 nM [3H]-메틸트리에놀론, MR 결합의 경우에는 0.25 nM [3H]-알도스테론, PR 결합의 경우에는 0.29 nM [3H]-메틸트리에놀론, 및 293-GR 용해물 20 μg , 293-AR 용해물 22 μg , 293-MR 용해물 20 μg 또는 293-PR 용해물 40 μg 을 포함하였다. 검정은 전형적으로 96웰 포맷으로 실시하였다. 경쟁하는 시험 화합물을 약 0.01 nM 내지 10 μM 범위의 다양한 농도로 첨가하였다. GR 결합의 경우에는 500 nM 덱사메타손, MR 결합의 경우에는 500 nM 알도스테론, 또는 AR 및 PR 결합의 경우에는 500 nM 메틸트리에놀론의 존재하에 비-특이적 결합을 측정하였다. 결합 반응물 (140 μl)을 밤새 4°C에서 인큐베이션한 후에 차가운 목탄-텍스트란 완충제 (검정 완충제 50 mL 당 목탄 0.75 g 및 텍스트란 0.25 g을 함유함) 70 μl 를 각 반응물에 첨가하였다. 플레이트를 4°C의 오비탈 진탕기에서 8분 동안 혼합하였다. 이어서, 상기 플레이트를 3,000 rpm으로 4°C에서 10분 동안 원심분리하였다. 이어서, 상기 결합 반응 혼합물 120 μl 분취액을 또다른 96웰 플레이트로 옮기고, 월락(Wallac) 옵티페이스 하이세이프(Optiphase Hisafe) 3TM 섬광계수액 175 μl 를 각 웰에 첨가하였다. 상기 플레이트를 밀폐하여 오비탈 진탕기에서 격렬하게 진탕시켰다. 2시간 동안 인큐베이션한 후에, 플레이트를 월락 마이크로베타(Microbeta) 계수기에서 판독하였다.
- [0168] 상기 데이터를 이용하여 IC_{50} 추정치 및 10 μM 에서의 억제율(%)을 계산하였다. GR 결합의 경우에는 [3H]-덱사메타손, AR 결합의 경우에는 [3H]-메틸트리에놀론, MR 결합의 경우에는 [3H]-알도스테론, 또는 PR 결합의 경우에는 [3H]-메틸트리에놀론에 대한 K_d 를 포화 결합으로 결정하였다. 화합물에 대한 IC_{50} 값을 쉹-프루소프(Cheng-Prusoff) 식에 따라 K_i 로 전환시켰다.
- [0169] 본질적으로 상기한 바와 같은 프로토콜에 따라, 본 발명의 예시된 화합물은 AR 결합 검정에서 K_i 가 500 nM 이하인 것으로 나타났다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 AR 결합 검정에서 K_i 가 100 nM 이하, 더욱 바람직하게는 50 nM 이하인 것으로 나타났다. 또한, 본 발명의 예시된 화합물은 인간 MR, 인간 GR, 및 인간 PR 각각에 비해 AR에 선택적으로 결합 (K_i 가 더 낮음)하였다.
- [0170] 본 발명의 화합물이 스테로이드 호르몬 수용체의 활성을 조정하는 능력 (즉, 작동시키거나, 부분적으로 작동시키거나, 부분적으로 길항하거나, 또는 길항하는 능력)을 입증하기 위해서, 핵 수용체 단백질 및 호르몬 반응 요소-리포터 유전자 구축물로 일시적으로 형질감염시킨 세포 내에서 표적 유전자 발현의 기능적 조절을 검출하는 생물검정을 수행하였다. 기능적 검정에 사용된 용매, 시약, 및 리간드는 시판 공급업체로부터 쉽게 구할 수도 있고, 또는 당업자가 제조할 수도 있다.
- [0171] 스테로이드 호르몬 핵 수용체 조정의 기능적 검정:
- [0172] 인간 배아 신장 HEK293 세포를 퓨진(Fugene)TM (로셰 다이그나노스틱스(Roche Diganostics)) 형질감염 시약을 사용하여 스테로이드 호르몬 수용체 및 리포터 유전자 플라스미드로 형질감염시켰다. 간략하게 설명하면, 루시

퍼라제 리포터 cDNA의 TK (티미딘 키나제) 프로모터 상류 및 프로바진(probasin) ARE (안드로겐 반응 요소 5'GGTTCTTGGAGTACT3' (서열 1))의 2개 카피를 함유하는 리포터 플라스미드를 바이러스 CMV (사이토메갈로바이러스) 프로모터를 사용하여 인간 안드로겐 수용체 (AR)를 구성적으로 발현하는 플라스미드를 함유하는 HEK293 세포에 형질감염시켰다. 루시퍼라제 리포터 cDNA의 TK 프로모터 상류 및 GRE (글루코코르티코이드 반응 요소 5'TGTACAGGATGTTCT'3 (서열 2))의 2개 카피를 함유하는 리포터 플라스미드를 바이러스 CMV 프로모터를 사용하여 인간 글루코코르티코이드 수용체 (GR), 인간 염류코르티코이드 수용체 (MR), 또는 인간 프로게스테론 수용체 (PR)를 구성적으로 발현하는 플라스미드를 함유하는 세포에 형질감염시켰다. 세포를 T150 cm² 플라스크에서 5% 목탄-스트립핑(stripping) 소 태아 혈청 (FBS)을 함유하는 DMEM 배지 중에서 형질감염시켰다. 형질감염된 세포를 밤새 인큐베이션한 후에 트립신 처리하여 96웰 디쉬에서 5% 목탄-스트립핑 FBS를 함유하는 DMEM 배지 중에 플레이팅하고, 4시간 동안 인큐베이션한 후에 약 0.01 nM 내지 10 μM 범위의 다양한 농도의 시험 화합물에 노출시켰다. 상기 검정의 길항제 방식에서는, 각 수용체에 대해 효능제를 낮은 농도로 배지에 첨가하였다 (GR의 경우에는 0.25 nM 텍사메타손, AR의 경우에는 0.3 nM 메틸트리에놀론, PR의 경우에는 0.05 nM 프로메게스톤, MR의 경우에는 0.05 nM 알도스테론). 세포를 시험 화합물과 24시간 동안 인큐베이션한 후에 용해시키고, 표준 기술을 이용하여 루시퍼라제 활성을 결정하였다.

[0173] 데이터를 4 파라미터-핏팅(fitting) 로지스트형 곡선 피트에 핏팅하여 EC₅₀ 값을 결정하였다. 효능 백분율(%) (포화된 최대 반응을 나타내는 화합물) 또는 최대 자극 백분율(%) (포화되지 않은 최대 반응을 나타내는 화합물)을 하기하는 참조 효능제로 얻어진 최대 자극에 대해 결정하였다: AR 검정의 경우에는 100 nM 메틸트리에놀론, PR 검정의 경우에는 30 nM 프로메게스톤, MR 검정의 경우에는 30 nM 알도스테론, GR 검정의 경우에는 100 nM 텍사메타손. IC₅₀ 값은 길항제 방식 검정 데이터를 사용하여 유사하게 결정할 수 있다. 길항제 방식에서는, 낮은 농도의 효능제 (GR의 경우에는 0.25 nM 텍사메타손, AR의 경우에는 0.3 nM 메틸트리에놀론, PR의 경우에는 0.05 nM 프로메게스톤, MR의 경우에는 0.05 nM 알도스테론)의 존재하에서의 시험 화합물 활성을 시험 화합물 없이 동일한 낮은 농도의 효능제에 의해 생성된 반응과 비교하여 억제율(%)을 결정하였다.

[0174] C2C12 AR/ARE 리포터 검정:

[0175] 근육 조직에서의 효능제 활성화에 대한 지표로서, C2C12 AR/ARE 리포터 검정을 실시하였다. 간략하게 설명하면, 마우스 근육모세포 C2C12 세포를 퓨진™ 시약을 사용하여 동시 형질감염시켰다. 루시퍼라제 리포터 cDNA의 TK 프로모터 상류 및 GRE/ARE (글루코코르티코이드 반응 요소/안드로겐 반응 요소 5'TGTACAGGATGTTCT'3 (서열 3))를 함유하는 리포터 플라스미드를 바이러스 CMV 프로모터를 사용하여 인간 안드로겐 수용체 (AR)를 구성적으로 발현하는 플라스미드를 함유하는 세포에 형질감염시켰다. 세포를 T150 cm² 플라스크에서 4% 또는 10% 소 태아 혈청 (FBS)을 함유하는 DMEM 배지 중에서 형질감염시켰다. 형질감염된 세포를 5시간 동안 인큐베이션한 후에 트립신 처리하여 96웰 디쉬에서 10% 목탄-스트립핑 FBS를 함유하는 DMEM 배지 중에 플레이팅하고, 2시간 동안 인큐베이션한 후에 약 0.01 nM 내지 10 μM 범위의 다양한 농도의 시험 화합물에 노출시켰다. 세포를 화합물과 48시간 동안 인큐베이션한 후에 용해시키고, 표준 기술을 이용하여 루시퍼라제 활성을 결정하였다. 데이터를 4 파라미터-핏팅 로지스트형으로 핏팅하여 EC₅₀ 값을 결정하였다. 효능 백분율(%)은 10 nM 메틸트리에놀론으로 얻어진 최대 자극에 대해 결정하였다.

[0176] 당업자는 상기한 것과 유사한 스테로이드 호르몬 핵 호르몬 수용체 조정의 기능적 검정을 쉽게 디자인할 수 있다. 본질적으로 상기한 바와 같은 프로토콜에 따라, 본 발명의 예시된 화합물은 C2C12 AR/ARE 리포터 검정에서 EC₅₀이 1000 nM 이하인 것으로 나타났다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 C2C12 AR/ARE 리포터 검정에서 EC₅₀이 100 nM 이하, 더욱 바람직하게는 50 nM 이하인 것으로 나타났다.

[0177] 효능 및 선택성의 생체내 모델:

[0178] 수컷 위스타(Wistar) 래트 (12주령)를 승인된 절차에 따라 거세 (생식선제거 또는 "GDX")하고 (찰스 리버 랩스 (Charles River Labs)) 8주가 지나게 하였다. 주령에 맞춰 모의(sham)-수술한 마우스도 준비하였다 (모의-수술한 마우스는 고환을 제거하지 않았다는 점을 제외하고는 거세된 동물과 동일한 수술 절차를 진행한 동물임). 상기 동물들을 역전된 12시간 명암 주기 (암 주기가 10:00/22:00임)의 항온실 (24℃)에 가두고, 물과 먹이는 무제한으로 제공하였다.

[0179] 생체내 효능을 입증하기 위해서, 본 발명의 화합물을 거세한 20주령 래트 (체중: 약 400 내지 450 g)에게 매일

경구 위관영양 또는 피하 주사로 투여하였다. 동물들을 체중에 따라 무작위화한 후에 시험 슬롯을 재정비하여 모든 처치군의 출발 체중이 서로 5% 이내이도록 하였다. 통상적인 비히클을 사용하여 시험 화합물을 상기 동물들에게 투여하였다. 예를 들어, 경구 투여에는 멸균 H₂O 중 1% 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 (CMC) + 0.25 % 트윈(Tween) 80을 사용할 수 있고, 피하 주사에는 6% 에틸-알콜 (EtOH) + 94% 시클로덱스트란 (CDX)을 사용할 수 있다. 비히클만을 처치한 모의-수술한 래트를 처치 양성 대조군으로 사용하였고, 비히클만을 처치한 거세한 래트를 처치 음성 대조군으로 사용하였다.

[0180] 시험 동물에게 2주의 기간에 걸쳐 본 발명의 화합물을 1일 당 예를 들어 0.3, 1, 3, 10 또는 30 mg/kg으로 경구 또는 피하 투여하였다. 2주 동안의 처치 후에, 활성에 대한 지표로서 시험 군에서 항문거근 (Levator Ani (LA) muscle)의 습윤 중량을 측정하고, 거세한 비히클 단독 처치 대조군의 항문거근 습윤 중량과 비교하였다. 시험 군과 비히클 단독 처치 군 둘다에서 얻어진 상기 근육의 습윤 중량을 전체 체중에 대하여 표준화하였다. 조직-선택적 활성에 대한 지표로서 시험 동물의 정낭 (SV)의 습윤 중량을 모의-수술한 비히클 단독 처치 군의 정낭 습윤 중량과 유사하게 비교하였다. 다시, 시험군과 비히클 단독 처치 군 둘다에서 얻어진 상기 정낭의 습윤 중량을 전체 체중에 대하여 표준화하였다.

[0181] 항문거근 습윤 중량에 추가하여, 부검 동안에 래트의 좌측 경골을 단리하여 골단을 벗겨낸 후에 상기 골 주위의 연부 조직을 조심스럽게 제거하였다. 이어서, 이 샘플을 Tris 완충제 (pH 7.5) 중 0.2% 콜라게나제를 함유하는 용액에 넣었다. 이로써 수득한 골막 외층의 효소 절제물을 사용하여, 골모세포/골 동화 활성에 대한 지표인 알칼리성 포스파타제 활성을 결정하는 검정을 즉시 실시하였다. 간략하게 설명하면, 샘플 30 μ l를 파라-니트로 페닐 포스페이트 (PNPP) 기질 완충제 (피어스(Pierce) 카탈로그 번호 37621) 200 μ l를 함유하는 에피튜브 (epitube)에 넣었다. 정제된 알칼리성 포스파타제 (시그마(Sigma) 카탈로그 번호 P4252)를 사용하여 표준 곡선을 만들고, 상기 샘플을 Abs₄₀₅의 플레이트 판독기에서 판독하여 골막 알칼리성 포스파타제 (PALP) 활성을 결정하였다. 시험군과 비히클 단독 처치 군 둘다에서 얻어진 결과를 전체 체중에 대해 표준화할 수 있다.

[0182] 효능 백분율(%) (% Eff.) 값은 하기와 같이 하여 결정할 수 있다:

[0183] % Eff. = ((시험 동물의 LA 또는 SV의 습윤 중량 또는 시험 동물 중 PALP의 활성/시험 동물의 전체 체중)/(대조군 동물의 LA 또는 SV의 습윤 중량 또는 대조군 동물 중 PALP의 활성/대조군 동물의 전체 체중)) \times 100.

[0184] 본질적으로 상기한 바와 같은 절차에 따라, 실시예 74의 화합물이 앞서 언급한 효능 및 선택성의 래트 생체내 모델에서 다음과 같은 활성을 나타냈다:

| 투여량 (mg/kg/일), 경로 | LA 중량 효능 백분율(%) vs. 대조군 (GDX) (ANOVA, p < 0.05) | SV 중량 효능 백분율(%) vs. 대조군 (모의-수술) (ANOVA, p < 0.05) | PALP 효능 백분율(%) vs. 대조군 (GDX) (ANOVA, p < 0.05) |
|-------------------------|--|--|---|
| 3, po | 134 | 6 | 95 |
| 10, po | 195 | 8 | 116 |
| 30, po | 186 | 14 | 107 |

[0186] p.o. = 경구 투여 경로

[0187] LA = 항문거근, SV = 정낭

[0188] GDX = 생식선제거

[0189] 골 소실과 관련이 있는 장애의 생체내 모델:

[0190] 본 발명의 화합물이 골 소실과 관련이 있는 장애, 예를 들어 골다공증 또는 골감소증을 치료하는 능력이 있음을 입증하기 위해서, 당업자에게 공지된 다른 동물 모델을 사용할 수 있다. 이러한 모델의 예는 문헌 ([Y. L. Ma et al., Japanese Journal of Bone and Mineral Metabolism 23 (Suppl.):62-68 (2005)], [Y.L. Ma et al., Endocrinology 144:2008-2015 (2003)] 및 [K. Hanada et al., Biol. Pharm. Bull. 26(11):1563-1569 (2003)])에 기재되어 있다. 특히, 난소적출술로 유도된 에스트로겐 결핍 골감소증의 암컷 래트 모델, 및 정소적출술로 유도된 안드로겐 결핍 골감소증의 수컷 래트 모델을 언급할 수 있다.

[0191] 난소적출술로 유도된 에스트로겐 결핍 골감소증 모델:

[0192] 약 220 g 중량이고 6개월령이며 임신 경험이 없는(virgin) 스프라그 돌리(Sprague Dawley) 암컷 래트 (미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재의 하를란 인더스트리스(Harlan Industries))를 가두고, 먹이 (0.5% 칼슘 및 0.4% 인을 함유하는 TD 89222; 미국 위스콘신주 매디슨 소재의 테크래드(Teklad))와 물을 무제한으로 공급하였다. 상기 동물 (모의-수술한 대조군 제외)에게 양쪽 난소 둘다에 대해 난소적출술(Ovx)을 행한 후에 처치군으로 무작위화하였고, 이때 군 당 7 마리 내지 8 마리의 래트가 되도록 하였다. 각 검정은 전형적으로 비히클을 처치한 모의-난소적출술(Sham) 및 난소적출술을 실시한 대조군(Ovx)을 포함하는, 최소 2개 세트의 대조군을 포함하였다. Ovx 래트에서는 시험 화합물 처치 전에 1개월 동안 골 상실이 일어나 골감소증이 발생하게 했다. Ovx 동물에게 8주 동안 시험 화합물을 위관영양법으로 경구 투여하였다. 양성 대조군으로서, 재조합 인간 PTH(1-38) (약 10 μ g/kg/일, 피하)을 Ovx 동물의 하위세트에 투여할 수 있다. 시험 프로토콜의 완료 후, 정량적인 전산화 단층촬영술(QCT, 노를랜드/스트라테크(Norland/Stratec), 미국 위스콘신주 포트 아트킨슨)을 이용하여 추골 L-5 및 대퇴골의 부피측정(volumetric) 골 염류 밀도 (BMD, mg/cc)를 분석하였다. 대퇴 골간에 대한 3점 굽힘 및 근위 대퇴골에 대한 파단 하중(load-to-failure)의 생체역학적 분석을 물질 기계 시험 기기 (모델: 661.18c-01, 미국 미네소타주 미네아폴리스 소재의 엠티에스 코퍼레이션(MTS Corp.))를 사용하여 수행하고, 테스트웍스(TestWorks) 4² 소프트웨어 (엠티에스 코퍼레이션)를 이용하여 분석하였다.

[0193] 정소적출술로 유도된 안드로겐 결핍 골감소증 모델:

[0194] 약 485 g 중량의 6개월령 스프라그 돌리 수컷 래트 (미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재의 하를란 인더스트리스)를 가두고, 먹이 (0.5% 칼슘 및 0.4% 인을 함유하는 TD 89222; 미국 위스콘신주 매디슨 소재의 테크래드)와 물을 무제한으로 공급하였다. 상기 동물 (모의-수술한 대조군 제외)에게 양쪽 정소 둘다에 대해 정소적출술(Orx)을 행한 후에 처치군으로 무작위화하였고, 이때 군 당 7 마리 내지 8 마리의 래트가 되도록 하였다. 각 검정은 전형적으로 비히클을 처치한 모의-정소적출술(Sham) 및 정소적출술을 실시한 대조군(Orx)을 포함하는, 최소 2개 세트의 대조군을 포함하였다. Orx 래트에서는 시험 화합물 처치 개시 전에 2개월 동안 골 상실이 일어나 골감소증이 발생하게 했다. Orx 동물에게 8주 동안 시험 화합물을 위관영양법으로 경구 투여하였다. 양성 대조군으로서, 재조합 인간 PTH(1-38) (약 10 μ g/kg/일, 피하)을 Orx 동물의 하위세트에 투여할 수 있다. 시험 프로토콜의 완료 후, 난소적출술을 실시한 암컷 래트 모델에 대하여 상기한 바와 같이 척추골 및 대퇴골의 BMD 및 대퇴골의 생체역학 분석을 실시할 수 있다. (일반적으로, 문헌 [Ma et al., JBMR 17:2256-2264 (2002)] 및 [Turner et al., Bone [Review] 14:595-608 (1993)] 참조).

[0195] 상기한 동물 모델 프로토콜은 본 발명의 화합물 및 방법에 이용하기 위해 쉽게 변형될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다.

실시예

[0196] 하기하는 제조예 및 실시예는 본 발명을 추가로 예시하며, 앞서 일반적으로 기재한 바와 같은 임의의 신규 화합물을 비롯한 화학식 I의 화합물의 전형적인 합성법을 나타낸다. 시약 및 출발 물질은 당업자가 쉽게 구할 수도 있고, 또는 당업자가 쉽게 합성할 수도 있다. 제조예 및 실시예는 예시하기 위한 것이지 제한하는 것이 아니며, 당업자라면 각종 변형을 가할 수 있음을 이해해야 한다.

[0197] 본원에서 사용된 바와 같이, "TLC"는 박막 크로마토그래피를 나타내고, "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피를 나타내고, "GC/MS"는 기체 크로마토그래피-질량 분광법을 나타내고, "LC-ES/MS"는 액체 크로마토그래피-전자 분무 질량 분광법을 나타내고, " R_f "는 체류 인자를 나타내고, " R_t " 또는 " T_R "은 체류 시간을 나타내고, " δ "는 테트라메틸실란으로부터의 백만분율 낮은 장을 나타내고, "TFA"는 트리플루오로아세트산을 나타내고, "THF"는 테트라히드로푸란을 나타내고, "DMF"는 N,N-디메틸포름아미드를 나타내고, "DMSO"는 디메틸 술폭시드를 나타내고, "MTBE"는 tert-부틸 메틸 에테르를 나타내고, "PPh₃"은 트리페닐포스핀을 나타내고, "DEAD"는 디에틸 아조디카르복실레이트를 나타내고, "Pd-C"는 탄소상 팔라듐을 나타내고, NaBH(OAc)₃은 트리아세톡시수소화붕소나트륨을 나타내고, "Bn"은 벤질을 나타내고, "BnNH₂"는 벤질 아민을 나타내고, "MeOH"는 메탄올을 나타내고, "EtOH"는 에탄올을 나타내고, "EtOAc"는 에틸 아세테이트를 나타내고, "NBS"는 N-브로모숙신이미드를 나타내고, AIBN은 2,2'-아조비스이소부티로니트릴을 나타내고, "ee"는 거울상이성질체 과량을 나타낸다.

[0198] 광학 회전은 편광계를 사용하는 것과 같은 표준 기술로 측정된다. 본 발명의 화합물의 R 또는 S 배위는 X선 분석 및 키랄-HPLC 체류 시간과의 상관관계와 같은 표준 기술로 측정될 수 있다.

[0199] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 명칭은 ChemDraw⁷ 버전 7.0.1로 제공된 것이다.

[0200] 중간체 1

[0201] (±)-2-(3-옥소-시클로펜틸)-이소인돌-1,3-디온

[0202] 시클로펜테논 (100 g, 1.2 mol) 및 프탈이미드 (170 g, 1.2 mmol)를 MeOH (900 mL) 중에서 혼합하여 18시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 기계적 교반기로 격렬하게 교반하고, 2 M 수성 Na₂CO₃ (80 mL)을 첨가하였다. 대략 2시간 후에 농후한 백색 침전물이 형성되었다. 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 백색 고체를 진공 여과로 수집하여 메탄올로 세정하였다. 상기 고체를 물 (300 mL) 중에 현탁시켜 3시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 수집하고 40℃의 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 표제 화합물 195 g (71%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.85-7.77

(m, 4H), 4.90 (m, 1H), 2.67 (ddd, 1H, *J*=18.5, 6.2, 1.3 Hz), 2.54 (dd, 1H, *J*=18.5, 9.2 Hz),

2.45 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 3H); MS (*m/z*): 230 (M+1, 약함).

[0203]

[0204] 중간체 2

[0205] (±)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴

[0206] HOAc (200 mL) 중 (±)-2-(3-옥소-시클로펜틸)-이소인돌-1,3-디온 (12.7 g, 55.3 mmol) 및 4-시아노페닐히드라진-HCl (8.53 g, 50.3 mmol) 및 4 N HCl 디옥산 (50 mL)을 혼합하였다. 상기 반응물을 기계적 교반을 이용하여 90℃로 18시간 동안 가열한 후에 4 N HCl 디옥산 (20 mL)을 더 첨가하였다. 상기 반응물을 100℃로 18시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물 (600 mL)로 희석하고, 흑색 고체를 진공 여과로 수집하였다. 상기 고체를 MeOH (200 mL)와 함께 초음파처리한 후에 수집하고 진공 오븐에서 건조시켜 회갈색 고체 10.94 g (66%)을 수득하였다. MS (*m/z*): 328 (M+1), 326 (M-1).

[0207] 중간체 3

[0208] (±)-2-(7-트리플루오로메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-이소인돌-1,3-디온

[0209] (4-트리플루오로메톡시-페닐)-히드라진 히드로클로라이드 (1.5 g, 6.56 mmol) 및 EtOH (20 mL) 중 (±)-2-(3-옥소-시클로펜틸)-이소인돌-1,3-디온을 혼합하고 14시간 동안 환류 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 Et₂O (150 mL)로 희석하였다. 상기 혼합물을 초음파조에 10분 동안 넣었다가 고체를 여과해 냈다. 여액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 상기 물질을 10%→60% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 (120 g)에서 정제하여 표제 화합물 520 mg (22%)을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.22 (s, 1H), 7.85 (m, 4H), 7.38 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.28

(d, 1H, *J* = 1.3 Hz), 6.96 (dd, 1H, *J* = 8.8, 1.3 Hz), 5.41 (m, 1H), 3.38-3.11 (m, 4H).

[0210]

[0211] 중간체 4

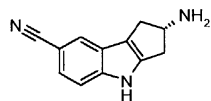
[0212] (±)-2-아미노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴

[0213] 기계적 교반기가 장착된 3구 둥근 바닥 플라스크에서 THF (3100 mL) 및 에탄올 (550 mL)의 혼합물을 제조하였다. 상기 혼합물에 조 2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 (170 g, 0.52 mol)을 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 히드라진 수화물 (90 mL, 1.9 mol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. LC/MS로 체크하여 출발 물질이 더 이상 남아있지 않음을 확인하였다. 조 반응물을 진공에서 여과하고, 고체를 THF (2×200 mL)로 세척하였다. 모액을 수집하고, 용매를 진공하에 제거하였다. (2 M NH₃/MeOH)/CH₂Cl₂ (3%→10%)를 사용한 실리카 겔 여과 (1.5" 높이, 매우 넓은 SiO₂ 패드)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물을 수집하고 용매를 제거하였다. 아세트 니트릴 (180 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 15분 동안 환류시킨 후에 실온으로 냉각시켰다. 갈색 고체를 여과로 수집하고 40℃ 진공에서 밤새 건조시켜 라세미 표제 화합물 55 g (60%)을 수득하였다. GC-MS: 198 (M+), 196 (M-).

[0214] 주: 이 시점에 라세미 아민의 거울상이성질체를 분리하거나, 또는 라세미 물질로 합성을 계속하고 최종 화합물의 키랄 정제용-HPLC 분리를 실시하였다.

[0215] **중간체 4a**

[0216] **(S)-2-아미노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴**



[0217]

[0218] 기계적 교반기 및 응축기가 장착된 2 L 플라스크에서 에탄올 (945 mL) 및 (±)-2-아미노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 (40 g, 0.203 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 교반하고 완전한 용해가 달성될 때까지 60℃ 내지 65℃로 가열하였다. D-피로글루탐산 (28.4 g, 0.192 mmol) 및 물 (55 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 20분 동안 환류 가열하였다. 90분에 걸쳐 40℃ 내지 45℃로 냉각시켰다. 40℃ 내지 45℃에서 1시간 동안 교반한 후에 2시간에 걸쳐 24℃로 냉각시켰다. 이 온도에서 2시간 더 교반하였다. 결정질 고체를 여과로 분리하고 EtOH/물 (95:5)의 혼합물 (3×50 mL)로 세척하였다. 고체를 50℃ 진공에서 밤새 건조시켜 피로글루탐산 염 23 g을 수득하였다.

[0219] 유리 염기의 분리: 상기 피로글루탐산 염을 물 (150 mL)에 첨가하고, 완전한 용해가 달성될 때까지 교반하였다. 규조토 패드로 여과하였다. 수용액을 수집하여 진한 수성 암모니아를 첨가하여 pH가 9가 되도록 조정하였다. 회백색 고체를 여과로 수집하여 50℃ 진공에서 밤새 건조시켜 (S)-2-아미노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 [$\geq 94\%$ ee (컬럼, 키라셀(Chiracel) OJ (4.6×250 mm, 10 μ m); 용매, 20% EtOH/(0.2% 디메틸에틸아민/헥산), 라세미 혼합물에 대해 체크함)] 13.5 g (35%)을 수득하였다. 비선광도: $[\alpha]_D^{25} -68.3^\circ$ (MeOH).

[0220] **중간체 4b**

[0221] **(R)-2-아미노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴**

[0222] L-피로글루탐산을 사용하고 본질적으로 중간체 4a에 대해 기재한 바와 같이 하여 표제 화합물을 제조하였다. 생성물 (97% ee)의 비선광도 결과는 다음과 같았다: $[\alpha]_D^{25} +63^\circ$ (EtOH).

[0223] **중간체 5**

[0224] **(±)-7-트리플루오로메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일아민**

[0225] (±)-2-(7-트리플루오로메톡시-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-이소인돌-1,3-디오넨을 사용하고 본질적으로 중간체 4에 대해 기재한 바와 같이 하여 제조하였다. MS (m/z): 257 (M+1), 255 (M-1).

[0226] **중간체 6**

[0227] **(±)-(7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르**

[0228] 질소하에서 (±)-2-아미노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 (7.0 g, 35.5 mmol)을 CH₂Cl₂ (70 mL) 중 디이소프로필에틸아민 (7.4 mL, 42.6 mmol)과 혼합하였다. 이소프로필 클로로포르메이트 (톨루엔 중 1.0 M, 42.6 mL, 42.6 mmol)를 첨가하고, 밤새 실온에서 교반하였다. 물 (100 mL) 및 에틸 에테르 (50 mL)로 희석하여 10분 동안 교반하고 고체를 수집하였다. 건조시킨 후에 표제 화합물 7.42 g (61%)을 황갈색 고체로서 수득하였다. MS (m/z): 284 (M+1), 282 (M-1).

[0229] 적절한 산 염화물, 클로로포르메이트, 또는 디알킬 디카르보네이트를 사용하고, 염기로서 트리에틸아민 및 디이소프로필에틸아민을 서로 바꿔 사용하여 본질적으로 중간체 6의 제조에 대해 기재한 바와 같이 하여 하기 표 1의 중간체를 제조하였다:

표 1

| 중간체 | 화학명 | MS (m/z) |
|-----|---|------------------------|
| 7 | (±)-N-(7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-이소부티르아미드 | 268 (M+1) 266 (M-1) |
| 8 | (±)-시클로프로판카르복실산 (7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-아미드 | 266 (M+1) 264 (M-1) |
| 9 | (±)-(7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 <i>tert</i> -부틸 에스테르 | 데이터 없음 |
| 10 | (±)-(7-트리플루오로메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 343 (M+1) |
| 11 | (±)-(7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 에틸 에스테르 | 270 (M+1) 268 (M-1) |
| 12 | (R)-시클로프로판카르복실산 (7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-아미드 | 데이터 없음 |
| 13 | (S)-시클로프로판카르복실산 (7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-아미드 | 데이터 없음 |
| 14 | (R)-(7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 284 (M+1) 282 (M-1) |
| 15 | (S)-(7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 284 (M+1) 282 (M-1) |
| 16 | (R)-(7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 <i>tert</i> -부틸 에스테르 | 296 (M-1) |
| 17* | (S)-(7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 <i>tert</i> -부틸 에스테르 | 데이터 없음 |

* 별법으로, 중간체 17을 중간체 9의 키랄 크로마토그래피로 수득하였다.

중간체 18

(±)-N-[7-(메톡시이미노-메틸)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-이소부티르아미드

(±)-N-[7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-이소부티르아미드 (5 g, 18.7 mmol) 및 물/96 % 포름산, 1/10 (110 mL) 중 Al-Ni 촉매 (15 g)를 혼합하였다. 18시간 동안 환류시키고 Al-Ni 촉매 (13 g)를 첨가하고, 5시간 더 환류시켰다. 냉각시켜 MeOH로 희석하고 무기물질을 여과해 냈다. 여액을 농축시켜 EtOH (200 mL)를 첨가하고, 15분 동안 초음파처리를 실시하였다. 불용성 물질을 여과하고, 조 알데히드 용액에 물 (25 mL) 중 용해된 O-메톡시아민-HCl (120 mmol)을 첨가하고, 5.0 N NaOH를 사용하여 상기 혼합물을 염기성 (pH = 9 내지 12)으로 만들었다. 실온에서 18시간 동안 교반하고, 용매 대부분을 감압하에 제거하였다. 잔류 물을 물과 혼합하고, 30분 동안 초음파처리하였다. 갈색 고체 4.39 g을 단리하였다. 상기 물질을 30%→100% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔에서 정제하여 표제 화합물 530 mg (10%)을 얻은 황색 고체로서 수득하였다. MS (m/z): 300 (M+1), 298 (M-1).

중간체 19

(R)-N-[7-(메톡시이미노-메틸)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드

디클로로메탄 (15 mL) 및 (R)-[7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 (2 g, 6.73 mmol)를 합하고, 10분 동안 질소하에 실온에서 교반하였다. 디이소부틸알루미늄 수소화물 (염화메틸렌 중 1 M 용액, 14.1 mL, 14.1 mmol)을 15분에 걸쳐 적가하였다. 에틸 아세테이트 (30 mL)를 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 20% 타르타르산나트륨 수용액 (30 mL)을 첨가하고, 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트 (2×15 mL)로 추출하였다. 유기 층들을 합하여 건조 (Na₂SO₄)시키고 여과하고 농축시켜 [(R)-7-포르밀-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 2.2 g을 수득하였다. 염화메틸렌/아세톤 (95/5)을 사용한

실리카 겔에서의 크로마토그래피로 정제하여 1.3 g (64%)을 수득하였다. MS (m/z): 301 (M+1).

[0238] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 [(R)-7-포르밀-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (1.00 g, 3.33 mmol), 에탄올 (10 mL), 탄산칼륨 (552 mg, 4 mmol) 및 O-메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (334 mg, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 물 (15 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 교반하고 여과하여 790 mg (72%)을 수득하였다. MS (m/z): 330 (M+1).

[0239] **중간체 20**

[0240] **2-브로모메틸-6-플루오로-피리딘**

[0241] NBS (35.6 g, 0.20 mol)를 EtOAc (400 mL) 중 6-플루오로-2-메틸 피리딘 (20 mL, 0.19 mol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 온도가 45℃에 이르렀을 때 AIBN (400 mg, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 65℃에서 6시간 동안 가열한 후에 실온으로 냉각시켜 헥산 (1 L)을 첨가하였다. 백색 침전물을 여과로 제거하고, 고체를 헥산/EtOAc (1:1)로 세척하였다. 여액을 소량의 수성 Na₂S₂O₃, NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기물질을 건조 (Na₂SO₄)시켜 여과한 후에 용매 대부분을 진공하에 실온에서 제거하였다. 남아있는 용액을 증류 장치로 옮겼다. 남아있는 용매를 대기압하에 증류시켜 제거한 후에 미반응 출발 물질을 80 mm에서 증류시켜 제거한 후 (bp 약 70℃, 11.2 g), 표제 생성물을 1 mm에서 증류하였다 (bp 약 75℃, 12.1 g, 32%).

NMR (300 MHz; CDCl₃): 7.82 (1H;

[0242] dd); 7.35 (1H; dd); 6.90 (1H; dd); 4.50 (2H; s).

[0243] **중간체 21**

[0244] **2-(3-브로모메틸-피리딘-2-일)-이소인돌-1,3-디온**

[0245] 표제 화합물을, 문헌 [Goswami, S.; et al. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 3425-3426]에 기재되고 문헌 [Graczyk, P. WO 2004013139, 2004]에서 예시된 바와 같은 방법을 이용하여, 2-아미노-3-피콜린 및 프탈산 무수물로 출발한 후에 NBS로 브롬화시켜서 상기 생성물을 33% 수율로 백색 고체로서 수득함으로써 제조하였다. MS (m/z): 317, 319 (M+1).

[0246] **중간체 22**

[0247] **3-브로모메틸-이소티아졸**

[0248] 3-메틸이소티아졸을 시판되는 5-아미노-3-메틸 이소티아졸 히드로클로라이드로부터 문헌 [Buttimore, D.; et al. J. Chem. Soc. 1963, 2032-2039]의 절차에 따라 제조하였다. 3-메틸이소티아졸 (3.61 g, 36.6 mmol), N-브로모숙신이미드 (6.8 g, 38.2 mmol) 및 1,1-아조비스(시클로헥산카르보닐트릴) (0.18 g, 0.73 mmol)의 혼합물을 CCl₄ (100 mL) 중에서 18시간 동안 환류시켰다. 냉각시키고, 숙신이미드 부산물을 여과로 제거하였다. 여액을 농축시키고, EtOAc/헥산 (1/5)을 사용한 실리카 겔에서의 크로마토그래피로 정제하여 생성물 2.78 g (42.9%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz,

[0249] CDCl₃) δ 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.59(s, 2H).

[0250] **중간체 23**

[0251] **5-브로모-3-브로모메틸-이소티아졸**

[0252] 문헌 [Adams, A.; Slack, R. J. Chem. Soc. 1959, 3061-3072]의 방법에 따라 5-브로모-3-메틸이소티아졸을 제조하였다. NBS 및 5-브로모-3-메틸이소티아졸을 사용하고 본질적으로 중간체 22에 대해 기재한 바와 같이 하여 표제 화합물을 제조하였다.

[0253] **중간체 24**

[0254] **2-브로모메틸-6-디플루오로메틸-피리딘**

[0255] 비스-(2-메톡시에틸)아미노설퍼 트리플루오라이드 (9.2 mL, 50 mmol)를 CH₂Cl₂ (25 mL) 중 6-메틸-2-피리딘카르복스알데히드 (2.6 g, 21.5 mmol)에 서서히 첨가하였다. 18시간 후에, 포화 NaHCO₃ (300 mL)을 함유하는 비커

에 조심스럽게 부었다. 물/ CH_2Cl_2 와 함께 진탕시키고 분리하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고 농축시켜 갈색 오일 2.11 g을 수득하였다. 실리카 겔 (50% EtOAc/헥산)에서 정제하여 2-메틸-6-디플루오로메틸-피리딘 1.16 g (38%)을 황색 내지 황갈색의 오일로서 수득하였다. 상기 물질 (1.0 g, 7 mmol)을 CCl_4 (30 mL) 중에 용해하고 NBS (1.2 g, 6.8 mmol) 및 AIBN (100 mg)을 첨가하였다. 4시간 동안 환류시켜 여과하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 5%→10% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔에서 30분에 걸쳐 정제하여 670 mg (43%)을 수득하였다. GC/MS 221+223.

[0256] **중간체 25**

[0257] **2-클로로메틸-3-클로로피라진**

[0258] 본질적으로 문헌 [Jeromin, G. E.; et al., DE3519364, 1986] 및 [Russell, M. G. N.; et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 1367-1383]에 기재된 바와 같이 하여 염소화 절차를 이용하여 표제 화합물을 제조하였다. 2-메틸-3-클로로피라진 (24.3 g, 189 mmol)을 CHCl_3 (100 mL) 중에 용해하였다. 벤즈아미드 (100 mg, 0.8 mmol)를 첨가하고 환류 가열하였다. 환류시에 고체 트리클로로이소시아누르산 (17.6 g, 75.6 mmol)을 첨가하고, 96시간 동안 계속 환류시켰다. 냉각시키고, 200 g 실리카 겔에서 염화메틸렌으로 용출시켜 여과하였다. 35% 클로로포름/헥산→60% 클로로포름/헥산의 구배를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피로 1시간에 걸쳐 정제하였다. 표제 화합물을 무색의 오일로서 순수한 표제 화합물 5.39 g 및 70% 초과 원하는 생성물 9.4 g을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.50 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 8.37 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 4.80 (s, 2H), 2.50 (s, 3H); GC/MS M = 162+164.

[0259]

[0260] 2,3-디메틸피라진, 2-클로로-4-메틸피리딘, 2-메틸티아졸, 및 3-메틸피리다진을 사용하고 본질적으로 중간체 25에 대해 기재한 절차에 따라 중간체 26 내지 29를 제조하였다:

[0261]

| 중간체 번호 | 화학명 |
|--------|-------------------|
| 26 | 2-클로로메틸-3-메틸-피라진 |
| 27 | 2-클로로-4-클로로메틸-피리딘 |
| 28 | 2-클로로메틸티아졸 |
| 29 | 3-클로로메틸-피리다진 |

[0262] 2-메틸피라진 및 2,5-디메틸피라진 및 N-클로로숙신이미드 (NCS)를 사용하고 본질적으로 문헌 [Newkome, G. R.; et al. Synthesis 1984, 676-679]에 기재된 바와 같은 절차에 따라 중간체 30 및 31을 제조하였다:

[0263]

| | |
|----|------------------|
| 30 | 2-클로로메틸피라진 |
| 31 | 2-클로로메틸-5-메틸-피라진 |

[0264] **중간체 32**

[0265] **[1,2,5]티아디아졸-3-카르복실산**

[0266] 문헌 [Weinstock, L. M.; et al. J. Org. Chem. 1967, 32, 2823-2828]의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

[0267] **중간체 33**

[0268] **[1,2,5]티아디아졸-3-일메탄올**

[0269] [1,2,5]티아디아졸-3-카르복실산 (6.00 g, 46.1 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (11.7 g, 8.04 mL, 92.2 mmol)를 CH_2Cl_2 (150 mL) 중에서 혼합하였다. 상기 불균질 슬러리에 DMF 10 방울을 첨가하고 실온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물에서 버블링이 일어나 1시간 이내에 점차 반투명해졌다. 1시간 후에 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 산 염화물을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0270] 상기 산 염화물을 EtOH (50 mL) 중에 용해하고 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 진공에서 농축시켜 에틸 에스

테르를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0271] 에틸 에스테르를 THF (100 mL) 중에 용해하고, LiBH₄ (THF 중 2.0 M 용액, 46.1 mL, 92.2 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 수성 NH₄Cl (400 mL)에 붓고, EtOAc (3×150 mL)로 추출하였다. 유기물질을 건조 (MgSO₄)시키고 진공에서 농축시켜 조 생성물 4.41 g을 황색 오일로서 수득하였다. 30% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 (40 g)에서 정제하여 표제 화합물 3.71 g (69%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0272] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 5.00 (s, 2H).

[0273] **중간체 34**

[0274] **메탄술폰산 [1,2,5]티아디아졸-3-일메틸 에스테르**

[0275] 문헌 [Yamamoto, H.; et al. Bioorg. Med. Chem. 2001, 9, 465-475]의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

[0276] **중간체 35**

[0277] **3-히드록시메틸-4,5-디클로로이소티아졸**

[0278] LiBH₄ (THF 중 2.0 M, 10 mL, 20 mmol)를 THF (60 mL) 중 4,5-디클로로-이소티아졸-3-카르복실산 메틸 에스테르 (2.1 g, 10 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 0℃로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 물 (10 mL)을 사용한 후에 포화 수성 NH₄Cl (50 mL)를 사용하여 조심스럽게 켄칭시켰다. EtOAc (100 mL)로 추출한 후에 건조 (MgSO₄)시켜 여과하고, 유기물질을 농축시켜 조 생성물 540 mg을 오렌지색 시럽으로 수득하였다. 상기 시럽을 5%→30% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 (40 g)에서 정제하여 표제 화합물 310 mg (17%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 5.55

[0279] (t, 1H, *J*=5.9 Hz), 4.52 (d, 2H, *J*=6.2 Hz).

[0280] **중간체 36**

[0281] **2-클로로-4-히드록시메틸티아졸**

[0282] 본질적으로 문헌 [Erlenmeyer, H.; et al. Helv. Chim. Acta 1944, 27, 1432-1436]에 기재된 바와 같이 하여 2-클로로-티아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르를 제조하였다. 2-클로로-티아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르를 사용하고 본질적으로 중간체 35에 대해 기재한 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

MS (m/z): 150 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.16 (t,

[0283] 1H, *J* = 1.0 Hz), 4.75 (d, 2H, *J* = 0.9 Hz), 2.48 (s, 1H).

[0284] **중간체 37**

[0285] **2-아미노-5-메틸-티아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르**

[0286] 문헌 [Henichart, J.-P.; et al. Heterocycles 1991, 32, 693-701]의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

[0287] **중간체 38**

[0288] **5-메틸-티아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르**

[0289] 3구 둥근 바닥 플라스크에서 2-아미노-5-메틸-티아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (62.9 g, 338 mmol) 및 THF (630 mL)를 혼합하였다. 상기 반응 혼합물을 환류 가열하고, 이소아밀 니트라이트 (52.6 g, 60.1 mL, 449 mmol)로 적가 처리하였다. 첨가 완료시에 상기 반응물을 1시간 동안 환류하에 교반한 후에 상기 반응 혼합물을 회전증발 (hi-vac)로 농축시켜 조 생성물 70 g을 농후한 오렌지색 오일로서 수득하였다. 실리카 겔 (400 g, 20%→45% EtOAc/헥산)에서 정제하여 표제 화합물 39.47 g (68%)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-ES/MS m/z 172 (M+1), T_R = 1.5분.

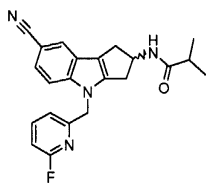
[0290] **중간체 39**

[0291] 5-브로모메틸-티아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

[0292] 5-메틸-티아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (4.87 g, 28.5 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (5.06 g, 28.5 mmol)의 혼합물을 CCl_4 (100 mL) 중에서 275 와트 텅스텐 선 램프(sun lamp)로 조사하여 환류 가열하였다. 3시간 후에 실온으로 냉각시키고 황갈색 고체를 여과해 냈다. 여액을 회전증발로 농축시켜 조 생성물 6.42 g을 오렌지색 오일로서 수득하였다. 실리카 겔 [115 g, 0%→15% (2 M NH_3/MeOH)/(1:1 CH_2Cl_2 /헥산)]에서 정제하여 표제 화합물 3.61 g (51%)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-ES/MS m/z 250, 252 (M+1), T_R = 2.0분 (86%). 출발 물질: m/z 172 (M+1), T_R = 1.7분 (14%).

[0293] 실시예 1

[0294] (±)-N-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]이소부티르아미드



[0295]

[0296] (±)-N-(7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-이소부티르아미드 (6.28 g, 18.8 mmol), 6-플루오로-2-브로모메틸피리딘 (3.93 g, 20.7 mmol) 및 Cs_2CO_3 (12.25 g, 37.6 mmol)을 DMF (25 mL) 중에서 혼합하였다. 상기 반응물을 50℃에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각시켜 EtOAc로 희석하고 물 (3×200 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고 농축시켜 조 물질 7.1 g을 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (5%→20% EtOAc/ CH_2Cl_2)로 정제하였다. 황색 내지 황갈색의 고체 4.0 g (56%)을 수득하였다. MS (m/z): 377 (M+1), 375 (M-1).

[0297] 실시예 1a 및 1b

[0298] (R)- 및 (S)-N-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-이소부티르아미드

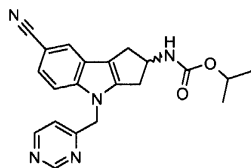
[0299] 실시예 1의 거울상이성질체들을 키랄팩(Chiralpak) AD-H (MeOH)를 사용한 키랄 크로마토그래피로 분리하였다.

이성질체 **1 (R)**: 1.67 g 99% ee, HPLC: R_t = 3.44 (96.5%), $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.62 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.07 (td, 2H, J = 10.9, 3.9 Hz), 5.44 (dd, 2H, J = 19.2, 16.5 Hz), 4.86 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 0.97 (t, 6H, J = 6.4 Hz). 이성질체 **2 (S)**: 1.45 g 98.9% ee, HPLC: R_t = 3.44 분 (100%), $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)은 이성질체 1의 경우와 동일함.

[0300]

[0301] 실시예 2

[0302] (±)-(7-시아노-4-피리미딘-4-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르



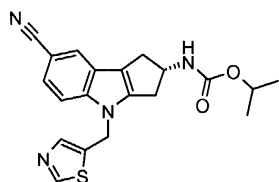
[0303]

[0304] CH_2Cl_2 (12 mL) 중 피리미딘-4-일메탄올 (250 mg, 2.27 mmol)의 현탁액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (475 mg, 640 μL , 3.68 mmol)을 첨가하고, 질소하에 0℃로 냉각시켰다. 메탄술포닐 클로라이드 (275 mg, 186 μL , 2.40 mmol)를 첨가하고, 실온까지 가온시켰다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 상기 반응 혼합물을 물 (2 mL)로 사전처리한 배리언 챔일루트(Varian ChemElut) CE1005 고상 추출 카트리지 (배리언 부품 번호 12198006)에 로딩

하였다. 상기 카트리지를 통해 CH_2Cl_2 (30 mL)를 용출시키면서 유기 용출액을 수집하고 농축시켰다. 상기 용출액에 DMF를 첨가하고, 진공에서 농축시켜 메실레이트의 DMF 용액을 수득하였다. 상기 용액에 (±)-(7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 (495 mg, 1.75 mmol), Cs_2CO_3 (1.14 g, 3.5 mmol) 및 DMF (10 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 50°C로 18시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 상기 반응물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 유기물질을 물 (3×60 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 에서 건조시켜 여과하고 농축시켜 조 생성물 631 mg을 적색 오일로서 수득하였다. 상기 오일을 40 g 실리카 겔 [40%→90% EtOAc/(1:1 CH_2Cl_2 /헥산)]에서 정제하여 표제 화합물 487 mg (74%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: 4.34분에서 92% (m/z): 376 (M+1), 374 (M-1), 420 (M+ HCO_2^-).

[0305] 실시예 3

[0306] (S)-(7-시아노-4-티아졸-5-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르



[0307]

[0308] N,N-디이소프로필에틸아민 (2.39 g, 3.2 mL, 18.5 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (1.27 g, 864 μl , 11.1 mmol)를 CH_2Cl_2 (50 mL) 중 5-(히드록시메틸)티아졸 (1.22 g, 10.6 mmol)의 냉각시킨 (0°C) 용액에 질소하에 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물 (30 mL)을 첨가하여 층들을 분리하고, 유기물질을 MgSO_4 에서 건조시켰다. 여과하고, DMF (10 mL)를 유기 층에 첨가하였다. 진공하에 농축시켜 DMF 중 메실레이트의 용액을 남겼다. 상기 용액에 추가의 DMF (40 mL), (S)-(7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 (2.50 g, 8.82 mmol) 및 Cs_2CO_3 (5.57 g, 17.6 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc (300 mL)로 희석하고, 유기물질을 물 (3×130 mL)로 세척한 후에 염수 (100 mL)로 세척하였다. 건조 (MgSO_4)시켜 여과하고, 유기물질을 농축시켜 조 생성물 3.8 g을 황색 오일로서 수득하였다. 실리카 겔 [120 g, 30%→60% EtOAc/(1:1 CH_2Cl_2 /헥산)]에서 정제하여 표제 화합물 2.22 g (66%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: 4.46분에서 100% (m/z) 381 (M+H), 425 (M+ HCO_2^-).

[0309] 실시예 2 또는 3에서 상기한 바와 같은 절차를 이용하여, 하기 알콜을 메실레이트로 전환시켰다: 2-히드록시메틸피리미딘, 3-히드록시메틸-4,5-디클로로이소티아졸, 2-클로로-4-히드록시메틸티아졸, 2-히드록시메틸티아졸, 및 5-히드록시메틸티아졸.

[0310] 상기한 바와 같거나 시판되는 적절한 헤테로아릴메틸 할라이드 또는 헤테로아릴메틸 메실레이트를 사용하여, 본질적으로 실시예 1 및 실시예 2에 기재한 절차에 따라 적절하게 치환된 1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌을 사용하여 하기 표 2의 실시예 4 내지 53의 화합물 및 중간체 40 및 41을 제조하였다. 키랄 물질을 상기 제조한 상응하는 키랄 1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌로부터 제조하거나, 또는 라세미 물질을 본질적으로 실시예 1a 및 1b에 기재한 바와 같이 하여 분리하였다:

표 2

| 실시예 | 화학명 | MS (m/z) |
|-----|--|--|
| 4 | (R)-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 393 (M+1) |
| 5 | (S)-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 393 (M+1) |
| 6* | (±)-[7-시아노-4-(3-히드록시-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 391 (M+1) |
| 7 | (±)-[7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 에틸 에스테르 | 361 (M+1) |
| 8 | (±)-[7-시아노-4-(6-디플루오로메틸-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 425 (M+1) |
| 9 | (±)-[7-시아노-4-티아졸-4-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 381 (M+1), 425 (M + HCO ₂ ⁻) |
| 10 | (±)-[7-시아노-4-(2-메틸-티아졸-4-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 395 (M+1), 439 (M + HCO ₂ ⁻) |
| 11 | (±)-[7-시아노-4-피리미딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 376 (M+1) |
| 12 | (±)-[4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-7-트리플루오로메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 452 (M+1), 496 (M + HCO ₂ ⁻) |
| 13 | (±)-[7-시아노-4-피라진-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 376 (M+1), 420 (M + HCO ₂ ⁻) |

[0311]

| | | |
|------|---|--|
| 14** | (R)-(7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 에틸 에스테르 | 361 (M+1) |
| 15** | (S)-(7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 에틸 에스테르 | 361 (M+1) |
| 16 | (±)-(7-시아노-4-티아졸-4-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 에틸 에스테르 | 367 (M+1), 411 (M + HCO ₂ ⁻) |
| 17 | (±)-(7-시아노-4-피리다진-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 367 (M+1), 411 (M + HCO ₂ ⁻) |
| 18 | (±)-(7-시아노-4-피라진-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 에틸 에스테르 | 367 (M+1), 411 (M + HCO ₂ ⁻) |
| 19 | (±)-[4-(5-브로모-이소티아졸-3-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 459, 461 (M+1) |
| 20 | (±)-(7-시아노-4-이소티아졸-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 381 (M+1) |
| 21 | (±)-[4-(2-클로로-티아졸-4-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 415 (M+1), 459 (M + HCO ₂ ⁻) |
| 22 | (R)-(7-시아노-4-피라진-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 376 (M+1), 420 (M + HCO ₂ ⁻) |
| 23 | (S)-(7-시아노-4-피라진-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 376 (M+1), 420 (M + HCO ₂ ⁻) |

[0312]

| | | |
|----|--|--|
| 24 | (R)-(7-시아노-4-티아졸-4-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 381 (M+1), 425 (M + HCO ₂ ⁻) |
| 25 | (S)-(7-시아노-4-티아졸-4-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 381 (M+1), 425 (M + HCO ₂ ⁻) |
| 26 | (R)-(7-시아노-4-피리미딘-4-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 376 (M+1), 374 (M-1) |
| 27 | (S)-(7-시아노-4-피리미딘-4-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 376 (M+1), 374 (M-1) |
| 28 | (±)-[7-시아노-4-(3-메틸-피라진-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 390 (M+1), 412 (M+Na) |
| 29 | (±)-[4-(2-클로로-피리미딘-4-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 410 (M+1) |
| 30 | (±)-[7-시아노-4-(4,5-디클로로-이소티아졸-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 449 (M+1) 447 (M-1) |
| 31 | (±)-(7-시아노-4-티아졸-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 381 (M+1), 403 (M+Na) |
| 32 | (±)-(7-시아노-4-티아졸-5-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 381 (M+1), 425 (M + HCO ₂ ⁻) |
| 33 | (±)-[4-(3-클로로-피라진-2-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 410 (M+1), 408 (M-1) |
| 34 | (±)-(7-시아노-4-[1,2,5]티아디아졸-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 382 (M+1) |

[0313]

| | | |
|------|---|--|
| 35 | (±)-(7-시아노-4-(6-메틸-피라진-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 390 (M+1) |
| 36 | (±)-(7-시아노-4-피라진-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 <i>tert</i> -부틸 에스테르 | 390.2 (M+1) |
| 37 | (±)-(7-시아노-4-이소티아졸-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 <i>tert</i> -부틸 에스테르 | 395 (M+1) |
| 38 | (S)-(7-시아노-4-이소티아졸-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 381 (M+1), 425 (M + HCO ₂ ⁻) |
| 39 | (S)-(7-시아노-4-티아졸-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 381 (M+1), 425 (M + HCO ₂ ⁻) |
| 40 | (S)-(7-시아노-4-[1,2,5]티아디아졸-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 | 382 (M+1), 426 (M + HCO ₂ ⁻) |
| 41 | (R)-(7-시아노-4-이소티아졸-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 <i>tert</i> -부틸 에스테르 | 395 (M+1) |
| 42 | (S)-(7-시아노-4-이소티아졸-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 <i>tert</i> -부틸 에스테르 | 395 (M+1) |
| 43** | (S)-(7-시아노-4-이소티아졸-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 에틸 에스테르 | 367 (M+1) |

[0314]

| | | |
|--------|---|--|
| 45 | (S)-[4-(5-브로모-이소티아졸-3-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 459, 461 (M+1) |
| 46 | (R)-[4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-7-(메톡시이미노-메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 <i>tert</i> -부틸 에스테르 | 439 (M+1) |
| 47 | (S)-[4-(3-클로로-피라진-2-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 410 (M+1), 408 (M-1) |
| 48** | (S)-[7-시아노-4-[1,2,5]티아디아졸-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 에틸 에스테르 | 403 (M+1) |
| 49 | (±)-시클로프로판카르복실산 [7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-아미드 | 375 (M+1) |
| 50 | (±)-N-(7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-이소부티르아미드 | 359 (M+1) |
| 51 | (±)-N-[4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-7-(메톡시이미노-메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-이소부티르아미드 | 409 (M+1) |
| 52 | (R)-시클로프로판카르복실산 [7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-아미드 | 375 (M+1), 419 (M + HCO ₂ ⁻) |
| 53 | (S)-시클로프로판카르복실산 [7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-아미드 | 375 (M+1), 419 (M + HCO ₂ ⁻) |
| 중간체 40 | (S)-[7-시아노-4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | 520 (M+1) |

| | | |
|-----------|--|--|
| 중간체 41*** | 5-((S)-7-시아노-2-이소프로폭시카르보닐아미노-2,3-디히드로-1H-시클로펜타[b]인돌-4-일메틸)-티아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 | LC-ES/MS m/z 453 (M+1), 451 (M-1), T _R = 2.4 분 |
|-----------|--|--|

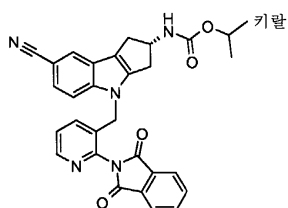
* 2-브로모메틸-3-히드록시피리딘 히드로브로마이드는 란캐스터 신테시스(Lancaster Synthesis)에서 구입하였다.

** 실시예의 화합물은 실시예 1a, 1b에 대해 일반적으로 요약하여 나타난 절차에 따라 라세미 생성물을 키랄 분리하여 수득하였다.

*** 반응은 실온에서 수행하였다.

중간체 40을 위한 별법의 절차

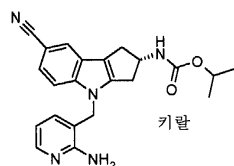
{{(S)-7-시아노-4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르



[0323] (S)-(7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 (20 g, 70.59 mmol, ee > 98%, 키라셀 OJ에서의 두번째 이성질체, 헥산/EtOH [80:20] 중 0.2% DMEA)를 디메틸 술폭시드 (160 mL) 중에 용해하고, 2-(3-브로모메틸-피리딘-2-일)-이소인돌-1,3-디온 (29.8 g, 84.71 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 투명한 용액이 수득될 때까지 교반하였다. 탄산세슘 (46.4 g, 141.18 mmol) 및 디메틸아미노피리딘 (875.5 mg, 7.06 mmol)을 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 22/24℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물 (1.4 L)에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 30분 동안 교반하고 여과하였다. 생성된 케이크를 물 (100 mL)로 세척하였다. 단리된 습윤 고체를 디클로로메탄 (750 mL) 중에 용해하고 유기 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 유기 용매를 증발시켰다. 생성된 물질로 실리카 겔 크로마토그래피를 실시하고 헥산/아세톤/CH₂Cl₂ (3/1/1)로 용출시켜 정제하여 24 g (58%)을 수득하였다. MS (m/z): 520 (M+1).

[0324] 실시예 54

[0325] (S)-[4-(2-아미노-피리딘-3-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르



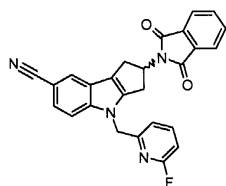
[0326]

[0327] 조 (S)-{7-시아노-4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일}-카르바산 이소프로필 에스테르 (2.12 mmol, 1100 mg 조 물질)를 THF (22 mL) 및 에탄올 (4 mL)의 혼합물 중에서 합하고, 15분 동안 교반하였다. 히드라진 수화물 (0.5 mL, 10 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 조 반응물을 진공 여과하고, 고체를 THF (50 mL)로 세척하였다. 여액을 수집하고 용매를 진공하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (50%→100% 에틸아세테이트/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물 110 mg (13%)을 수득하였다. MS (m/z): 390 (M+1).

[0328] **별법의 절차:** (S)-{7-시아노-4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일}-카르바산 이소프로필 에스테르 (20 g, 34.64 mmol)를 테트라히드로푸란 (170 mL) 및 에탄올 (30 mL) 중에 용해하였다. 히드라진 일수화물 (3.37 mL, 69.29 mmol)을 시린지 펌프를 사용하여 30분에 걸쳐 첨가하였다. 상기 혼합물을 22/24℃에서 3시간 동안 교반한 후에 여과하였다. 상기 케이크를 추가의 테트라히드로푸란 (50 mL)으로 세척하였다. 합한 모액을 증발시키고, 생성된 잔류물로 실리카 겔 크로마토그래피를 실시하며 디클로로메탄/(메탄올 중 2 M NH₃) (98:2)으로 용출시켜 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획물들을 합하여 용매를 증발시켰다. 고체를 일정 중량으로 증발시킨 후에 에탄올 (50 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 완전한 용해가 일어날 때까지 환류 가열한 후에 밤새 실온으로 냉각되도록 하였다. 고체를 여과하고, 진공하에 일정 중량으로 건조시켜 표제 화합물 11.45 g (84%)을 수득하였다. MS (m/z): 390 (M+1). 키랄 HPLC: ee > 98% (이성질체 1, 키랄팩 AD, EtOH/0.2% 디메틸에틸아민).

[0329] 중간체 42

[0330] (±)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴



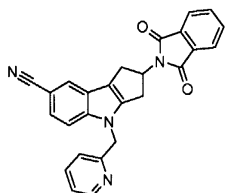
[0331]

[0332] (±)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 (6.88 g, 21.0 mmol) 및 2-브로모메틸-6-플루오로-피리딘 (3.99 g, 21.0 mmol)을 DMF (80 mL) 중에 용해하였다. 탄산세슘 (7.51 g, 23.1 mmol, 1.10 당량)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 48시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하여 물 (3×)로 세척하고, 무수 황산나트륨에서

건조시켜 여과하고 농축시켜 반-고체 (8.10 g)를 수득하였다. 조 생성물을 120 g 실리카 겔 컬럼에서 0%→100 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시켜 정제하여 황갈색/갈색의 고체 6.7 g을 수득하였다. 상기 생성물을 에테르 (100 mL) 중에 실온에서 밤새 현탁시켰다. 상기 고체를 여과하여 에테르로 세정하고 고진공하에 건조시켜 표제 화합물을 황갈색 고체 (5.70 g, 62%)로서 수득하였다. LCMS 437.1 (M+1).

[0333] **중간체 43**

[0334] **(±)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴**

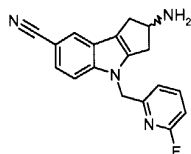


[0335]

[0336] 2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 (5 g, 15.3 mmol)의 혼합물을 DMF (25 mL) 중에서 40℃로 가열하였다. 탄산세슘 (10.4 g, 32.4 mmol) 및 2-브로모메틸피리딘 히드로브로마이드 (4.05 g, 16 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 40℃에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물 (250 mL)에 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 수집된 물질을 진공하에 건조시켰다. 상기 고체를 에탄올 (25 mL)에 첨가하고, 30분 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 22℃로 냉각시켜 여과하였다. 고체를 진공하에 일정 중량으로 건조시켜 표제 화합물 4.8 g (75%)을 수득하였다. MS (m/z): 419 (M+1).

[0337] **중간체 44**

[0338] **(±)-2-아미노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴**

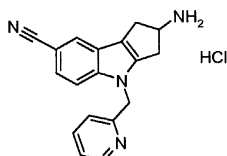


[0339]

[0340] (±)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 (5.31 g, 12.2 mmol)을 에탄올 (15 mL)/테트라히드로푸란 (85 mL) 중에 용해하였다. 히드라진 일수화물 (4.43 mL, 91.2 mmol, 7.50 당량)을 첨가하고, 실온에서 질소하에 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트 (150 mL)로 희석하여 백색 고체를 여과해 내고, 유기 층을 10% 탄산칼륨으로 2회 세척하여 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 오렌지색 오일 (3.42 g, 91%)로서 수득하였다. LCMS 307.0 (M+1), 305.0 (M-1).

[0341] **중간체 45**

[0342] **(±)-2-아미노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 히드로클로라이드**



[0343]

[0344] 2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 (77 g, 184 mmol)을 THF (1.3 L) 및 에탄올 (230 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 교반한 후에 히드라진 일수화물 (20 mL, 400 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 22℃에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하여 모액을 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (300 mL) 중에 용해하였다. 디옥산 중 4 M 염화수소 용액 (50 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 여과하고, 단리된 고체를 진공하에 일정 중량으로 건조시켜 표제 화합물 54 g (90%)을 수득하였다. MS (m/z): 289 (M+1).

[0345] 중간체 16을 사용하고 적절한 헤테로아릴메틸 할라이드 또는 헤테로아릴메틸 메실레이트로 알킬화하여, 본질적으로 실시예 1 및 실시예 2의 절차에 기재한 바와 같이 하여 표 3의 하기하는 키랄 카르복산 *tert*-부틸 에스테르, 중간체 46 내지 51을 제조하였다:

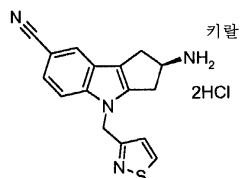
표 3

| 중간체 | 화학명 | MS (m/z) |
|-----|---|-----------|
| 46 | (R)-(7-시아노-4-[1,2,5]티아디아졸-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르복산 <i>tert</i> -부틸 에스테르 | 396 (M+1) |
| 47 | (R)-(7-시아노-4-티아졸-4-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르복산 <i>tert</i> -부틸 에스테르 | 395 (M+1) |
| 48 | (R)-(7-시아노-4-티아졸-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르복산 <i>tert</i> -부틸 에스테르 | 395 (M+1) |
| 49 | (R)-(7-시아노-4-티아졸-5-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르복산 <i>tert</i> -부틸 에스테르 | 395 (M+1) |
| 50 | (R)-{7-시아노-4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일}-카르복산 <i>tert</i> -부틸 에스테르 | 534 (M+1) |
| 51 | (R)-5-(2- <i>tert</i> -부톡시카르보닐아미노-7-시아노-2,3-디히드로-1 <i>H</i> -시클로펜타[b]인돌-4-일메틸)-티아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 | 467 (M+1) |

[0346]

[0347] 중간체 52

[0348] (R)-2-아미노-4-이소티아졸-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보닐트릴 디히드로클로라이드



[0349]

[0350] 디옥산 중 4 M HCl (20 mL) 중 (R)-(7-시아노-4-이소티아졸-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르복산 *tert*-부틸 에스테르 (1.16 g, 3.19 mmol)의 현탁액을 2시간 동안 실온에서 교반한 후에 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 진공하에 밤새 40℃에서 건조시켰다. MS (m/z): 295 (M+1).

[0351] 적절한 (7-시아노-4-헤테로아릴메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르복산 *tert*-부틸 에스테르를 사용하고 본질적으로 중간체 52에 대해 기재한 바와 같이 하여 표 4의 하기하는 아민, 중간체 53 내지 59를 제조하였다. 상기 아민을 히드로클로라이드 또는 디히드로클로라이드 염으로 단리하였다:

표 4

| 중간체 | 화학명 | MS (m/z) |
|-----|---|-----------|
| 53 | (±)-2-아미노-4-피라진-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 | 290 (M+1) |
| 54 | (R)-2-아미노-4-[1,2,5]티아디아졸-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 | 296 (M+1) |
| 55 | (R)-2-아미노-4-티아졸-4-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 | 295 (M+1) |

[0352]

| | | |
|----|--|-----------|
| 56 | (R)-2-아미노-4-티아졸-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 | 295 (M+1) |
| 57 | (R)-2-아미노-4-티아졸-5-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 | 데이터 없음 |
| 58 | (R)-2-아미노-4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 | 434 (M+1) |
| 59 | (R)-5-(2-아미노-7-시아노-2,3-디히드로-1H-시클로펜타[b]인돌-4-일메틸)-티아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 | 367 (M+1) |

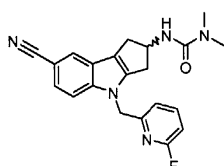
[0353]

[0354]

실시예 55

[0355]

(±)-3-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-1,1-디메틸-우레아



[0356]

[0357]

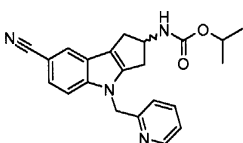
디클로로메탄 (1 mL) 중 (±)-2-아미노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 (70 mg, 0.23 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.35 mmol, 61 μ l)의 용액에 N,N-디메틸카바모일 클로라이드 (0.35 mmol, 32 μ l)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용액을 실리카 겔에 로딩하고, 컬럼 크로마토그래피 (0%→100% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS 378.1 (M+1).

[0358]

실시예 56

[0359]

(±)-(7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르



[0360]

[0361]

디클로로메탄 (10 mL) 중 (±)-2-아미노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니

트릴 (2.32 g, 8.05 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (9.65 mmol, 1.68 mL)의 용액에 이소프로필클로로포르메이트 (8.86 mmol, 8.9 mL)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% K₂CO₃ 용액 (2×)으로 세척하였다. 유기 부분을 Na₂SO₄에서 건조시켜 여과하고 농축시켜 3.3 g을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피 (0%→100% 에틸 아세테이트/디클로로메탄)로 정제하여 라세미 생성물 2.48 g (82%)을 수득하였다. LCMS 375.2 (M+1).

[0362] **별법의 절차:**

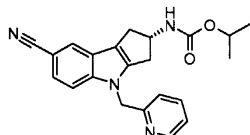
[0363] (±)-2-아미노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 히드로클로라이드 (35 g, 108 mmol)를 디클로로메탄 (350 mL) 및 피리딘 (70 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 질소하에 교반하고 5℃로 냉각시켰다. 이소프로필 클로로포르메이트 (톨루엔 중 1 M 용액, 162 mL, 162 mmol)를 첨가하였다. 빙조를 치우고, 상기 혼합물을 22℃에서 교반하였다. 16시간 후에 용매를 증발시켰다. 생성된 잔류물을 물 (350 mL)에 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 여과하고, 수집된 고체를 진공하에 45℃에서 건조시켰다. 상기 고체를 에틸 아세테이트 (400 mL)에 첨가하고, 상기 혼합물을 환류 가열하였다. 이어서, 22℃로 냉각시키고 고체를 여과하였다. 상기 습윤 고체를 에틸 아세테이트 (200 mL)에 첨가하고, 30분 동안 환류 가열하였다. 상기 혼합물을 22℃로 1시간에 걸쳐 냉각시킨 후에 5분 동안 0℃ 내지 5℃로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 여과하고, 단리된 고체를 진공하에 일정 중량으로 건조시켜 표제 화합물 23 g (62%)을 수득하였다. MS (m/z): 374 (M+1).

[0364] **실시예 56a 및 56b**

[0365] (R)- 및 (S)-(7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르

[0366] 실시예 56의 거울상이성질체들을 키랄팩 AD 컬럼 (8×33 cm)을 사용한 정제용 키랄 크로마토그래피에서 375 mL/분 및 250 nm에서 100% EtOH로 용출시켜 분리하였다. **이성질체 1 (R)**: 1.14 g, 99.9% ee (분석 조건: 키랄팩 AD-H 컬럼에서 100% EtOH/0.2% 디메틸에틸아민으로 용출시킴. LCMS 375.2 (M+1). **이성질체 2 (S)**: 1.67 g, 99.4% ee. LCMS 375.2 (M+1).

[0367] **56(b) [(S)-(7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르]에 대한 첫번째 별법의 경로**



[0368]

[0369] (S)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 (중간체 15) (13 g, 41.3 mmol)를 DMF (100 mL)에 첨가하고, 상기 용액을 40℃로 가온시켰다. 탄산세슘 (42 g, 129 mmol)을 한번에 첨가하고, 상기 혼합물을 30분 동안 40℃에서 교반하였다. 2-브로모메틸피리딘 히드로브로마이드 (21 g, 83 mmol)를 4시간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 냉각수 (1 L)에 0 내지 5℃에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과로 단리하고, 진공하에 일정 중량으로 건조시켰다. 상기 물질을 실리카 겔 패드에 통과시키며 CH₂Cl₂/EtOAc (7/3)로 용출시켰다. 생성물을 함유하는 분획물들을 합하고, 용매를 증발시켜 얻은 갈색 고체를 수득하였다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 표제 화합물 15.3 g (77%)을 수득하였다. LC/MS (m/z) 375 (M+1).

[0370] **56b에 대한 두번째 별법의 경로:**

[0371] (HPLC 조건 - 컬럼: 조르박스(Zorbax)[®] SB-페닐, 신속한 분할, 4.6×75 mm, 3.5 마이크로미터; 용매: 10% 아세토니트릴/90% 물, 0.05% TFA 함유; 230 nm에서의 UV)

[0372] **단계 1: (±)-(7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르**

[0373] 12 L 3구 둥근 바닥 플라스크에 오버헤드 교반기, 열전대, 첨가 깔때기, 질소 주입구 및 냉각조를 장착하였다. 상기 플라스크에 (±)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 (500 g, 1.53 mol) 및 THF (5 L)를 충전하였다. 생성된 슬러리를 주위 온도에서 교반하였다.

히드라진 일수화물 (185.6 mL, 3.82 mol)을 첨가 깔때기로부터 10분에 걸쳐 느린 기류로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 밤새 (약 18시간) 교반하였다. 상기 조에 냉수를 첨가하고, 첨가 깔때기에 디-*t*-부틸 디카르보네이트 (875.1 g, 4.01 mol, 미리 액체로 용융시켜 둠)를 충전하였다. 상기 반응 혼합물에 2시간에 걸쳐 첨가하면서 단지 온도를 30℃ 미만으로 유지시켰다. 15분 후에 HPLC로 분석하여 중간체 아민의 완전한 소모를 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 스테인레스 스틸의 테이블-탑(table-top) 필터 중의 폴리프로필렌 패드로 여과하고, 생성된 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (2×1 L)로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시켜 THF 대부분을 제거하였다. 생성된 혼합물 (약 1 L)을 실리카 겔 플러그 (4 kg 키젤겔(Kieselgel)-60)에서 에틸 아세테이트로 용출시켜 정제하였다. 회수한 용출액을 진공에서 짙은 색상의 오일로 농축시켰다. 헵탄 (2 L) 및 에틸 아세테이트 (350 mL)를 첨가하고, 내용물을 회전 증발기에서 주위 온도에서 2시간 동안 회전시켰다. 상기 조에 얼음을 첨가하고, 생성된 슬러리를 5℃에서 2시간 더 회전시켰다. 고체를 여과하여 90/10 헵탄/에틸 아세테이트 (2×500 mL)로 세정하고, 35℃에서 진공 건조시켰다. 표제 화합물을 밝은 황갈색 고체로서 91.6% 수율로 수득하였다.

[0374] **단계 2: (±)-(7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르**

[0375] 20 L 둥근 출구의 플라스크에 오버헤드 교반기, 열전대 및 질소 주입구를 장착하였다. 상기 플라스크에 (±)-(7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (500 g, 1.68 mol) 및 디클로로메탄 (5 L)을 충전하였다. 교반을 시작하고, 테트라 *n*-부틸암모늄 히드로젠 술페이트 (58.9 g, 0.168 mol)를 첨가한 후에 2-(브로모메틸)피리딘 히드로브로마이드 (510.4 g, 2.02 mol)를 첨가하였다. 탈이온수 (2 L)를 첨가한 후에 50% NaOH 용액 (445.3 mL, 8.41 mol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 격렬하게 밤새 (약 21시간) 교반하였다. 교반을 정지하고, 층들이 분리되도록 하여 수성 (상부) 층을 버렸다. 유기물질을 탈이온수 (3×4 L)로 세척하여 황산나트륨에서 건조시키고, 진공에서 약 500 mL로 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 플러그 (7 kg 카이젤겔(Keiselgel) 60)에서 1:1 에틸 아세테이트/헵탄을 용출액으로 사용하여 정제하였다. 용출액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물 560 g을 회백색 고체 (81.4%)로서 수득하였다.

[0376] **단계 3: (R)- 및 (S)-(7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르**

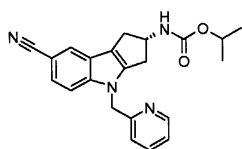
[0377] 하기하는 분석적 키랄 HPLC 방법을 이용하여 거울상이성질체를 분석하였다: 4.6×150 mm 키랄팩 AD-H 컬럼 (키랄 테크놀로지스(Chiral Technologies)), 20:80:0.2 아세토니트릴/3A 등급의 변성 에탄올/디메틸에틸아민 이동상, 0.6 mL/분 유속, 255 nm에서의 UV 검출. 거울상이성질체 1은 4.0분에 용출되었고, 거울상이성질체 2는 5.2분에 용출되었다. 8% 불순물 (255 nm)은 3.6분에 용출되었다. (±)-(7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (528 g)를 하기 조건을 이용하여 정제용 키랄 HPLC로 정제하였다: 8×33 cm 키랄팩 AD 컬럼, 분석용과 동일한 이동상, 375 mL/분 유속, 270 nm에서의 UV 검출. 샘플 108 g을 이동상 중에 최종 농도 75 mg/mL로 용해하였다. 4.0 g/주입으로 로딩하여 거울상이성질체 1 분획물은 3.5분과 5.5분 사이에 용출되었고, 거울상이성질체 2는 6분과 10분 사이에 용출되었다. 최종 운행 시간을 7.5분/주입으로 설정하면서 거울상이성질체 2 프로파일을 부분 스택킹(stack)하고 각 주입 직후에 용출시켜 용매 소모량을 감소시켰다. 남아있는 420 g을 머크(Merck) 9385 60Å 230 내지 400 메쉬의 실리카 겔을 사용한 실리카 플러그에서 1:2:7 디클로로메탄/헵탄/메틸 *t*-부틸 에테르 용매 시스템을 사용하여 용출시켜 정제하였다. 3.5 kg 실리카 패드를 140 g 샘플/플러그로 진공 여과하여 사용하였다. 라세미체는 5배 컬럼 부피 후에 나타나기 시작했다. 100% 메틸 *t*-부틸 에테르를 사용한 후에 100% 아세톤을 사용하여 남아있는 라세미체가 플러그에서 나오도록 하였다. 총 358.5 g의 98+% 순수한 라세미체를 이러한 방식으로 수득하였다. 상기 물질을 정제용 키랄 HPLC로 상기한 바와 같이 분할하였다. 거울상이성질체 1 (R 이성질체) 208.8 g (99.9% ee) 및 거울상이성질체 2 (S 이성질체) 197 g (99.6% ee)을 수득하였다.

[0378] **단계 4: (S)-2-아미노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보니트릴 히드로클로라이드**

[0379] 3 L 3구 둥근 바닥 플라스크에 가열 맨틀, 공기 교반기, 온도 프로브, 질소 주입구 및 첨가 깔때기를 장착하였다. 상기 플라스크에 (S)-(7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (85.0 g, 0.22 mol) 및 EtOH (850 mL)를 충전하였다. 진한 HCl (180 mL, 2.20 mol)을 한번에 첨가하였다. 생성된 용액을 45℃ 내지 50℃로 가열하고, 90분 동안 교반한 후에 HPLC로 분석하여 출발 물질이 완전히 소모되었음을 확인하였다. 상기 혼합물을 부시(Buchi) 플라스크로 옮겨 탈이온수 (595 mL)로 희

석하고, 진공에서 농축시켜 EtOH를 제거하였다. EtOAc를 2번에 나누어 (2×170 mL) 첨가하고 다시 스트립핑하여 EtOAc와 잔류 EtOH를 둘다 제거하였다. 수성 농축물을 5 L 반응 플라스크로 옮겨 10℃ 내지 15℃로 냉각시켰다. 상기 반응물의 온도를 30℃ 미만으로 유지하면서, 5 M NaOH (950 mL)를 적가하여 상기 용액의 pH를 11 내지 12로 조정하였다. 생성된 혼합물을 CH₂Cl₂ (1300 mL, 800 mL)로 추출하였다. 합한 CH₂Cl₂ 추출물들을 탈이온수 (500 mL)로 세척하여 Na₂SO₄에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 밝은 녹색 고체 (65.0 g, 103%)로서 수득하였다.

[0380] 단계 5: (S)-(7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르



[0381]

[0382] 2 L 반응 플라스크에 냉각조, 공기 교반기, 온도 프로브 및 첨가 깔때기를 장착하였다. 상기 플라스크에 (S)-2-아미노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보닐트릴 디히드로클로라이드 (62.8 g, 0.218 mol), DMF (188 mL) 및 트리에틸아민 (33.4 mL, 0.240 mol)을 충전하였다. 생성된 용액을 얼음/아세톤 조를 사용하여 0℃로 냉각시켰다. 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서, 이소프로필 클로로포르메이트 (218 mL, 0.218 mol, 톨루엔 중 1 M)를 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 첨가가 완료되었을 때 냉각조를 치우고, 상기 혼합물이 주위 온도로 가온되도록 하였다. 1시간 후에 HPLC로 분석하여 상기 반응이 완료되었음을 확인하고, 상기 혼합물을 탈이온수 (1256 mL) 및 EtOAc (1884 mL)의 용액에 부었다. 층들을 분리하여 유기 층을 여과하고, 1:1 물:염수 용액으로 다시 세척한 후에 Na₂SO₄에서 건조시켰다. 55℃ 진공에서 약 15 부피로 농축시키고, 생성물이 주위 온도로 냉각되도록 하여 백색 침전물을 수득하였다. 헵탄 (628 mL)을 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 다시 약 15 부피로 농축시켰다. 고체를 여과하여 헵탄으로 세척하고 건조시켜 표제 화합물을 보풀보풀한(fluffy) 백색 고체 (68.9 g, 84.5%)로서 수득하였다.

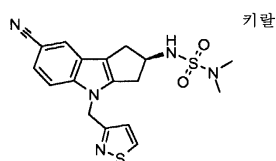
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ

8.49 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H, *J* = 1.5), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, *J* = 9.0), 7.57 (d, 1H, *J* = 9.0), 7.36 (dd, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, *J* = 7.5), 5.44 (s, 2 H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 3.22-3.20 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 1 H), 2.73-2.66 (m, 2 H), 1.16 (dd, 6 H).

[0383]

[0384] 실시예 57

[0385] (R)-N'-(7-시아노-4-(이소티아졸-3-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-N,N-디메틸술팜아미드



[0386]

[0387] (R)-2-아미노-4-이소티아졸-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-7-카르보닐트릴 디히드로클로라이드 염 (1.0 g, 2.72 mmol), 트리에틸아민 (0.76 mL, 5.44 mmol) 및 1,4-디아자바이시클로[2,2,2]옥탄 (0.52 g, 4.63 mmol)을 CHCl₃ (80 mL) 중에서 혼합하고, 오일조에서 내부 온도가 54℃에 이를 때까지 가열하였다. CHCl₃ (10 mL) 중 디메틸술팜아미드 클로라이드 (0.35 mL, 3.26 mmol)의 용액을 상기 반응 혼합물에 첨가 깔때기를 통해 질소 대기하에 30분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 54℃에서 1시간 더 교반한 후에 실온으로 냉각시켰다. CH₂Cl₂ (150 mL)로 희석하고 유기 층을 포화 NaHCO₃으로 세척하여 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. EtOAc/헥산 (8/2)을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.82 g (75%)을 수득하였다.

¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.52-4.40 (m, 2H), 3.31-3.18 (m, 2H), 2.62 (s, 6H).

[0388]

[0389]

적절한 라세미 또는 키랄 4-(헤테로아릴메틸)-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일아민을 사용하고 적절한 클로로포르메이트 또는 산 염화물 (본질적으로 실시예 56에 기재한 절차에 따름) 또는 적절한 술포닐 또는 술포모일 클로라이드 (본질적으로 실시예 57에 기재한 절차에 따름)를 사용하여 하기 표 5의 실시예 58 내지 89의 화합물 및 중간체 60 및 61을 제조하였다:

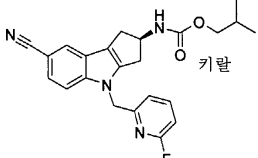
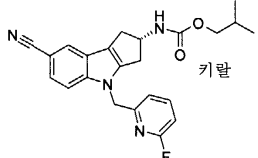
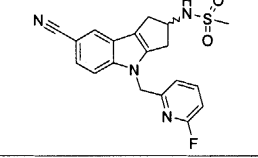
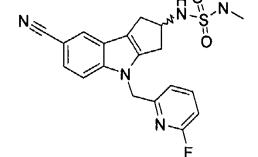
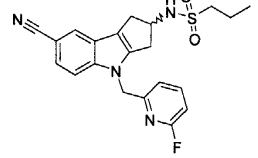
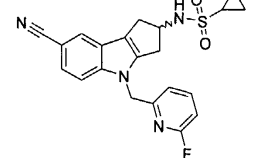
표 5

| 실시예 | 화학명 | 구조 | MS (m/z) |
|-----|--|----|-----------|
| 58 | (±)-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 | | 393 (M+1) |
| 59 | (±)-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 에틸 에스테르 | | 379 (M+1) |

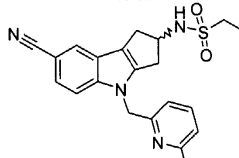
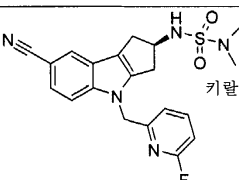
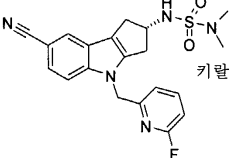
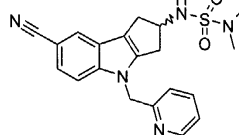
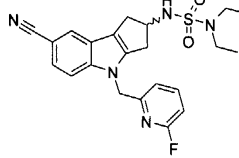
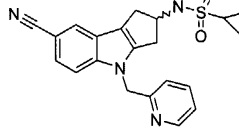
[0390]

| | | | |
|-----|---|--|-----------|
| 60 | (±)-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 프로필 에스테르 | | 393 (M+1) |
| 61 | (±)-[7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 에틸 에스테르 | | 361 (M+1) |
| 62 | (±)-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 메틸 에스테르 | | 365 (M+1) |
| 63 | (±)-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소부틸 에스테르 | | 407 (M+1) |
| 64 | (±)-[7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소부틸 에스테르 | | 389 (M+1) |
| 65* | (S)-[7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소부틸 에스테르 | | 389 (M+1) |
| 66* | (R)-[7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소부틸 에스테르 | | 389 (M+1) |

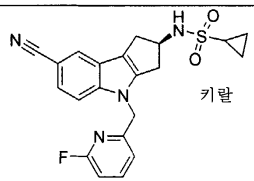
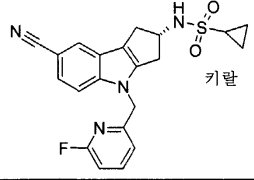
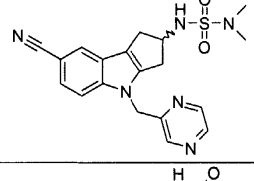
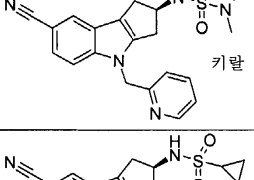
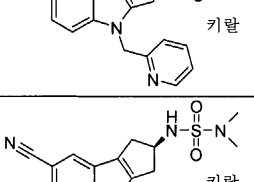
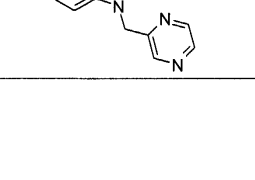
[0391]

| | | | |
|-----|--|---|------------------------------|
| 67* | (R)-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소부틸 에스테르 |  | 407 (M+1) |
| 68* | (S)-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소부틸 에스테르 |  | 407 (M+1) |
| 69 | (±)-N-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-메탄술폰아미드 |  | 385 (M+1) |
| 70 | (±)-N'-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디메틸술폰파미드 |  | 414 (M+1) 412 (M-1) |
| 71 | (±)-프로판-1-술폰산 [7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-아미드 |  | 413 (M+1) |
| 72 | (±)-시클로프로판술폰산 [7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-아미드 |  | 411 (M+1) 409 (M-1) |

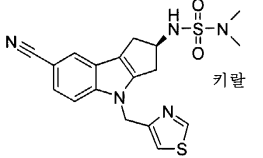
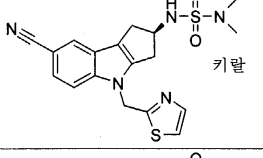
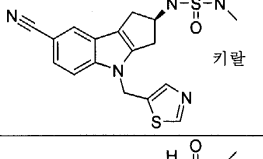
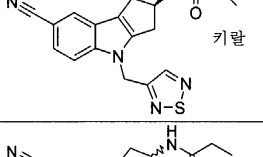
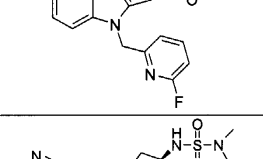
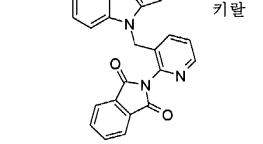
[0392]

| | | | |
|----|--|---|------------------------------|
| 73 | (±)-에탄술폰산 [7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-아미드 |  | 399 (M+1) 397 (M-1) |
| 74 | (R)-N'-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디메틸술팜아미드 |  | 414 (M+1) 412 (M-1) |
| 75 | (S)-N'-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디메틸술팜아미드 |  | 414 (M+1) 412 (M-1) |
| 76 | (±)-N'-[7-시아노-4-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디메틸술팜아미드 |  | 396 (M+1) 394 (M-1) |
| 77 | (±)-N'-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디에틸술팜아미드 |  | 442 (M+1) 440 (M-1) |
| 78 | (±)-시클로프로판술폰산 (7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-아미드 |  | 393 (M+1) 391 (M-1) |

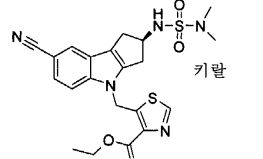
[0393]

| | | | |
|-----|--|---|------------------------------|
| 79* | (R)-시클로프로판술폰산 [7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-아미드 |  | 411 (M+1) 409 (M-1) |
| 80* | (S)-시클로프로판술폰산 [7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-아미드 |  | 411 (M+1) 409 (M-1) |
| 81 | (±)-N'-[7-시아노-4-(피라진-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디메틸술팜아미드 |  | 397 (M+1) |
| 82* | (R)-N'-[7-시아노-4-(피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디메틸술팜아미드 |  | 396 (M+1) |
| 83* | (R)-시클로프로판술폰산 (7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-아미드 |  | 393 (M+1) |
| 84* | (R)-N'-[7-시아노-4-(피라진-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디메틸술팜아미드 |  | 397 (M+1) |

[0394]

| | | | |
|-----------|---|---|--------------|
| 85 | (R)-N'-(7-시아노-4-티아졸-4-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-N,N-디메틸술팜아미드 |  | 402 (M+1) |
| 86 | (R)-N'-(7-시아노-4-티아졸-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-N,N-디메틸술팜아미드 |  | 402 (M+1) |
| 87 | (R)-N'-(7-시아노-4-티아졸-5-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-N,N-디메틸술팜아미드 |  | 402 (M+1) |
| 88 | (R)-N'-(7-시아노-4-[1,2,5]티아디아졸-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일)-N,N-디메틸술팜아미드 |  | 403 (M+1) |
| 89 | (±)-N-[7-시아노-4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-프로피온아미드 |  | 363 (M+1) |
| 중간체 60 | (R)-N'-{7-시아노-4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일}-N,N-디메틸술팜아미드 |  | 541 (M+1) |

[0395]

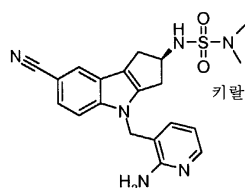
| | | | |
|-----------|--|---|--------------|
| 중간체 61 | (R)-5-{2-[(디메틸아미노)-술포닐]-아미노-7-시아노-2,3-디히드로-1H-시클로펜타[b]인돌-4-일메틸}-티아졸-4-카복실산 에틸 에스테르 |  | 474 (M+1) |
|-----------|--|---|--------------|

[0396]

[0397] * 실시예의 화합물은 본질적으로 실시예 56a 및 56b에 기재한 절차에 따라 라세미 생성물을 키랄 분리하여 수득하였다.

[0398] 실시예 90

[0399] (R)-N'-[4-(2-아미노-피리딘-3-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디메틸술팜아미드



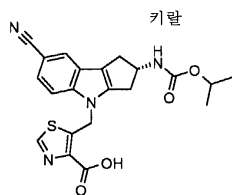
[0400]

[0401] (R)-N'-{7-시아노-4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피리딘-3-일메틸]-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일}-N,N-디메틸술팜아미드를 사용하고 본질적으로 실시예 54에서 기재한 바와 같은 절차를 이

용하여 생성물 0.13 g (61%)을 수득함으로써 표제 화합물을 제조하였다. MS (m/z): 411.0 (M+1).

[0402] **중간체 62**

[0403] 5-((S)-7-시아노-2-이소프로폭시카르보닐아미노-2,3-디히드로-1H-시클로펜타[b]인돌-4-일메틸)-티아졸-4-카르복실산



[0404]

[0405] EtOH (100 mL) 및 THF (40 mL) 중 5-((S)-7-시아노-2-이소프로폭시카르보닐아미노-2,3-디히드로-1H-시클로펜타[b]인돌-4-일메틸)-티아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (3.745 g, 8.28 mmol)의 혼합물을 5 M LiOH (8.3 mL, 41.4 mmol)로 처리하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 5 N HCl (9 mL)을 첨가하여 pH가 2에 이르게 하였다. 상기 반응 혼합물을 회전증발로 농축시켜 EtOAc (3×330 mL)로 추출하고, 유기물질을 건조 (MgSO₄)시켜 여과하고 농축시켜 5-((S)-7-시아노-2-이소프로폭시카르보닐아미노-2,3-디히드로-1H-시클로펜타[b]인돌-4-일메틸)-티아졸-4-카르복실산 3.86 g (> 100%)을 얻은 황색 고체로서 수득하였다. LC-ES/MS m/z 425 (M+1), 423 (M-H), T_R = 2.3분.

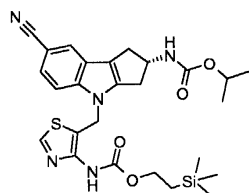
[0406] 하기 화합물을 본질적으로 중간체 62에 대해 기재한 바와 같이 하여 제조하였다:

[0407]

| | | |
|---------------|---|---------------------|
| 중간체 63 | (R)-5-{2-[(디메틸아미노)-술포닐]-아미노-7-시아노-2,3-디히드로-1H-시클로펜타[b]인돌-4-일메틸}-티아졸-4-카르복실산 | MS m/z 446 (M+1) |
|---------------|---|---------------------|

[0408] **중간체 64**

[0409] {(S)-7-시아노-4-[4-(2-트리메틸실라닐-에톡시카르보닐아미노)-티아졸-5-일메틸]-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일}-카르바산 이소프로필 에스테르



[0410]

[0411] 디페닐포스포릴아이드 (5.45 g, 4.27 mL, 19.8 mmol)를 톨루엔 (270 mL) 중 5-((S)-7-시아노-2-이소프로폭시카르보닐아미노-2,3-디히드로-1H-시클로펜타[b]인돌-4-일메틸)-티아졸-4-카르복실산 (3.82 g, 9.00 mmol), Et₃N (2.00 g, 2.76 mL, 19.8 mmol) 및 2-(트리메틸실릴)-에탄올 (10 mL, 8.25 g, 69.8 mmol)의 환류 중인 혼합물에 서서히 첨가하였다. 3시간 동안 계속 환류시킨 후에 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 농축시켜 조물질 14.85 g을 수득하였다. 20%→60% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 (115 g)에서 정제하여 생성물 4.06 g (84%)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-ES/MS m/z 562 (M+Na), 538 (M-H), T_R = 3.1분.

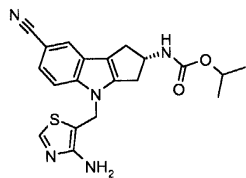
[0412] 하기 화합물을 본질적으로 중간체 64에 대해 기재한 바와 같이 하여 제조하였다:

[0413]

| | | |
|---------------|---|---------------------|
| 중간체 65 | (R)-{5-[2-(디메틸아미노)술포닐-아미노-7-시아노-2,3-디히드로-1H-시클로펜타[b]인돌-4-일메틸]-티아졸-4-일}-카르바산-2-트리메틸실라닐-에틸 에스테르 | MS m/z 559 (M-1) |
|---------------|---|---------------------|

[0414] 실시예 91

[0415] [(S)-4-(4-아미노-티아졸-5-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르

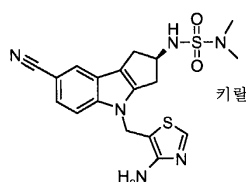


[0416]

[0417] THF (40 mL) 중 {(S)-7-시아노-4-[4-(2-트리메틸실라닐-에톡시카르보닐아미노)-티아졸-5-일메틸]-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일}-카르바산 이소프로필 에스테르 (3.98 g, 7.37 mmol)의 혼합물을 플루르화테트라부틸암모늄 (THF 중 1.0 M, 14.74 mL, 14.74 mmol)으로 처리하고 50℃로 가열하였다. 40분 후에 실온으로 냉각시켜 물 (40 mL)로 희석하고, THF를 진공하에 증발시켰다. 생성된 수성 슬러리의 고체를 여과해 내어 40℃ 진공에서 건조시켜 생성물 2.43 g을 황갈색 고체로서 수득하였다. 상기 생성물을 비등하는 EtOAc 250 mL 중에 용해한 후에 약 100 mL 부피로 농축시켰다. 헥산 50 mL를 첨가한 후에 상기 혼합물을 냉동고에서 밤새 -26℃로 냉각시켰다. 고체를 수집하고 40℃ 진공에서 건조시켜 생성물 1.74 g (60%)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-ES/MS 396 (M+1), T_R = 2.2분.

[0418] 실시예 92

[0419] (R)-N'-[4-(4-아미노-티아졸-5-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디메틸술팜아이드



[0420]

[0421] (R)-{5-[2-(디메틸아미노)술포닐-아미노-7-시아노-2,3-디히드로-1H-시클로펜타[b]인돌-4-일메틸]-티아졸-4-일}-카르바산-2-트리메틸실라닐-에틸 에스테르를 사용하고 반응물을 60℃에서 3시간 동안 가열하여 본질적으로 실시예 91에 대해 기재한 바와 같이 하여 표제 화합물을 제조하였다. 실온으로 냉각시킨 후에 반응물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 부분을 황산나트륨에서 건조시키고 여과하여 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (100% EtOAc→5% MeOH/EtOAc)로 정제하여 0.94 g (60%)을 수득하였다. LCMS 417.0 (M+1).

[0422] 중간체 66

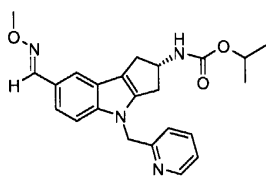
[0423] (S)-(7-포르밀-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르

[0424] (S)-(7-시아노-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르바산 이소프로필 에스테르 (200 mg, 0.53 mmol)를 88% 포르산 (10 mL) 및 물 (1 mL) 중에 용해하였다. 알루미늄-니켈 촉매 (50/50 wt%)를 첨가하고, 90℃에서 24시간 동안 가열하였다. 물 (1 mL)을 첨가하고, 24시간 더 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에 메탄올을 첨가하고 상기 촉매를 셀라이트(Celite)[?]로 여과해 냈다. 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% 탄산칼륨을 사용하여 pH = 10으로 염기성화시켰다. 상들을 분리하여 유기 상을 10% 탄산칼륨으로 희석하였다. 유기 부분을 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 오렌지색 오일 (181 mg, 91%)로서 수득하였다. 조 생성물을 추가의 조작 없이 사용하였다. MS (m/z): 378.2 (M+1).

[0425] 실시예 93

[0426] (S)-[7-(메톡시이미노-메틸)-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프

로필 에스테르



[0427]

[0428]

(S)-(7-포르밀-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일)-카르밤산 이소프로필 에스테르 (181 mg, 0.48 mmol)를 메탄올 (10 mL) 및 1.0 N 수산화나트륨 (2.4 mL, 2.4 mmol) 중에 용해하였다. 메톡시아민 히드록로라이드 (120 mg, 1.44 mmol)를 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트로 희석하여 10% 탄산칼륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 12 g 실리카 겔 컬럼에서 30% 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 용출시켜 정제하여 순수한 표제 화합물 (53 mg, 27%)을 수득하였다. LCMS 407.1 (M+1).

[0429]

본질적으로 중간체 66 및 실시예 93에 대해 기재한 절차에 따라 적절한 니트릴로 출발하여 하기 표 6의 옥심, 실시예 94 내지 101의 화합물을 제조하였다:

표 6

| 실시예 | 화학명 | MS m/z |
|-----|---|-----------|
| 94 | (S)-[7-(메톡시이미노-메틸)-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르밤산 에틸 에스테르 | 393 (M+1) |
| 95 | (S)-[4-이소티아졸-3-일메틸-7-(메톡시이미노-메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르밤산 이소프로필 에스테르 | 413 (M+1) |
| 96 | (S)-[4-이소티아졸-3-일메틸-7-(메톡시이미노-메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르밤산 에틸 에스테르 | 399 (M+1) |

[0430]

| | | |
|-----|--|------------------------|
| 97 | (R)-N'-[4-이소티아졸-3-일메틸-7-(메톡시이미노-메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디메틸술팜아미드 | 434 (M+1) |
| 98 | (R)-N'-[7-(메톡시이미노-메틸)-4-티아졸-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디메틸술팜아미드 | 434 (M+1) |
| 99 | (R)-N'-[4-(6-플루오로-피리딘-2-일메틸)-7-(메톡시이미노-메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디메틸술팜아미드 | 446 (M+1) |
| 100 | (R)-N'-[7-(메톡시이미노-메틸)-4-피라진-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디메틸술팜아미드 | 429 (M+1) |
| 101 | (R)-N'-[7-(메톡시이미노-메틸)-4-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-시클로펜타[b]인돌-2-일]-N,N-디메틸술팜아미드 | 428 (M+1) 426 (M-1) |

[0431]

[0432]

실시예 102

[0433]

(±)-[4-(3-아미노-피라진-2-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르밤산 이소프로필 에스테르

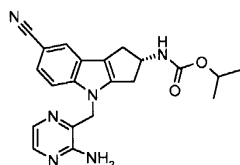
[0434]

나사형 뚜껑(screw-cap)이 있는 바이알에서 (±)-[4-(3-클로로-피라진-2-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드

로시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 (30 mL, 0.073 mmol)를 1-메틸-2-피롤리딘논 (NMP) (0.5 mL) 중에 용해하고 -78℃로 냉각시켰다. NH₃을 상기 반응 혼합물 (1 mL)에 응축시켜 반응 용기를 밀폐하고, 24시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 상기 반응물을 최대 50℃로 18시간 동안 가열한 후에 80℃에서 72시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 드라이아이스 조에서 냉각시켰다. 반응 용기를 조심스럽게 열어 액체 NH₃이 증발되도록 하였다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해하고 유기물질을 물 (3×20 mL)로 세척하였다. 유기물질을 건조 (MgSO₄)시켜 여과하고 농축시켜 조 생성물 27 mg을 무색의 필름으로 수득하였다. 4 g 실리카 겔 [50%→100% EtOAc/(1:1 CH₂Cl₂/헥산)]에서 정제하여 표제 화합물 8 mg (28%)을 무색의 필름으로 수득하였다. LCMS 4.23분에서 100% m/z 391 (M+H), 389 (M-H).

[0435] 실시예 103

[0436] (S)-[4-(3-아미노-피라진-2-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르

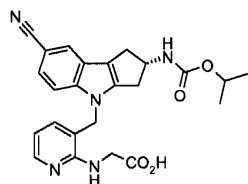


[0437]

[0438] (S)-[4-(3-클로로-피라진-2-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 (8.89 g, 21.7 mmol)를 NMP (36 mL) 중에 용해하고, 상기 혼합물을 3개의 10 mL 내지 20 mL 극초단파 반응기 바이알에 고르게 분배하였다. 각 반응 용기를 0℃로 냉각시키고, 무수 NH₃을 15분 동안 살포하였다. 각 용기를 밀폐하고 200℃로 1시간 동안 극초단파 반응기에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물들을 물 (500 mL) 중에서 한데 합하여 20분 동안 초음파처리하였다. 황갈색 고체를 여과해 낸 후에 상기 고체를 EtOAc (500 mL) 중에 용해하였다. 유기물질을 건조 (MgSO₄)시켜 여과하고, 10 mL의 부피로 농축시켰다. 유기물질을 MeOH (20 mL) 및 CH₂Cl₂ (10 mL)로 희석하여 진공에서 실리카 겔에 흡착시켰다. 1%→10% (2 M NH₃/MeOH)/(1:1 CH₂Cl₂/헥산)를 사용하여 실리카 겔 (340 g)에서 정제하여 표제 화합물 1.50 g (18%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 391 (M +1), 389 (M-1). 불순한 생성물 (1.2 g)을 함유하는 분획물들을 모아서 농축시키고, 3%→8% (2 M NH₃/MeOH)/(1:1 CH₂Cl₂/헥산)을 사용하여 실리카 겔 (80 g)에서 다시 정제하여 표제 화합물의 두 번째 수집물 (503 mg, 6%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0439] 실시예 104

[0440] [3-((S)-7-시아노-2-이소프로폭시카르보닐아미노-2,3-디히드로-1H-시클로펜타[b]인돌-4-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-아세트산



[0441]

[0442] [(S)-4-(2-아미노-피리딘-3-일메틸)-7-시아노-1,2,3,4-테트라히드로시클로펜타[b]인돌-2-일]-카르바산 이소프로필 에스테르 (253 mg, 0.650 mmol)를 EtOH (25 mL) 중에 용해하였다. 3Å 분자체 및 글리옥실산 일수화물 (239 mg, 2.60 mmol)을 첨가한 후에 40℃ 내지 110℃에서 18시간 동안 수소 (60 psi, 4.08 bar)하에 교반하였다. 상기 반응물을 규조토 패드로 여과하고, 상기 촉매/체를 THF (50 mL)로 세척하였다. 여액을 합하고 진공에서 황색 오일로 농축시켰다. 물 (30 mL)로 연화처리하고, 생성된 수성 슬러리를 5분 동안 초음파처리하였다. 황갈색 고체를 여과해 내고, 진공에서 건조시켰다. 상기 고체를 Et₂O (5 mL)로 연화처리하고, 슬러리를 30분 동안 초음파처리하였다. 여과하여 생성물 190 mg (65%)을 황갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: 3.99분에서 100%. m/z 448 (M+H), 446 (M-H).

서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Gavardinas, Konstantinos
Green, Jonathan Edward
Jadhav, Prabhakar Kondaji
Matthews, Donald Paul
- <120> Tetrahydrocyclopenta[b]indole Compounds as Androgen Receptor Modulators
- <130> P-17142
- <160> 3
- <170> PatentIn version 3.3
- <210> 1
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial
- <220>
<223> Synthetic Construct
- <400> 1
ggttccttgga gtact 15
- <210> 2
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial
- <220>
<223> Synthetic Construct
- <400> 2
tgtacaggat gttct 15
- <210> 3
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 3

tgtacaggat gttct

15