



등록특허 10-2514914



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년03월27일

(11) 등록번호 10-2514914

(24) 등록일자 2023년03월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 209/88 (2006.01) A61K 31/403 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 209/88 (2013.01)

A61K 31/403 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7013606

(22) 출원일자(국제) 2015년10월23일

심사청구일자 2020년10월23일

(85) 번역문제출일자 2017년05월19일

(65) 공개번호 10-2017-0075756

(43) 공개일자 2017년07월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/057077

(87) 국제공개번호 WO 2016/065236

국제공개일자 2016년04월28일

(30) 우선권주장

62/068,234 2014년10월24일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020110098827 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 이기철

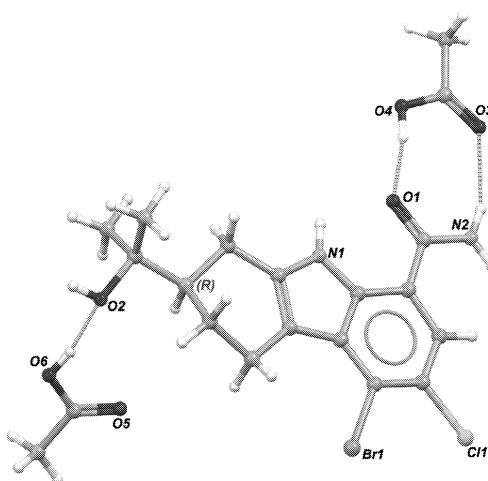
(54) 발명의 명칭 카르바졸 유도체

(57) 요약

화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 개시된다. 브루톤 티로신 키나제 (Btk)의 억제제로서 이러한 화합물을 사용하는 방법, 및 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물이 또한 개시된다. 이들 화합물은 다양한 치료 영역에서의 질환 또는 장애, 예컨대 자가면역 질환 및 혈관 질환을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 진행을 저속화시키기

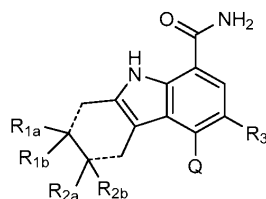
(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



에 유용하다.

<화학식 I>



여기서 Q, R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R₄, R_{5a}, R_{5b}, R_{6a}, R_{6c}, R_{7a}, R_{7b}, R_{7c}, 및 R_{7d}는 본원에 정의되어 있다.

(52) CPC특허분류

C07D 401/04 (2013.01)

C07D 403/04 (2013.01)

C07D 471/04 (2022.08)

(72) 발명자

류, 창제

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스킵 컴퍼니 내
마코르, 존 이.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스킵 컴퍼니 내
티노, 조셉 에이.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스킵 컴퍼니 내
와터슨, 스콧 헌터

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스킵 컴퍼니 내
나이르, 사티쉬 케사반

인도 방갈로르 카르나타카 인디아 지가니 링크 로
드 봄마산드라 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포
페이지 플롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스
페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

마이샬, 타룬 쿠마르

인도 방갈로르 카르나타카 인디아 지가니 링크 로
드 봄마산드라 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포
페이지 플롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스
페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

(56) 선행기술조사문헌

W02011159857 A1

KR1020160022889 A

KR1020160022890 A

Liu, Q. 등, Bioorganic & Medicinal Chemistry
Letters, 2018, 제28권, 페이지 3080-3084

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

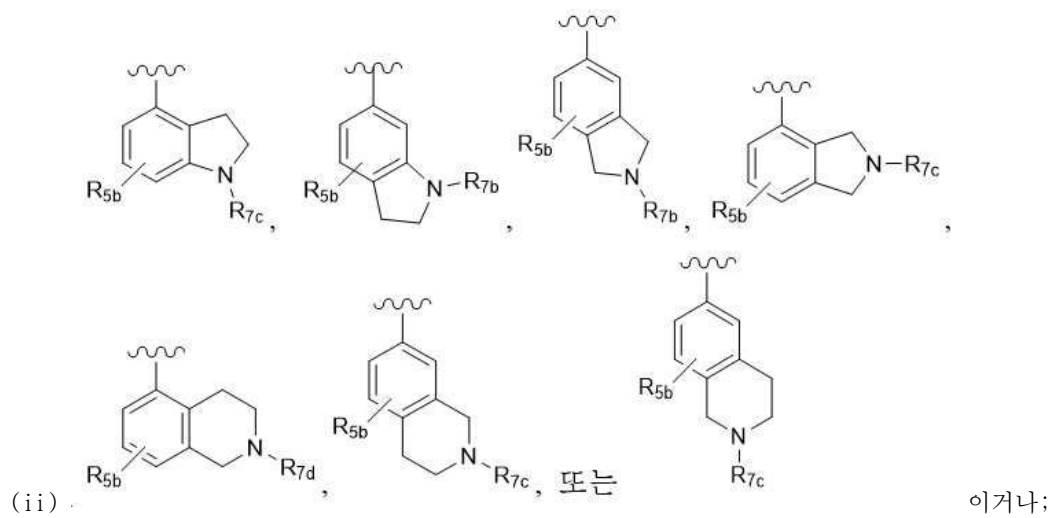
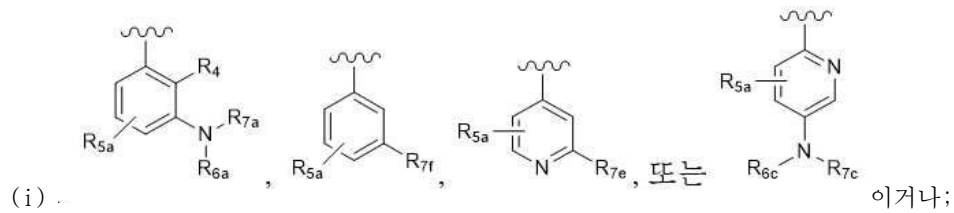
<화학식 I>

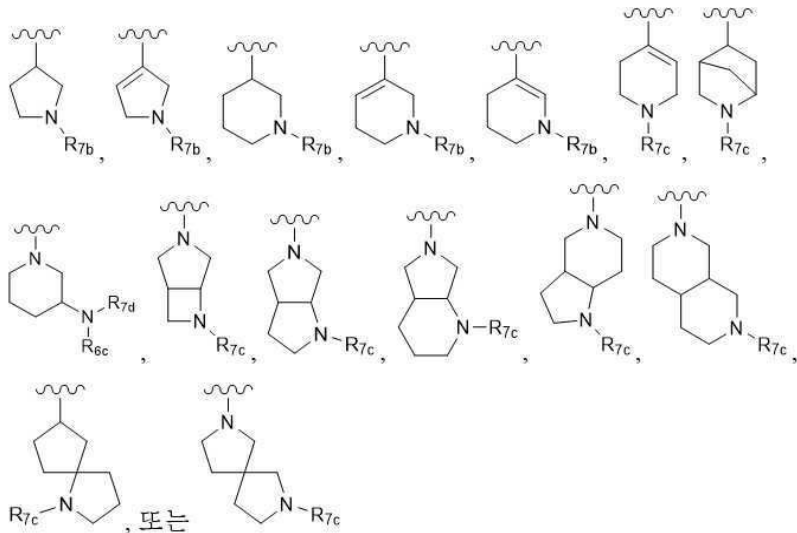


여기서

2개의 점선은 2개의 단일 또는 2개의 이중 결합을 나타내고; R_{1b} 및 R_{2b}는 단지 상기 2개의 점선이 2개의 단일 결합인 경우에만 존재하고;

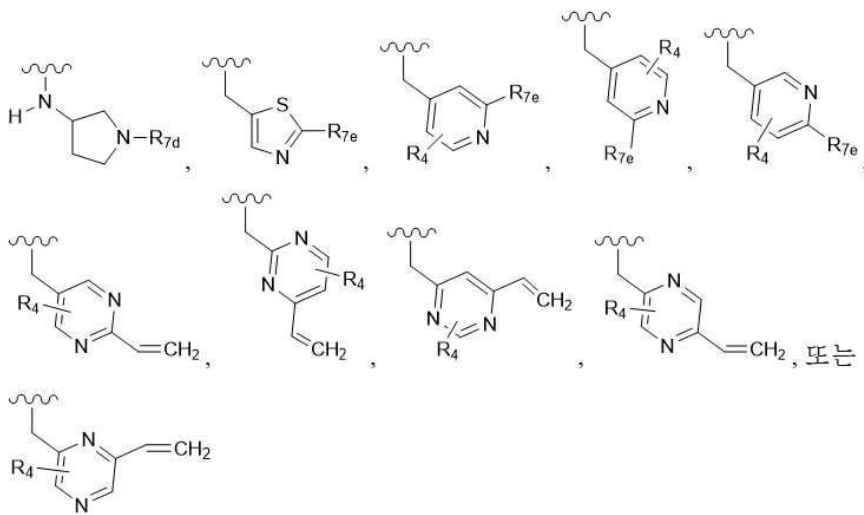
Q는





(iii)

이거나;

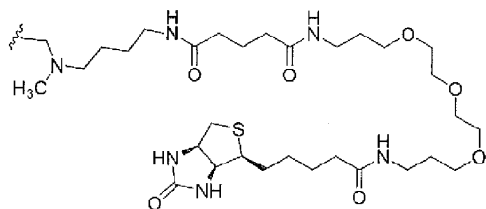


(iv)

이고;

R_{1a} 는

(i) H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -CR_{8a}R_{8b}CR_{8a}R_{8b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₉, -C(O)NR_{10a}R_{10b}, -C(O)(모르폴리닐), -C(O)(피페라지닐), 또는 -C(O)(메틸 피페라지닐)이거나;



(ii)

이고;

R_{1b} 는 존재하는 경우에 H 또는 -CH₃이며, 단 R_{1a} 가 H인 경우에, R_{1b} 는 또한 H이고;

R_{2a} 는 H, F, 또는 Cl이며, 단 R_{1a} 가 H 이외의 것인 경우에, R_{2a} 는 H이고;

R_{2b} 는 존재하는 경우에 R_{2a} 와 동일하고;

R_3 은 H, F, 또는 Cl이고;

R_4 는 H, F, Cl, 또는 $-CH_3$ 이고;

R_{5a} 는 H, F, Cl, $-OCH_3$, 또는 $-OCF_3$ 이고;

R_{5b} 는 H, F, Cl, $-OCH_3$, 또는 $-OCF_3$ 이고;

R_{6a} 는 H, $-CH_3$ 또는 시클로프로필이고;

R_{6c} 는 H, $-CH_3$ 또는 시클로프로필이고;

R_{7a} 는 $-C(O)CH=CH(R_{11})$, $-C(O)C\equiv CR_{12}$, 또는 $-S(O)_2CH=CH_2$ 이고;

R_{7b} 는 $-C(O)CH=CH_2$ 이고;

R_{7c} 는 $-C(O)CH=CH_2$ 또는 $-C(O)C\equiv CR_{12}$ 이고;

R_{7d} 는 $-CN$, $-C(O)CH=CH_2$, 또는 $-C(O)C\equiv CR_{13}$ 이고;

R_{7e} 는 $-CH=CH_2$ 또는 $-C\equiv CR_{13}$ 이고;

R_{7f} 는 R_{7c} 로 치환된 피롤리딘, $-CH=CHC(O)(\text{모르폴리닐})$, 또는 $-CH=CHC(O)(\text{피롤리디닐})$ 이고;

R_{8a} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

R_{8b} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

R_9 는 C_{1-4} 알킬이고;

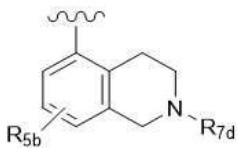
R_{10a} 및 R_{10b} 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

R_{11} 은 H 또는 $-CH_3$ 이고;

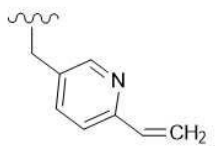
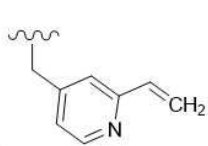
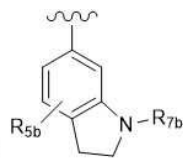
R_{12} 는 H, C_{1-4} 알킬, 또는 시클로프로필이고;

R_{13} 은 H, C_{1-4} 알킬, 또는 시클로프로필이며;

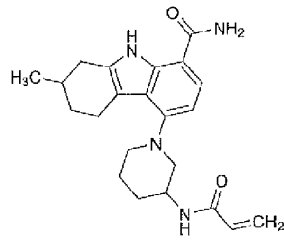
단,

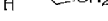
(a) Q가  이고, R_{7d} 가 $-CN$ 또는 $-C(O)CH=CH_2$ 인 경우에, R_3 은 H이고;

(b) 점선이 2개의 단일 결합을 나타내는 경우에,

(i) Q는 , , 또는  가 아니고;

(ii) R_{11} 은 존재하는 경우에 H이고;

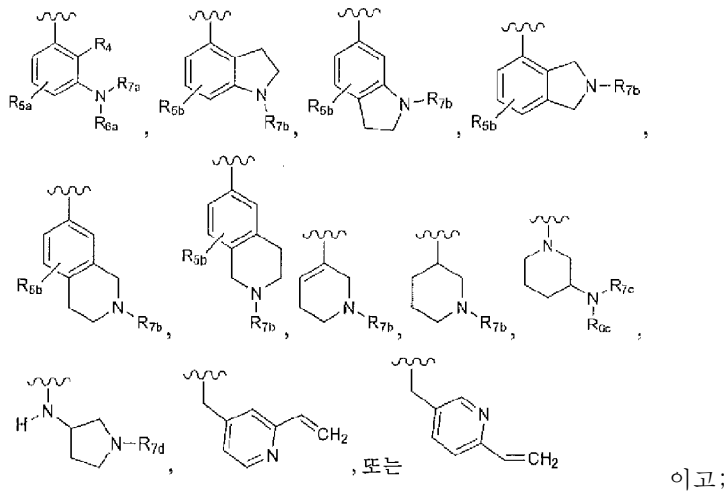


(iii) 화학식 I의 화합물은 가 아니다.

청구항 2

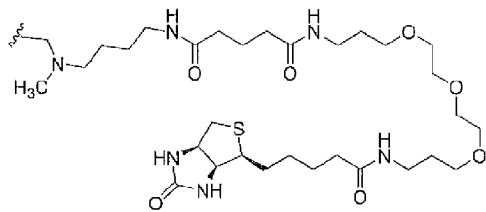
제1항에 있어서,

Q는



R_{1a}는

(i) H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₉, 또는 -C(O)NR_{10a}R_{10b}이거나;



(ii) 이고;

R_{1b}는 존재하는 경우에 H 또는 -CH₃이며, 단 R_{1a}가 H인 경우에, R_{1b}는 또한 H이고;

R_{2a}는 H 또는 F이며, 단 R_{1a}가 H 이외의 것인 경우에, R_{2a}는 H이고;

R_{2b}는 존재하는 경우에 R_{2a}와 동일하고;

R₃은 H, F, 또는 Cl이고;

R₄는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이고;

R_{5a}는 H, F, Cl, -OCH₃, 또는 -OCF₃이고;

R_{5b}는 H, F, Cl, -OCH₃, 또는 -OCF₃이고;

R_{6a}는 H, -CH₃ 또는 시클로프로필이고;

R_{6c} 는 H, $-CH_3$ 또는 시클로프로필이고;

R_{7a} 는 $-C(O)CH=CH(R_{11})$, $-C(O)C\equiv CR_{12}$, 또는 $-S(O)_2CH=CH_2$ 이고;

R_{7b} 는 $-C(O)CH=CH_2$ 이고;

R_{7c} 는 $-C(O)CH=CH_2$ 또는 $-C(O)C\equiv CR_{12}$ 이고;

R_{7d} 는 $-C(O)CH=CH_2$ 또는 $-C(O)C\equiv CR_{13}$ 이고;

R_{8a} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

R_{8b} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

R_9 는 C_{1-4} 알킬이고;

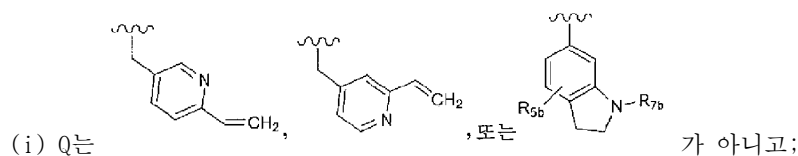
R_{10a} 및 R_{10b} 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

R_{11} 은 H 또는 $-CH_3$ 이고;

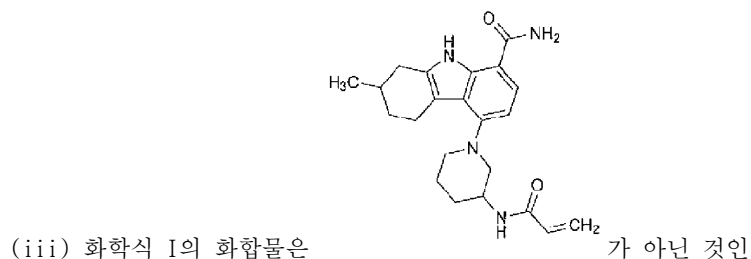
R_{12} 는 H, C_{1-4} 알킬, 또는 시클로프로필이고;

R_{13} 은 H, C_{1-4} 알킬, 또는 시클로프로필이고;

단 점선이 2개의 단일 결합을 나타내는 경우에,



(ii) R_{11} 은 존재하는 경우에 H이고;



화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R_{1a} 는 H, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CR_{8a}R_{8b}OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-NHR_9$, 또는 $-C(O)NR_{10a}R_{10b}$ 인

화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

R_{6a} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

R_{6c} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

R_{7a} 는 $-C(O)CH=CH(R_{11})$ 또는 $-S(O)_2CH=CH_2$ 이고;

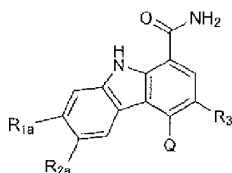
R_{13} 은 H인

화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제1항에 있어서, 화학식 Ia의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 염.

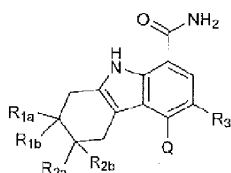
<화학식 Ia>



청구항 6

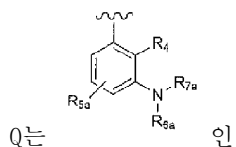
제1항에 있어서, 화학식 Ib의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 염.

<화학식 Ib>



청구항 7

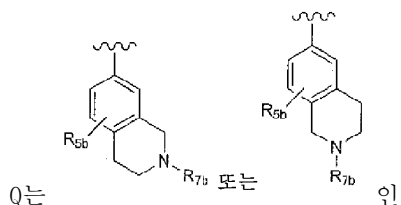
제1항에 있어서,



화합물 또는 그의 염.

청구항 8

제1항에 있어서,



화합물 또는 그의 염.

청구항 9

제1항에 있어서, R_{1a} 가 H, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CR_{8a}R_{8b}OH$, $-CR_{8a}R_{8b}CR_{8a}R_{8b}OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-NHR_9$, $-C(O)NR_{10a}R_{10b}$, $-C(O)$ (모르폴리닐), $-C(O)$ (피페라지닐), or $-C(O)$ (메틸 피페라지닐)인 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

제1항에 있어서, R₃이 F 또는 Cl인 화합물 또는 그의 염.

청구항 11

제1항에 있어서, R₃이 F인 화합물 또는 그의 염.

청구항 12

제1항에 있어서, (RS)-5-(3-아크릴아미도페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (1); (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(2-메틸-3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (2); 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-2,2-디메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (3); 4-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (4); (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(비닐술폰아미도) 페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (5); (RS)-4-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-3-클로로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (6); 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-2-(히드록시메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (7); (RS)-5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-6-클로로-2-(히드록시메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 부분입체이성질체의 혼합물 (8); 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복스아미드, 부분입체이성질체의 혼합물 (9); (RS)-5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (10); (RS)-(E)-4-(3-(부트-2-엔아미도)-2-메틸페닐)-3-클로로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (11); 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (12); (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(2-메틸-3-(비닐술폰아미도) 페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (13); (RS)-5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복스아미드 (14); 4-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-7-시아노-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (15); (RS)-4-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-7-(1,2-디히드록시에틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (16); 4-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-7-(이소프로필아미노)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (17); (RS)-5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-N²,N²-디메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복스아미드 (18); (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(2-메틸-3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (19); (RS)-2-(히드록시메틸)-5-(2-메틸-3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (20); (RS)-N²,N²-디메틸-5-(2-메틸-3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복스아미드 (21); (2R)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(2-메틸-3-(N-메틸비닐술폰아미도) 페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 부분입체이성질체의 혼합물 (22); (2R)-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(2-메틸-3-(N-메틸비닐술폰아미도) 페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 부분입체이성질체의 혼합물 (23); (2R)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 단일 거울상이성질체 (24); (2R)-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 단일 거울상이성질체 (25); (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (26); 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(2-메틸-3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (27); 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (28); (RS)-3-플루오로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(2-메틸-3-(비닐술폰아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (29); (RS)-3-플루오로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(2-메틸-3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (30); 3-플루오로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (31); 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(2-메틸-3-(비닐술폰아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (32); 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(3-(비닐술폰아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (33); 3-플루오로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(3-(비닐술폰아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (34); (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (35); (R)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (36); 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (37); 3-플루오로-7-(2-히드록시프로판-

2-일)-4-(3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (38); (R)-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (39); (S)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (40); (R)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (41); (RS)-5-(2-플루오로-3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (42); (R)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (43); (2R)-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(2-메틸-3-(비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 부분입체이성질체의 혼합물 (44); (RS)-5-(2-플루오로-3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (45); (RS)-5-(2-클로로-3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (46); (2R)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(2-메틸-3-(비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 부분입체이성질체의 혼합물 (47); 5-(3-(비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (48); 5-(2-메틸-3-(비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (49); (RS)-5-(3-아크릴아미도-4-메톡시페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (50); (RS)-5-(3-아크릴아미도-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (51); (RS)-5-(3-아크릴아미도-4-플루오로페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (52); (RS)-5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (53); (RS)-5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (54); 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-6-클로로-2-(히드록시메틸)-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 단일 라세미 부분입체이성질체 (55 및 56); 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-6-클로로- N^2, N^2 -디메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복스아미드, 단일 라세미 부분입체이성질체 (57 및 58); 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 단일 라세미 부분입체이성질체 (59 및 60); 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 단일 라세미 부분입체이성질체 (61 및 62); (S)-5-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (63); (E)-4-(3-(부트-2-엔아미도)-2-메틸페닐)-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (64); 5-(((S)-1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 부분입체이성질체의 혼합물 (65); (S)-5-(3-아크릴아미도피페리딘-1-일)-3,3,6-트리플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (66); (S)-4-(3-아크릴아미도피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (69); 5-(((S)-1-프로피올로일피롤리딘-3-일)아미노)-2-(RS)-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 부분입체이성질체의 혼합물 (72); (S)-5-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3,3,6-트리플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (73); (S)-3-플루오로-4-(3-(N-메틸부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (74); (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (75); (S)-4-(3-(3-시클로프로필프로피올아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (76); 5-(((S)-1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 단일 부분입체이성질체 (77 및 78); 3-플루오로-4-((6-비닐피리딘-3-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (87); (RS)-4-(2-아크릴로일이소인돌린-4-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (89); 4-(2-아크릴로일-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (90); 4-(2-아크릴로일-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (91); 4-(1-아크릴로일인돌린-4-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (92); 4-(1-아크릴로일인돌린-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (95); 4-(1-아크릴로일-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (96); (RS)-4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (97); 4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드, 단일 거울상이성질체 (98 및 99); 3-플루오로-4-((2-비닐피리딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (100); 4-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (112); 4-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (113 및 114); 시스-4-(1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (115); 시스-4-(1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (116 및 117); (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-

1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (118); 시스-4-(1-아크릴로일옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (119); 시스-4-(1-아크릴로일옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (120 및 121); 3-플루오로-4-((2-비닐피리미딘-5-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (122); 시스-4-(1-아크릴로일헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (123); 시스-4-(1-아크릴로일헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (124 및 125); 4-(1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (126); 4-((4aS,7aS)-1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 및 4-((4aR,7aR)-1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (127 및 128); 3-플루오로-4-((2-(프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (129); 5-((S)-3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (130, 131, 및 132); 4-(2-아크릴로일이소인돌린-5-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (133); 4-(1-아크릴로일-2,5-디히드로-1H-피롤-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (134); 5-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (135); (R)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (136); 4-(1-(부트-2-이노일)헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (137); 4-(1-아크릴로일-1,4,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (138); 4-(7-(부트-2-이노일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (139); 4-(7-아크릴로일-2,7-디아자스피로 [4.4]노난-2-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (140); 4-(1-아크릴로일옥타히드로-5H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (141); 4-(1-(부트-2-이노일)옥타히드로-5H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (142); 4-(6-아크릴로일-3,6-디아자비시클로[3.2.0]헵탄-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (143); 4-(6-(부트-2-이노일)-3,6-디아자비시클로[3.2.0] 헵탄-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (144); 4-(7-아크릴로일옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (145); 4-(1-아크릴로일옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b] 피리딘-6-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (146); 4-(1-(부트-2-이노일)인돌린-4-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (147); 4-(2-(부트-2-이노일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (148); 4-(2-(부트-2-이노일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (149); 4-(2-(부트-2-이노일)이소인돌린-4-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (150); 4-(1-(부트-2-이노일)인돌린-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (151); 3-플루오로-4-((6-비닐피라진-2-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (152); 3-클로로-4-((6-비닐피라진-2-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (153); 4-((6-에티닐피리딘-3-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (154); 3-클로로-4-((6-비닐피리딘-3-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (155); 4-((2-에티닐피리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (156); 3-플루오로-4-((2-비닐티아졸-5-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (157); 3-플루오로-4-((6-(프로프-1-인-1-일)피리딘-3-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (158); 3-플루오로-4-((6-비닐피라진-2-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (159); 4-(1-아크릴로일-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (160); 4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (161 및 162); (S)-4-(3-아크릴아미도피페리딘-1-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (163); (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (164); (R)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (165); (S)-4-(3-(3-시클로프로필프로피올아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (166); (S)-4-(3-시아나미도피페리딘-1-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (167); 4-(2-아크릴로일이소인돌린-4-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (168); 4-(1-아크릴로일인돌린-4-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (169); 4-(1-아크릴로일인돌린-6-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (170); 4-(1-아크릴로일-1-아자스피로[4.4]노난-7-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (171); (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-7-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (172); (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-N7,N7-디메틸-9H-카르바졸-1,7-디카르복스아미드 (173); 3-플루오로-N7,N7-디메틸-4-(2-비닐피리딘-4-일)-9H-카르바졸-1,7-디카르복스아미드 (174); (S)-4-((1-시아노피롤리딘-3-일)아미노)-3-플루오로-N7,N7-디메틸-9H-카르바졸-1,7-디카르복스아미드 (175); (S)-4-((1-시

아노피롤리딘-3-일)아미노)-3-플루오로-7-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (176); 4-(2-아크틸로일-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-7-(모르폴린-4-카르보닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (177); 4-(2-(부트-2-이노일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-7-(모르폴린-4-카르보닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (178); 4-(2-시아노-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-7-(모르폴린-4-카르보닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (179); 4-(1-아크틸로일인돌린-6-일)-3-플루오로-7-(2-히드록시에틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (180); 4-(1-시아노인돌린-6-일)-3-플루오로-7-(2-히드록시에틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (181); 4-(1-아크틸로일옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-6-클로로-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (182); 4-(1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-6-클로로-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (183); 5-(1-아크틸로일-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (184); (R)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-((6-비닐피리딘-3-일)메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (185); 5-(2-아크틸로일-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (186 및 187); 6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-((6-(프로프-1-인-1-일)피리딘-3-일)메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (188); 3-플루오로-4-(2-비닐피리딘-4-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (189); 4-(7-(부트-2-이노일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (190); 4-(1-아크틸로일-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (191); 4-(1-(부트-2-이노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (192); 3-플루오로-4-(5-(N-메틸아크릴아미도)피리딘-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (193); 4-((1S,4S)-2-아크틸로일-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (194); 3-플루오로-4-((2-메틸-6-비닐피리딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (195); 3-플루오로-4-((2-메틸-6-비닐피리미딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (196); 3-플루오로-4-((4-메틸-6-비닐피리미딘-2-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (197); 3-플루오로-4-((3-플루오로-2-비닐피리딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (198); 4-(3-(1-아크틸로일피롤리딘-2-일)페닐)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (199); 4-(3-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-2-일)페닐)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (200); (E)-3-플루오로-4-(3-(3-모르폴리노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (201); (E)-3-플루오로-4-(3-(3-옥소-3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-엔-1-일)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (202); 또는 5-(2-아크틸로일-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (203 및 204)인 화합물 또는 그의 염.

청구항 13

제1항에 있어서, (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드인 화합물 또는 그의 염.

청구항 14

제1항에 있어서, 3-플루오로-4-((2-비닐피리딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드인 화합물 또는 그의 염.

청구항 15

제1항에 있어서, 시스-4-(1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드인 화합물 또는 그의 염.

청구항 16

제2항 내지 제9항 및 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 건선, 쇼그렌 증후군, 또는 다발성 경화증을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 17

제9항 및 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 건선, 쇼그렌 증후군, 또는 다발성 경화증을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 18

제2항 내지 제9항 및 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 건선, 쇼그렌 증후군, 또는 다발성 경화증을 치료하기 위한 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2014년 10월 24일에 출원된 미국 출원 일련 번호 62/068,234의 이익을 청구하며, 이는 그 전문이 본원에 포함된다.

[0003] 본 발명은 일반적으로 브루톤 티로신 키나제 (Btk) 및 다른 Tec 패밀리 키나제 예컨대 Itk의 조절을 포함한 키나제 억제제로서 유용한 트리시클릭 화합물에 관한 것이다. 트리시클릭 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다. 본 발명은 추가로 키나제 조절과 관련된 상태의 치료에 유용한 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 포유동물에서 Btk 및 다른 Tec 패밀리 키나제 예컨대 Itk를 포함한 키나제의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 인간 효소의 가장 큰 패밀리인 단백질 키나제는 500종을 매우 초과하는 단백질을 포괄한다. Btk는 티로신 키나제의 Tec 패밀리의 구성원이며, 조기 B-세포 발달, 뿐만 아니라 성숙 B-세포 활성화, 신호전달, 및 생존의 조절자이다.

[0005] B-세포 수용체 (BCR)를 통한 B-세포 신호전달은 광범위한 생물학적 결과로 이어지며, 이는 또한 B-세포의 발달 단계에 따라 달라진다. BCR 신호의 크기 및 지속기간은 정밀하게 조절되어야 한다. 이상 BCR-매개 신호전달은 B-세포 활성화의 조절이상 및/또는 병원성 자가-항체의 형성을 유발하여 다중 자가면역 및/또는 염증성 질환으로 이어질 수 있다. 인간에서의 Btk의 돌연변이는 X-연관 무감마글로불린혈증 (XLA)을 유발한다. 이러한 질환은 B-세포의 손상된 성숙, 저하된 이뮤노글로불린 생산, 약화된 T-세포-비의존성 면역 반응 및 BCR 자극 시의 지속적인 칼슘 신호의 현저한 감쇠와 연관되어 있다.

[0006] 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환에서의 Btk의 역할에 대한 증거는 Btk-결핍 마우스 모델에서 확립된 바 있다. 예를 들어, 전신 홍반성 루푸스 (SLE)의 표준 무린 전임상 모델에서, Btk 결핍은 질환 진행의 현저한 개선을 유발하는 것으로 제시된 바 있다. 더욱이, Btk 결핍 마우스는 또한 콜라겐-유발 관절염의 발병에 대해 저항성이며, 스타필로코쿠스-유발 관절염에 대해 덜 감수성이다.

[0007] 대량의 증거가 자가면역 및/또는 염증성 질환의 발병기전에서의 B-세포 및 체액성 면역계의 역할을 지지하고 있다. B-세포를 결핍시키도록 개발된 단백질-기반 치료제 예컨대 리툭산(RITUXAN)®은 다수의 자가면역 및/또는 염증성 질환의 치료에 대한 중요한 접근법을 제시한다. B-세포 활성화에서의 Btk의 역할 때문에, Btk의 억제제는 B-세포 매개 병원성 활성 (예컨대 자가-항체 생산)의 억제제로서 유용할 수 있다.

[0008] Btk는 또한 비만 세포 및 단핵구에서 발현되며, 이들 세포의 기능에 중요한 것으로 제시된 바 있다. 예를 들어, 마우스에서의 Btk 결핍은 손상된 IgE-매개 비만 세포 활성화 (TNF-알파 및 다른 염증성 시토카인 방출의 현저한 감소)와 연관되어 있으며, 인간에서의 Btk 결핍은 활성화된 단핵구에 의한 매우 감소된 TNF-알파 생산과 연관되어 있다.

[0009] 따라서, Btk 활성의 억제는 SLE, 류마티스 관절염, 다발성 혈관염, 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 중증 근無力증, 알레르기성 비염, 다발성 경화증 (MS), 이식 거부, 제I형 당뇨병, 막성 신염, 염증성 장 질환, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 갑상선염, 한랭 및 온난 응집소 질환, 에반스 증후군, 용혈성 요독성 증후군/혈전성 혈소판감소성 자반증 (HUS/TTP), 사르코이드증, 쇼그렌 증후군, 말초 신경병증 (예를 들어, 길랑-바레 증후군), 심상성 천포창, 및 천식을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환의 치료에 유용할 수 있다.

[0010] 추가로, Btk는 특정 B-세포 암에서 B-세포 생존을 제어함에 있어서 역할을 하는 것으로 보고된 바 있다. 예를 들어, Btk는 BCR-Ab1-양성 B-세포 급성 림프모구성 백혈병 세포의 생존에 중요한 것으로 제시된 바 있다. 따라

서 Btk 활성의 억제제는 B-세포 림프종 및 백혈병의 치료에 유용할 수 있다.

[0011] 효소와 반응하여 공유 결합을 형성함으로써 효소를 억제하는 화합물은 이러한 공유 결합을 형성하지 않는 화합물에 비해 이점을 제공할 수 있다. (예를 들어, 문헌 [Liu, Q. et al., Chem. Biol., 20:146 (2013); Barf, T. et al., J. Med. Chem., 55:6243 (2012); Kalgutkar, A. et al., Expert Opin. Drug Discov., 7:561 (2012); 및 Garuti, L. et al., Curr. Med. Chem., 18:2981 (2011)]; 및 그에 인용된 참고문헌 참조). 공유 결합을 형성하지 않는 화합물은 효소로부터 해리하여, 효소를 그의 결합으로부터 유발된 억제제로부터 해제시킬 수 있다. 이러한 가역적 억제는 유용한 효소 억제가 달성되도록 억제제에 의한 충분한 효소 점유를 향해 결합 평형을 유도하기 위한 비교적 높고 연속적인 농도의 억제 화합물을 필요로 할 수 있다. 더 높은 농도의 화합물은 이러한 억제를 필요로 하는 포유동물에게 더 높은 용량의 화합물을 투여하는 것을 필요로 할 수 있으며, 더 높은 농도에서 억제제는 다른 비-표적화 효소의 억제로 인해 원하지 않는 효과를 가질 수 있다. 이러한 오프-표적 억제는 독성을 포함할 수 있다. 추가적으로, 억제 화합물이 표적 효소로부터의 해리 후에 대사 및/또는 배설에 의해 신체로부터 제거되어 표적 효소의 억제를 달성하는데 이용가능한 농도가 저하될 수 있기 때문에, 더 빈번한 투여가 필요할 수 있다.

[0012] 대조적으로, 그의 표적 효소와 공유 결합을 형성하는 억제제는 효소를 비가역적으로 억제한다. 비가역적 억제는 억제제의 느린 또는 무시할만한 해리로부터 유발될 것이며, 이는 이러한 해리가 공유 결합의 파괴를 필요로 할 것이기 때문이다. 이러한 공유 억제제의 그의 표적 효소에 대한 친화도가 다른 오프-표적 효소에 대한 친화도에 비해 충분히 큰 경우에는, 가역적 억제에 필요한 농도에 비해 현저하게 더 낮은 농도의 억제제가 유용한 억제를 유발할 수 있다. 더 낮은 농도는 원하지 않는 오프-표적 억제 및 잠재적인 독성의 가능성을 감소시킬 수 있다. 또한, 공유 억제제는 본질적으로 표적 효소와 비가역적으로 결합할 수 있기 때문에, 심지어 유용한 효소 억제가 유지되면서도, 비-결합 억제제가 대사 및/또는 배설에 의해 신체로부터 제거됨에 따라 억제제의 유리 (비-결합) 농도가 극도로 낮아질 수 있다. 이는 원하지 않는 효과의 가능성을 감소시킬 수 있다. 추가적으로, 효소가 비가역적으로 억제될 수 있기 때문에, 유용한 억제를 달성하는데 덜 빈번한 투여가 필요할 수 있다.

[0013] 특정 반응성 관능기는 표적 효소에 대한 우수한 친화도를 갖는 화합물에 부착될 수 있으며, 이는 표적 효소에서 관능기와의 공유 결합의 형성을 가능하게 할 것이다. 예를 들어, 전자 끄는 기 예컨대 케톤, 아마이드, 술폰, 술폰아마이드, 또는 전자 끄는 헤테로시클릭 고리 예컨대 피리딘 고리에 부착된 친전자성 기 예컨대 비닐계 또는 아세틸렌계 기는 표적 효소에 존재하는 친핵성 기, 예컨대 시스테인 잔기의 티올 또는 티올레이트 기와 반응하여 공유 결합을 형성할 수 있다. 이러한 반응은 정상적인 생리학적 조건 하에 본질적으로 비가역적일 수 있다. 이러한 반응이 달성되기 위해, 억제제 화합물은 공격적인 친핵체와의 유리한 상호작용을 가능하게 하도록 표적 효소와 결합하고 정확한 공간 배향으로 부착된 친전자성 기를 제시해야 한다. 배향이 정확하지 않은 경우에는, 공유 결합이 용이하게 형성되지 않을 수 있고, 원하는 비가역적 억제가 달성되지 않을 수 있다. 이러한 경우에, 화합물은 가역적 억제제처럼 거동할 것이며, 비가역적 억제의 이익은 실현되지 않을 수 있다. 또한, 결합된 억제제 상의 친전자체의 배향이 표적 효소의 친핵성 기와의 반응에 적합하지 않은 경우에, 억제제는 표적 효소로부터 해리될 수 있어, 억제제의 더 높은 농도 및 반응성 친전자성 기가 다른 비-표적 친핵체와 반응하고 원하지 않는 효과 예컨대 독성을 초래할 수 있는 더 큰 가능성을 유발할 것이다.

[0014] 미국 특허 번호 8,084,620 및 8,685,969는 Btk 및 다른 Tec 패밀리 키나제의 조절을 포함한 키나제 억제제로서 유용한 트리시클릭 카르복사아미드 화합물을 개시하고 있다.

[0015] 단백질 키나제의 조절을 수반하는 치료에 의해 유익한 것으로 고려되는 수많은 상태의 관점에서, 단백질 키나제 예컨대 Btk를 조절할 수 있는 신규 화합물 및 이들 화합물을 사용하는 방법이 광범위한 환자에게 실질적인 치료 이익을 제공해야 한다는 것은 즉시 명백하다.

[0016] Btk 억제제로서 유용한 화합물이 여전히 필요하다. 추가로, 더 낮은 용량으로 투여될 수 있거나 더 낮은 농도에서도 효과적인 Btk 억제제로서 유용한 화합물이 여전히 필요하다. 추가적으로, Btk 억제제로서의 개선된 효력 및 라모스 FLIPR 검정에서의 개선된 효력의 조합을 갖는 화합물이 여전히 필요하다.

[0017] 본 출원인은 Btk 억제제로서 활성을 갖는 강력한 화합물을 발견하였다. 그의 약물성에 중요한 바람직한 안정성, 생체이용률, 치료 지수, 및 독성 값을 갖는 제약으로서 유용한 이들 화합물이 제공된다.

발명의 내용

[0018] 본 발명은 Btk의 억제제로서 유용하고, 증식성 질환, 알레르기성 질환, 자가면역 질환 및 염증성 질환의 치료에

유용한 트리시클릭 화합물 (그의 전구약물 포함)을 제공한다.

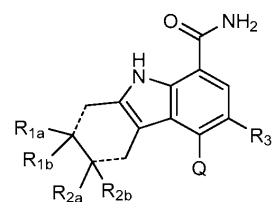
- [0019] 본 발명은 화학식 IIa의 적어도 1종의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 또한 제공한다.
- [0020] 본 발명은 Btk 활성의 억제를 필요로 하는 포유동물에게 화학식 IIa의 적어도 1종의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, Btk 활성을 억제하는 방법을 또한 제공한다.
- [0021] 본 발명은 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 화학식 IIa의 적어도 1종의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기를 치료하는 방법을 또한 제공한다.
- [0022] 본 발명은 증식성 질환, 예컨대 암의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 화학식 IIa의 적어도 1종의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기를 치료하는 방법을 또한 제공한다.
- [0023] 본 발명은 Btk 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 화학식 IIa의 적어도 1종의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기를 치료하는 방법을 또한 제공한다.
- [0024] 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법 및 그를 위한 중간체를 또한 제공한다.
- [0025] 본 발명은 요법에 사용하기 위한 화학식 IIa의 화합물을 또한 제공한다.
- [0026] 본 발명은 Btk 관련 상태, 예컨대 증식성 질환, 알레르기성 질환, 자가면역 질환 및 염증성 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 화학식 IIa의 화합물의 용도를 또한 제공한다.
- [0027] 본 발명은 암의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화학식 IIa의 화합물의 용도를 또한 제공한다.
- [0028] 화학식 IIa의 화합물 및 화학식 IIa의 화합물을 포함하는 조성물은 다양한 Btk 관련 상태를 치료, 예방 또는 치유하는데 사용될 수 있다. 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물은 다양한 치료 영역에서의 질환 또는 장애, 예컨대 증식성 질환, 알레르기성 질환, 자가면역 질환 및 염증성 질환을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 진행을 저속화시키기에 유용하다.
- [0029] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 본 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0030] 본 발명은 하기 기재된 첨부 도면을 참조하여 예시된다.
- 도 1은 중간체 13 디아세트산 용매화물의 절대 입체화학을 제시한다.

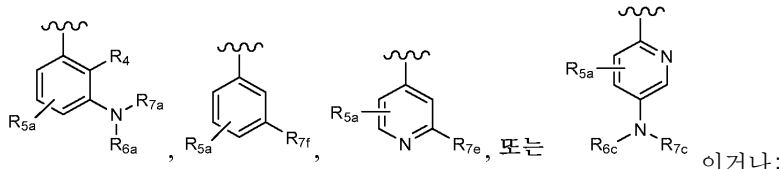
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] 본 발명의 제2 측면은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0032] <화학식 I>

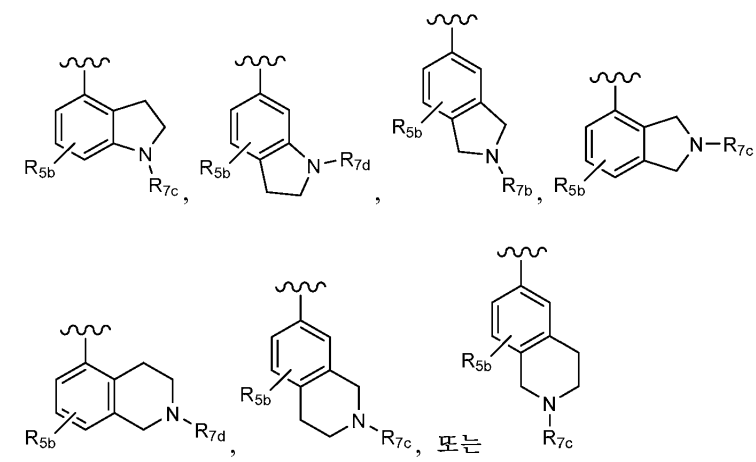


- [0033]
- [0034] 여기서
- [0035] 2개의 점선은 2개의 단일 또는 2개의 이중 결합을 나타내고; R_{1b} 및 R_{2b}는 단지 상기 2개의 점선은 2개의 단일 결합인 경우에만 존재하고;
- [0036] Q는

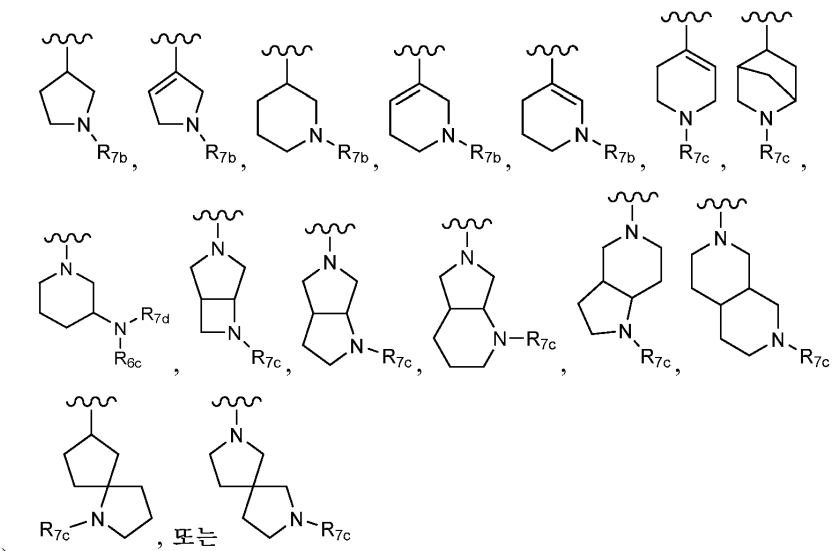
[0037] (i) 이거나;



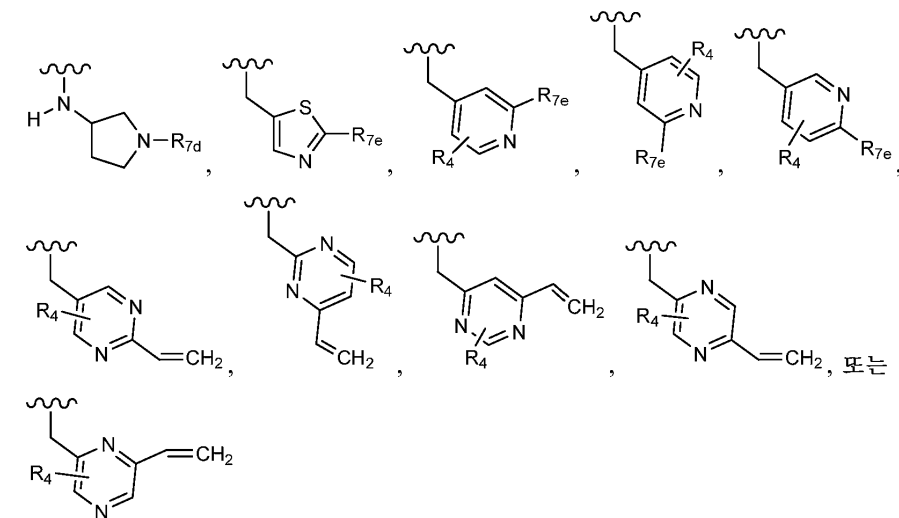
[0038] (ii) 이거나;



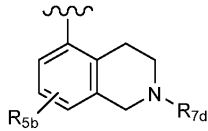
[0039] (iii) 이거나;



[0040] (iv) 이고;

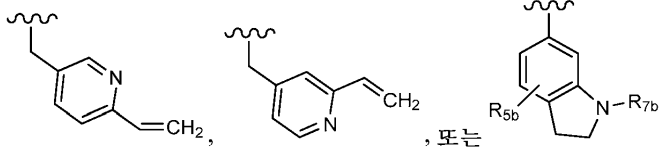


- [0041] R_{1a} 는
- [0042] (i) H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -CR_{8a}R_{8b}CR_{8a}R_{8b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₉, -C(O)NR_{10a}R_{10b}, -C(O)(모르폴리닐), -C(O)(피페라지닐), 또는 -C(O)(메틸 피페라지닐)이거나;
-
- [0043] (ii) 이고;
- [0044] R_{1b} 는 존재하는 경우에 H 또는 -CH₃이며, 단 R_{1a} 가 H인 경우에, R_{1b} 는 또한 H이고;
- [0045] R_{2a} 는 H, F, 또는 Cl이며, 단 R_{1a} 가 H 이외의 것인 경우에, R_{2a} 는 H이고;
- [0046] R_{2b} 는 존재하는 경우에 R_{2a} 와 동일하고;
- [0047] R_3 은 H, F, 또는 Cl이고;
- [0048] R_4 는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이고;
- [0049] R_{5a} 는 H, F, Cl, -OCH₃, 또는 -OCF₃이고;
- [0050] R_{5b} 는 H, F, Cl, -OCH₃, 또는 -OCF₃이고;
- [0051] R_{6a} 는 H, -CH₃ 또는 시클로프로필이고;
- [0052] R_{6c} 는 H, -CH₃ 또는 시클로프로필이고;
- [0053] R_{7a} 는 -C(O)CH=CH(R_{11}), -C(O)C≡CR₁₂, 또는 -S(O)₂CH=CH₂이고;
- [0054] R_{7b} 는 -C(O)CH=CH₂이고;
- [0055] R_{7c} 는 -C(O)CH=CH₂ 또는 -C(O)C≡CR₁₂이고;
- [0056] R_{7d} 는 -CN, -C(O)CH=CH₂, 또는 -C(O)C≡CR₁₃이고;
- [0057] R_{7e} 는 -CH=CH₂ 또는 -C≡CR₁₃이고;
- [0058] R_{7f} 는 R_{7c} 로 치환된 피롤리디닐, -CH=CHC(O)(모르폴리닐), 또는 -CH=CHC(O)(피롤리디닐)이고;
- [0059] R_{8a} 는 H 또는 -CH₃이고;
- [0060] R_{8b} 는 H 또는 -CH₃이고;
- [0061] R_9 는 C₁₋₄ 알킬이고;
- [0062] R_{10a} 및 R_{10b} 는 독립적으로 H 또는 -CH₃이고;
- [0063] R_{11} 은 H 또는 -CH₃이고;
- [0064] R_{12} 는 H, C₁₋₄ 알킬, 또는 시클로프로필이고;
- [0065] R_{13} 은 H, C₁₋₄ 알킬, 또는 시클로프로필이며;
- [0066] 단,



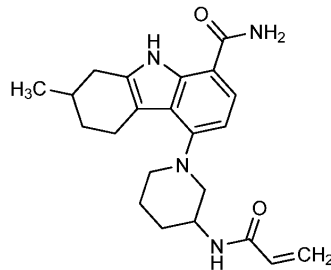
(a) Q가 이고, R_{7d} 가 $-CN$ 또는 $-C(O)CH=CH_2$ 인 경우에, R_3 은 H이고;

(b) 점선이 2개의 단일 결합을 나타내는 경우에,



(i) Q는 , 또는 가 아니고;

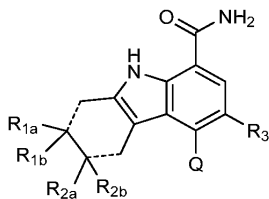
(ii) R_{11} 은 존재하는 경우에 H이고;



(iii) 화학식 I의 화합물은 가 아니다.

본 발명의 제2 측면은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

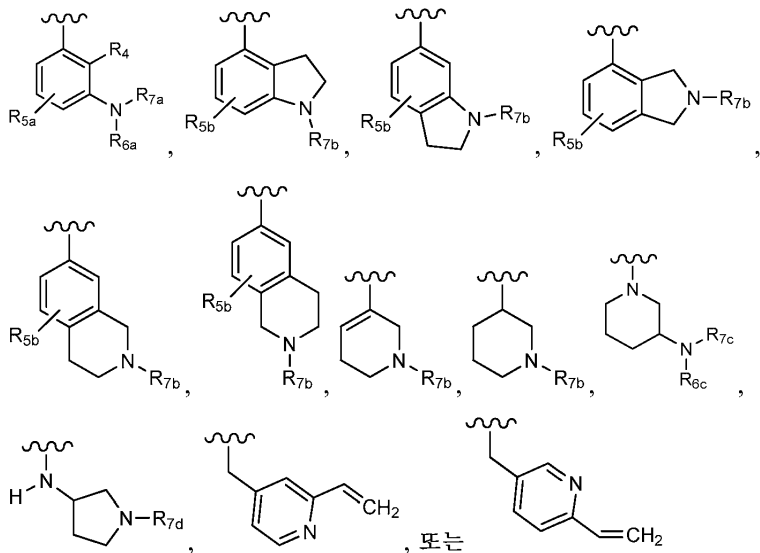
<화학식 I>



여기서

2개의 점선은 2개의 단일 또는 2개의 이중 결합을 나타내고; R_{1b} 및 R_{2b} 는 단지 상기 2개의 점선은 2개의 단일 결합인 경우에만 존재하고;

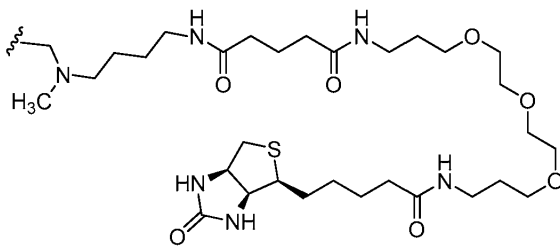
Q는



[0078] 이고;

[0079] R_{1a} 는

[0080] (i) H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₉, 또는 -C(O)NR_{10a}R_{10b}이거나;



[0081] (ii) 이고;

[0082] R_{1b} 는 존재하는 경우에 H 또는 -CH₃이며, 단 R_{1a} 가 H인 경우에, R_{1b} 는 또한 H이고;

[0083] R_{2a} 는 H 또는 F이며, 단 R_{1a} 가 H 이외의 것인 경우에, R_{2a} 는 H이고;

[0084] R_{2b} 는 존재하는 경우에 R_{2a} 와 동일하고;

[0085] R_3 은 H, F, 또는 Cl이고;

[0086] R_4 는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이고;

[0087] R_{5a} 는 H, F, Cl, -OCH₃, 또는 -OCF₃이고;

[0088] R_{5b} 는 H, F, Cl, -OCH₃, 또는 -OCF₃이고;

[0089] R_{6a} 는 H, -CH₃ 또는 시클로프로필이고;

[0090] R_{6c} 는 H, -CH₃ 또는 시클로프로필이고;

[0091] R_{7a} 는 -C(O)CH=CH(R_{11}), -C(O)C≡CR₁₂, 또는 -S(O)₂CH=CH₂이고;

[0092] R_{7b} 는 -C(O)CH=CH₂이고;

[0093] R_{7c} 는 -C(O)CH=CH₂ 또는 -C(O)C≡CR₁₂이고;

[0094] R_{7d} 는 -C(O)CH=CH₂ 또는 -C(O)C≡CR₁₃이고;

[0095] R_{8a} 는 H 또는 -CH₃이고;

[0096] R_{8b} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0097] R_9 는 C_{1-4} 알킬이고;

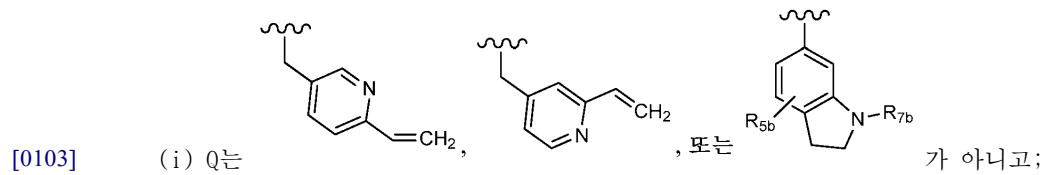
[0098] R_{10a} 및 R_{10b} 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0099] R_{11} 은 H 또는 $-CH_3$ 이고;

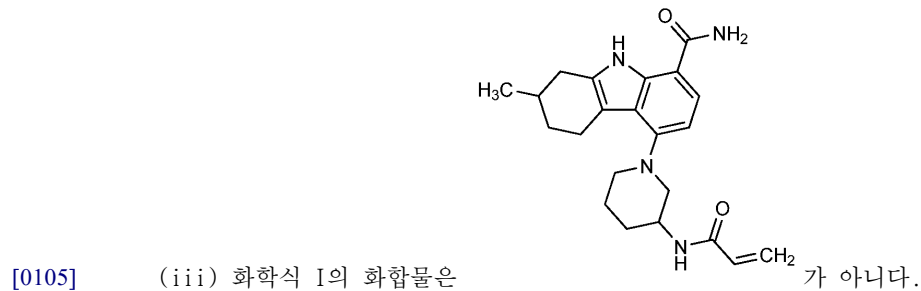
[0100] R_{12} 는 H, C_{1-4} 알킬, 또는 시클로프로필이고;

[0101] R_{13} 은 H, C_{1-4} 알킬, 또는 시클로프로필이며;

[0102] 단 점선이 2개의 단일 결합을 나타내는 경우에,

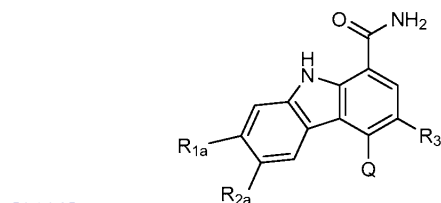


[0104] (ii) R_{11} 은 존재하는 경우에 H이고;



[0106] 한 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 2개의 점선은 2개의 이중 결합을 나타낸다. 이러한 실시양태의 화합물은 화학식 Ia의 구조를 갖는다.

[0107] <화학식 Ia>

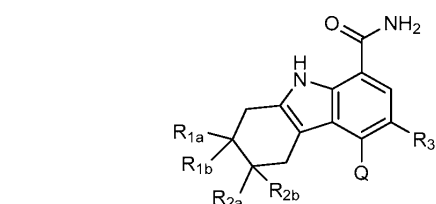


[0108]

[0109] 여기서 Q, R_{1a} , R_{2a} , 및 R_3 은 제1 측면에 정의되어 있다. Q, R_{1a} , R_{2a} , 및 R_3 은 제2 측면에 정의된 것인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다.

[0110] 한 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 2개의 점선은 2개의 단일 결합을 나타낸다. 이러한 실시양태의 화합물은 화학식 Ib의 구조를 갖는다.

[0111] <화학식 Ib>

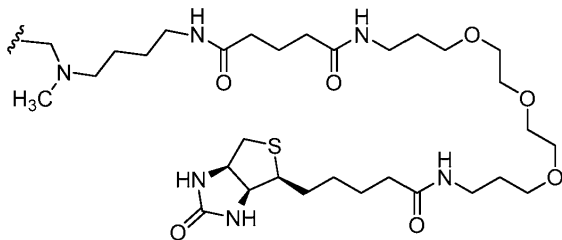


[0112]

[0113] 여기서 Q, R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b} 및 R₃은 제1 측면에 정의되어 있다. Q, R_{1a}, R_{2a} 및 R₃은 제2 측면에 정의된 것인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다. R_{1a}는 H 이외의 것인 화학식 Ib에 의해 나타내어진 테트라히드로카르바졸 화합물은, R_{1a}가 부착되어 있는 탄소 원자에서 키랄 중심을 또한 가지며, 따라서 이러한 키랄 중심에서 S- 및 R-이성질체로서 존재할 수 있다. 이들 이성질체는 분리가능하고 안정하다. 한 실시양태는 S-이성질체로서의 R_{1a}가 부착되어 있는 탄소 키랄 중심을 갖는 화학식 Ib의 이러한 화합물을 제공한다. 한 실시양태는 R-이성질체로서의 R_{1a}가 부착되어 있는 탄소 키랄 중심을 갖는 화학식 Ib의 이러한 화합물을 제공한다.

[0114] 한 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R_{1a}는 H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -CR_{8a}R_{8b}CR_{8a}R_{8b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₉, -C(O)NR_{10a}R_{10b}, -C(O)(모르폴리닐), -C(O)(피페라지닐), 또는 -C(O)(메틸피페라지닐)이고; Q, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{8a}, R_{8b}, R₉, R_{10a}, 및 R_{10b}는 제1 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태의 화합물은 본원에서 화학식 IIa의 화합물로 지칭된다. R_{1a}는 H, -CN, -CH₃, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₉, 또는 -C(O)NR_{10a}R_{10b}인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0115] 한 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R_{1a}는

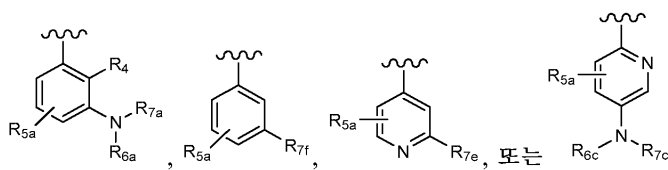


[0116] 이고;

[0117] Q, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b} 및 R₃은 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태의 화합물은 본원에서 화학식 IIb의 화합물로 지칭된다.

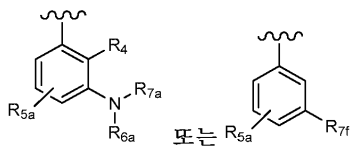
[0118] 한 실시양태는 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R_{6a}는 H 또는 -CH₃이고; R_{6c}는 H 또는 -CH₃이고; R_{7a}는 -C(O)CH=CH(R₁₁) 또는 -S(O)₂CH=CH₂이고; R₁₃은 H이고; Q, R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, 및 R₁₁은 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다.

[0119] 한 실시양태는 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



이고; R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R₄, R_{5a}, R_{6a}, R_{6c}, R_{7a}, R_{7c}, R_{7e}, 및 R_{7f}는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_{1a}는 H, -CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, 또는 -NHCH(CH₃)₂이고; R_{1b}는 H 또는 -CH₃이고; R_{2a}는 H이고; R₃은 H, F, 또는 Cl이고; R₄는 H 또는 -CH₃이고; R_{5a}는 H 또는 -CH₃이고; R_{6a}는 H 또는 -CH₃이고; R_{6c}는 H 또는 -CH₃이고; R_{7a}는 -C(O)CH=CH(R₁₁) 또는 -S(O)₂CH=CH₂이고; R_{7c}는 -C(O)CH=CH₂이고; R_{7e}는 -C=CH₂이고; R_{7f}는 R_{7c}로 치환된 피롤리디닐, -CH=CHC(O)(모르폴리닐), 또는 -CH=CHC(O)(피롤리디닐)이고; R₁₁은 H 또는 -CH₃인 화합물이 실시양태에 포함된다.

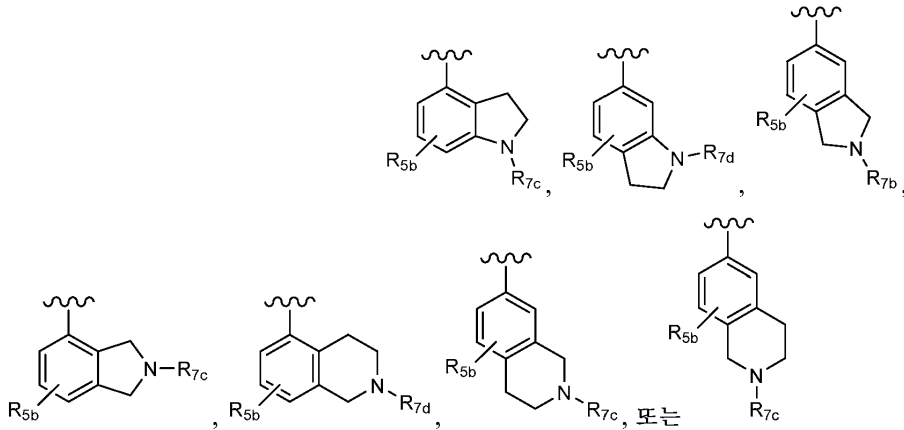
[0120] 한 실시양태는 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



이고; R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R₄, R_{5a}, R_{6a}, R_{7a}, 및 R_{7f}는 제1 측면 또는 제2 측면

에 정의되어 있다. R_{1a} 는 H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 또는 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 이고; R_{1b} 는 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이고; R_{2a} 는 H이고; R_3 은 H, F, 또는 Cl이고; R_4 는 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이고; R_{5a} 는 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이고; R_{6a} 는 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이고; R_{7a} 는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{R}_{11})$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 이고; R_{7c} 는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 이고; R_{7f} 는 R_{7c} 로 치환된 피롤리딘, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})(\text{모르폴리닐})$, 또는 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})(\text{피롤리딘})$ 이고; R_{11} 은 H 또는 $-\text{CH}_3$ 인 화합물이 실시양태에 포함된다.

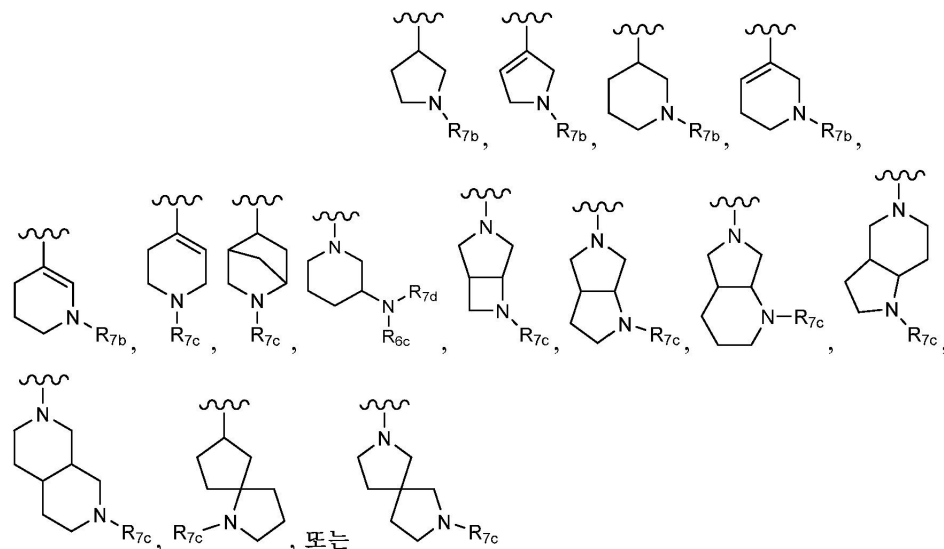
[0121] 한 실시양태는 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



[0122]

이고; R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{5b} , R_{7b} , R_{7c} , 및 R_{7d} 는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_{1a} 는 H, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, 또는 $-\text{C}(\text{O})(\text{모르폴리닐})$ 이고; R_{1b} 는 H이고; R_{2a} 는 H이고; R_3 은 H 또는 F이고; R_{7b} 는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 이고; R_{7c} 는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CR}_{12}$ 이고; R_{7d} 는 $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CR}_{13}$ 이고; R_{12} 는 $-\text{CH}_3$ 이고; R_{13} 은 $-\text{CH}_3$ 인 화합물이 실시양태에 포함된다.

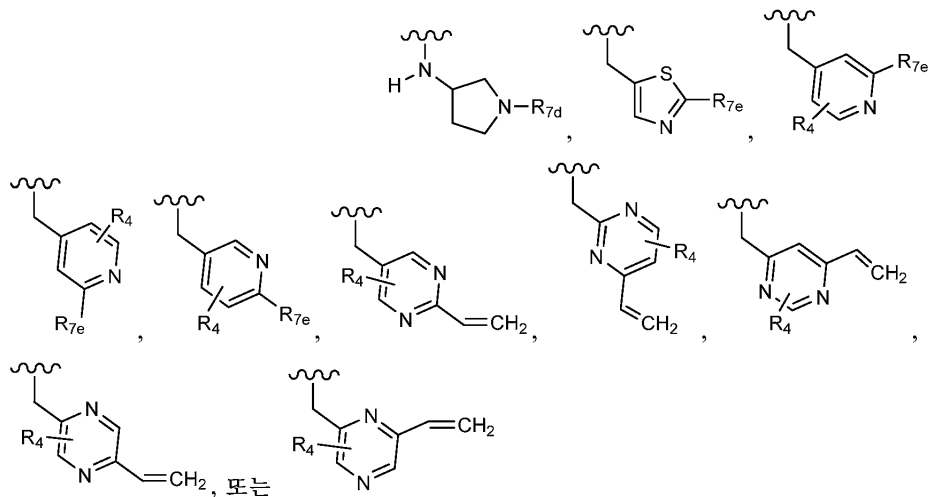
[0123] 한 실시양태는 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



[0124]

이고; R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{5b} , R_{7b} , R_{7c} , 및 R_{7d} 는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_{1a} 는 H, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b}\text{OH}$, $-\text{CR}_{8a}\text{R}_{8b}\text{CR}_{8c}\text{R}_{8d}\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$, 또는 $-\text{C}(\text{O})(\text{메틸 피페라지닐})$ 이고; R_{1b} 는 H이고; R_{2a} 는 H, F, 또는 Cl이고; R_{2b} 는 H, F, 또는 Cl이고; R_3 은 H, F, 또는 Cl이고; R_{6c} 는 H이고; R_{7b} 는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 이고; R_{7c} 는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CHCH}_3$ 이고; R_{7d} 는 $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CR}_{13}$ 이고; R_{13} 은 $-\text{CH}_3$ 또는 시클로프로필인 화합물이 실시양태에 포함된다.

[0125] 한 실시양태는 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는

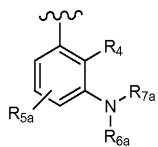


[0126]

이고; R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R₄, R_{7d}, 및 R_{7e}는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_{1a}는 H, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -C(O)NR_{10a}R_{10b}, 또는 -C(O)(메틸 피페라지닐)이고; R_{1b}는 H이고; R_{2a}는 H이고; R₃은 H, F, 또는 Cl이고; R₄는 H 또는 -CH₃이고; R_{7d}는 -CN, -C(O)CH=CH₂, 또는 -C(O)C≡CH이고; R_{7e}는 -CH=CH₂ 또는 -C≡CCH₃인 화합물이 실시양태에 포함된다.

[0127]

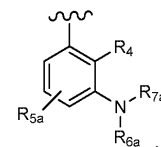
한 실시양태는 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



이고; R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R₄, R_{5a}, R_{6a}, 및 R_{7a}는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_{1a}는 H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHCH(CH₃)₂, -C(O)NH₂, 또는 -C(O)N(CH₃)₂이고; R_{2a}는 H이고; R_{2b}는 H이고; R_{5a}는 H, F, -OCH₃, 또는 -OCF₃이고; R_{6a}는 H 또는 -CH₃이고; R_{7a}는 -C(O)CH=CH₂, -C(O)CH=CHCH₃, 또는 -S(O)₂CH=CH₂인 화합물이 실시양태에 포함된다.

[0128]

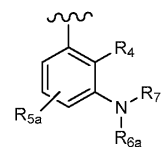
한 실시양태는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



이고; R_{1a}, R_{2a}, R₃, R₄, R_{5a}, R_{6a}, 및 R_{7a}는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_{1a}는 -CN, -C(CH₃)₂OH, 또는 -CH(OH)CH₂OH이고; R_{2a}는 H이고; R₄는 H 또는 -CH₃이고; R_{5a}는 H이고; R_{6a}는 H 또는 -CH₃이고; R_{7a}는 -C(O)CH=CH₂, -C(O)CH=CHCH₃, 또는 -S(O)₂CH=CH₂인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

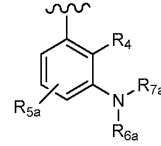
[0129]

한 실시양태는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



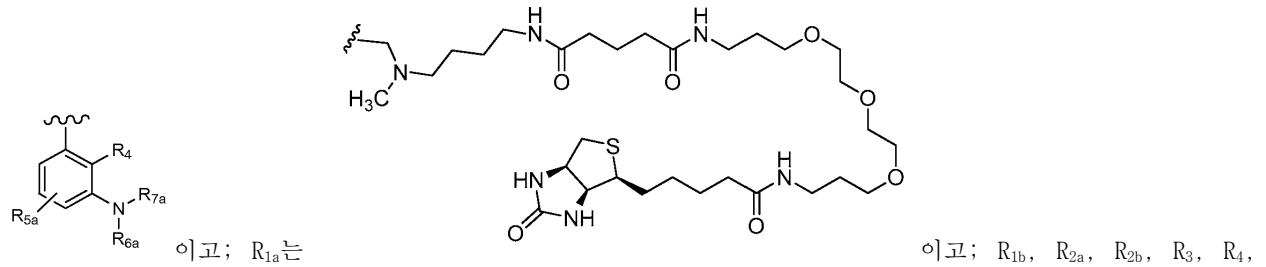
이고; R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R₄, R_{5a}, R_{6a}, 및 R_{7a}는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_{1a}는 H, -CF₃, -CH₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -C(O)NH₂, 또는 -C(O)N(CH₃)₂이고; R_{2a}는 H이고; R_{2b}는 H이고; R₃은 H, F, 또는 Cl이고; R_{5a}는 F, -OCH₃, 또는 -OCF₃이고; R_{6a}는 H 또는 -CH₃이고; R_{7a}는 -C(O)CH=CH₂ 또는 -S(O)₂CH=CH₂인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0130]

한 실시양태는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는 이고; R_{1a}는 H, -CN, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, 또는 -NHR₉이고; R_{2a}는 H이고; R₃은 H, F, 또는 Cl이고; R₄는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이고; R_{5a}는 H, F, Cl, 또는 -OCH₃이고; R_{6a}는 H, -CH₃, 또는 시클로프로필이고; R_{7a}는 -C(O)CH=CH₂ 또는 -S(O)₂CH=CH₂이고; R_{8a}는 H 또는 -CH₃이고; R_{8b}는 H 또는 -CH₃이고; R₉는 C₂₋₃ 알킬이다.

[0131]

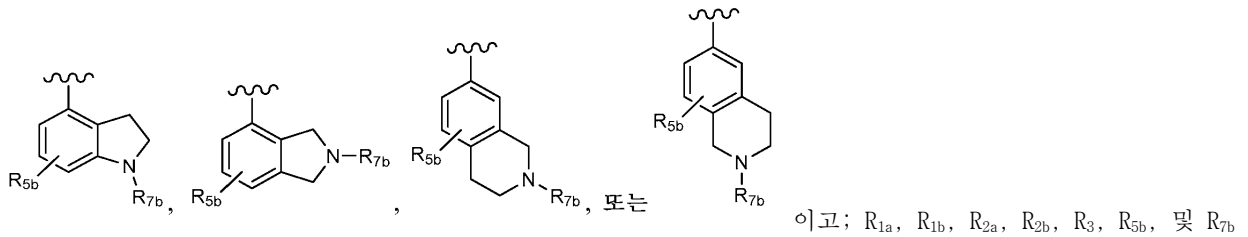
한 실시양태는 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



R_{5a}, R_{6a}, 및 R_{7a}는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다.

[0132]

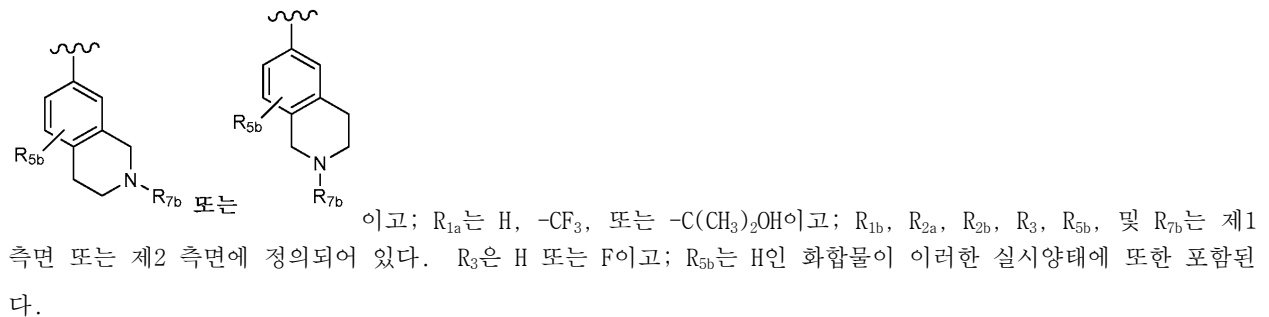
한 실시양태는 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_{1a}는 H, -CF₃, 또는 -C(CH₃)₂OH이고; R₃은 F이고; R_{5b}는 H인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0133]

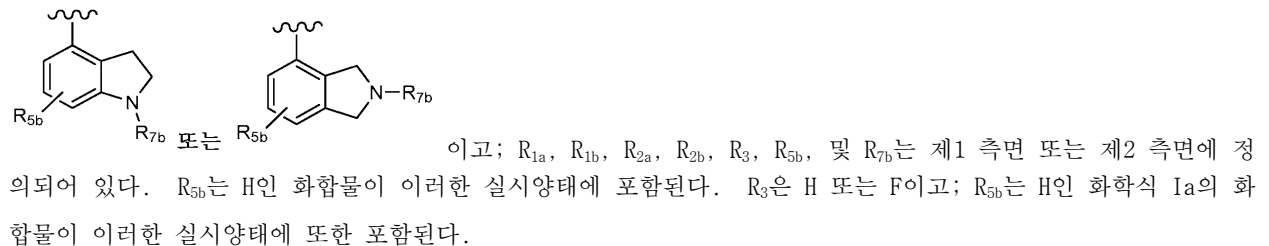
한 실시양태는 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



이고; R_{1a}는 H, -CF₃, 또는 -C(CH₃)₂OH이고; R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{5b}, 및 R_{7b}는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R₃은 H 또는 F이고; R_{5b}는 H인 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다.

[0134]

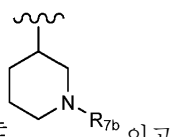
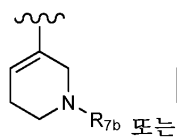
한 실시양태는 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



이고; R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{5b}, 및 R_{7b}는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_{5b}는 H인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R₃은 H 또는 F이고; R_{5b}는 H인 화학식 Ia의 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다.

[0135]

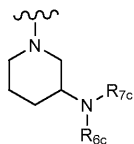
한 실시양태는 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



이고; R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , 및 R_{7b} 는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_3 은 H 또는 F인 화학식 Ia의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0136]

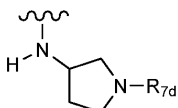
한 실시양태는 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



이고; R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{6c} , 및 R_{7c} 는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_{6c} 는 H이고; R_{7c} 는 $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)C\equiv CCH_3$, 또는 $-C(O)C\equiv C$ (시클로프로필)인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_3 은 F이고; R_{6c} 는 H이고; R_{7c} 는 $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)C\equiv CCH_3$, 또는 $-C(O)C\equiv C$ (시클로프로필)인 화학식 Ib의 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다.

[0137]

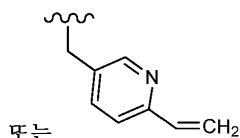
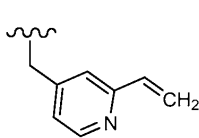
한 실시양태는 화학식 I, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



이고; R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , 및 R_{7d} 는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_{1a} 는 H 또는 $-CF_3$ 이고; R_{7d} 는 $-C(O)CH=CH_2$ 또는 $-C(O)C\equiv CH$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_{1a} 는 H 또는 $-CF_3$ 이고; R_{1b} 는 H이고; R_{2a} 는 H이고; R_{2b} 는 H이고; R_{7d} 는 $-C(O)CH=CH_2$ 또는 $-C(O)C\equiv CH$ 인 화학식 Ib의 화합물이 이러한 실시양태에 또한 포함된다.

[0138]

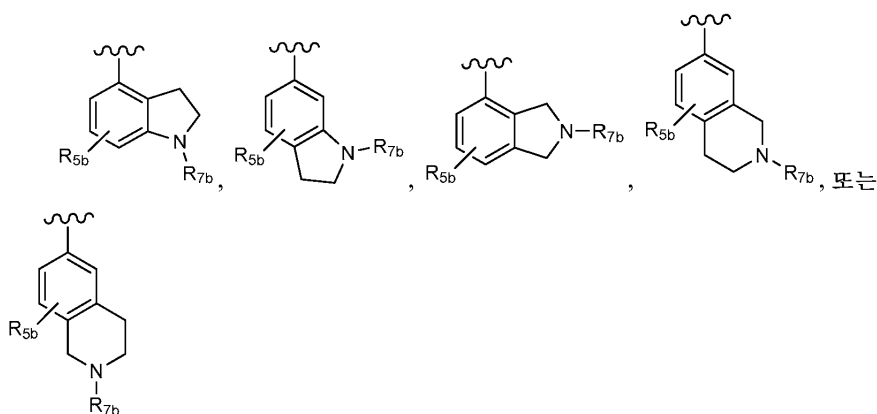
한 실시양태는 화학식 I, 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



이고; R_{1a} , R_{2a} , 및 R_3 은 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_{1a} 는 H 및 R_{2a} 는 H인 화합물이 또한 포함된다.

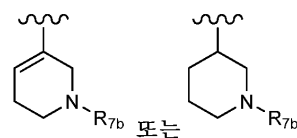
[0139]

한 실시양태는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



[0140]

이고; R_{1a} 는 H, $-CN$, $-CF_3$, $-CR_{8a}R_{8b}OH$, 또는 $-NHR_9$ 이고; R_{2a} 는 H이고; R_3 은 H, F, 또는 Cl이고; R_{5b} 는 H, F, Cl, 또는 $-OCH_3$ 이고; R_{7b} 는 $-C(O)CH=CH_2$ 이고; R_{8a} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고; R_{8b} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고; R_9 는 C_{2-3} 알킬이다.

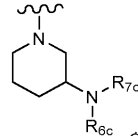


[0141]

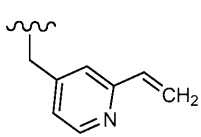
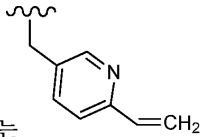
한 실시양태는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는

H, -CN, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, 또는 -NHR₉이고; R_{2a}는 H이고; R₃은 H, F, 또는 Cl이고; R_{7b}는 -C(O)CH=CH₂이고; R_{8a}는 H 또는 -CH₃이고; R_{8b}는 H 또는 -CH₃이고; R₉는 C₂₋₃ 알킬이다.

[0142]

한 실시양태는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는  이고; R_{1a}는 H, -CN, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, 또는 -NHR₉이고; R_{2a}는 H이고; R₃은 H, F, 또는 Cl이고; R_{6c}는 H, -CH₃, 또는 시클로프로필이고; R_{7c}는 -C(O)CH=CH₂ 또는 -C(O)C≡CR₁₂이고; R_{8a}는 H 또는 -CH₃이고; R_{8b}는 H 또는 -CH₃이고; R₉는 C₂₋₃ 알킬이고; R₁₂는 H, C₁₋₄ 알킬, 또는 시클로프로필이다.

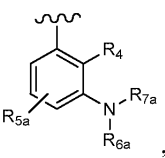
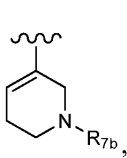
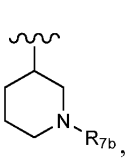
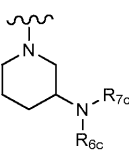
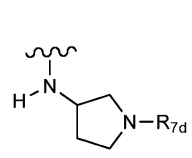
[0143]

한 실시양태는 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는  또는  이고; R_{1a}는 H, -CN, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, 또는 -NHR₉이고; R_{2a}는 H이고; R₃은 H, F, 또는 Cl이고; R_{8a}는 H 또는 -CH₃이고; R_{8b}는 H 또는 -CH₃이고; R₉는 C₂₋₃ 알킬이다.

[0144]

한 실시양태는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는

[0145]

, , , , 또는  이고;

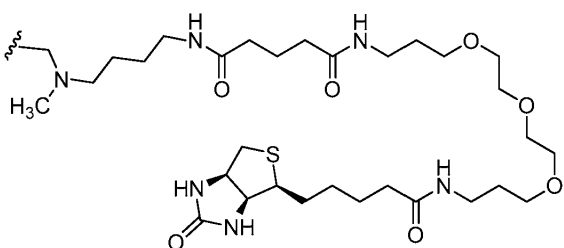
[0146]

R_{1a}는

[0147]

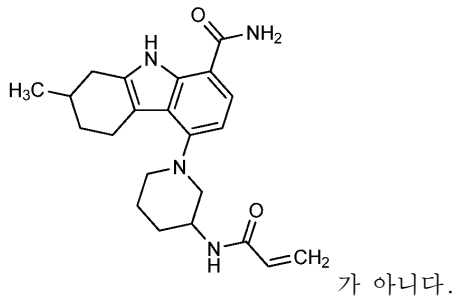
(i) H, -CH₃, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, 또는 -C(O)NR_{10a}R_{10b}이거나;

[0148]

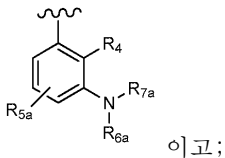
(ii)  이고;

[0149]

R_{1b}는 H이고; R_{2a}는 H 또는 F이며, 단 R_{1a}가 H 이외의 것인 경우에, R_{2a}는 H이고; R_{2b}는 H 또는 F이며, 단 R_{2a} 및 R_{2b}는 동일하고; R₃은 H, F, 또는 Cl이고; R₄는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이고; R_{5a}는 H, F, Cl, 또는 -OCH₃이고; R_{5b}는 H, F, Cl, 또는 -OCH₃이고; R_{6a}는 H, -CH₃, 또는 시클로프로필이고; R_{6c}는 H, -CH₃, 또는 시클로프로필이고; R_{7a}는 -C(O)CH=CH₂ 또는 -S(O)₂CH=CH₂이고; R_{7c}는 -C(O)CH=CH₂ 또는 -C(O)C≡CR₁₂이고; R_{7d}는 -C(O)CH=CH₂ 또는 -C(O)C≡CR₁₃이고; R_{8a}는 H 또는 -CH₃이고; R_{8b}는 H 또는 -CH₃이고; R_{10a} 및 R_{10b}는 각각 -CH₃이고; R₁₂는 H, C₁₋₄ 알킬, 또는 시클로프로필이고; R₁₃은 H, C₁₋₄ 알킬 또는 시클로프로필이며; 단 화학식 Ib의 화합물은



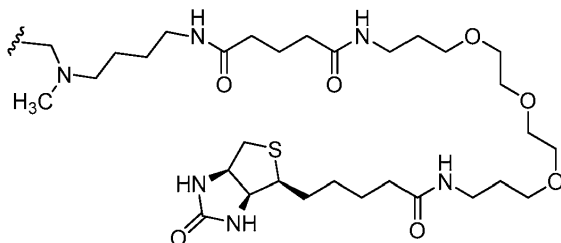
[0150] 한 실시양태는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는



[0151]

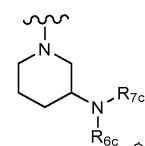
[0152] R_{1a}는

[0153] (i) H, -CH₃, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, 또는 -C(O)NR_{10a}R_{10b}이거나;

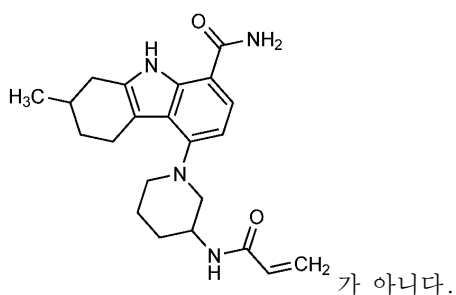


[0154] (ii) 이고;

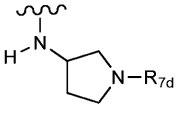
[0155] R_{1b}는 H이고; R_{2a}는 H 또는 F이며, 단 R_{1a}가 H 이외의 것인 경우에, R_{2a}는 H이고; R_{2b}는 H 또는 F이며, 단 R_{2a} 및 R_{2b}는 동일하고; R₃은 H, F, 또는 Cl이고; R₄는 H, -CH₃, F, 또는 Cl이고; R_{5a}는 H, F, Cl, 또는 -OCH₃이고; R_{6a}는 H, -CH₃, 또는 시클로프로필이고; R_{7a}는 -C(O)CH=CH₂ 또는 -S(O)₂CH=CH₂이고; R_{8a}는 H 또는 -CH₃이고; R_{8b}는 H 또는 -CH₃이고; R_{10a} 및 R_{10b}는 각각 -CH₃이다.



[0156] 한 실시양태는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는 이고; R_{1a}는 H, -CH₃, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, 또는 -C(O)NR_{10a}R_{10b}이고; R_{1b}는 H이고; R_{2a}는 H 또는 F이며, 단 R_{1a}가 H 이외의 것인 경우에, R_{2a}는 H이고; R_{2b}는 H 또는 F이며, 단 R_{2a} 및 R_{2b}는 동일하고; R₃은 H, F, 또는 Cl이고; R_{6c}는 H, -CH₃ 또는 시클로프로필이고; R_{7c}는 -C(O)CH=CH₂ 또는 -C(O)C≡CR₁₂이고; R_{8a}는 H 또는 -CH₃이고; R_{8b}는 H 또는 -CH₃이고; R_{10a} 및 R_{10b}는 -CH₃이고; R₁₂는 H, C₁₋₄ 알킬, 또는 시클로프로필이며; 단 화학식 Ib의 화합물은

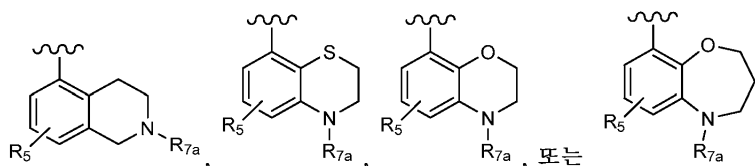


[0157]

한 실시양태는 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 Q는 이고; R_{1a}는 H, -CH₃, -CF₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, 또는 -C(O)NR_{10a}R_{10b}이고; R_{1b}는 H이고; R_{2a}는 H 또는 F이며, 단 R_{1a}가 H 이외의 것인 경우에, R_{2a}는 H이고; R_{2b}는 H 또는 F이며, 단 R_{2a} 및 R_{2b}는 동일하고; R₃은 H, F, 또는 Cl이고; R_{7d}는 -C(O)CH=CH₂ 또는 -C(O)C≡CR₁₃이고; R_{8a}는 H 또는 -CH₃이고; R_{8b}는 H 또는 -CH₃이고; R_{10a} 및 R_{10b}는 각각 -CH₃이고; R₁₃은 H, C₁₋₄ 알킬, 또는 시클로프로필이다.

[0158]

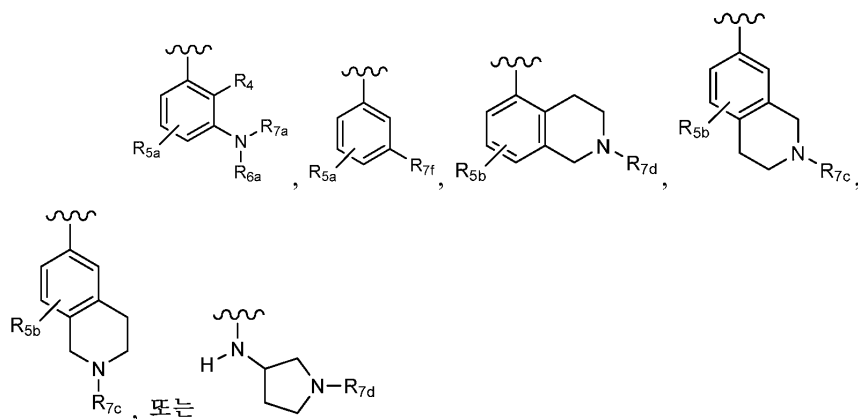
한 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 포함하며, 여기서 Q는



이고; R₃은 H이고; R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₅ 및 R_{7a}는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다.

[0159]

한 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R₃은 H이고; R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₄, R_{5a}, R_{5b}, R_{6a}, R_{7a}, R_{7c}, R_{7d}, R_{7f}, 및 Q는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. Q는



[0160]

인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0161]

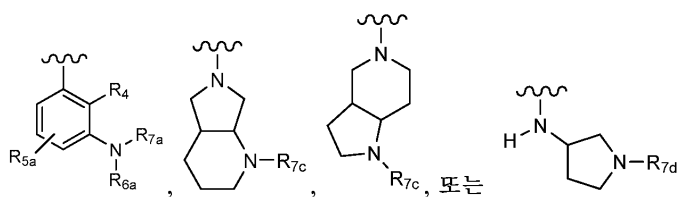
한 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R₃은 F 또는 Cl이고; R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, 및 Q는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다.

[0162]

한 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R₃은 F이고; R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, 및 Q는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_{1a}는 H, -CF₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, 또는 -C(O)N(CH₃)₂인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0163]

한 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R₃은 Cl이고; R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₄, R_{5a}, R_{6a}, R_{7a}, R_{7c}, R_{7d}, 및 Q는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. Q는



인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0164]

회전장애이성질체는 회전 장벽이 개별 회전 이성질체의 단리를 가능하게 하기에 충분히 높은 단일 결합 축에 대한 장애 회전으로부터 생성된 입체이성질체이다. (LaPlante et al., J. Med. Chem., 54:7005 (2011)). R₃은

수소 이외의 것이고, Q는 수소 이외의 R₄를 갖는 치환된 페닐, 치환된 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일, 치환된 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-8-일, 2,3,4,5-테트라히드로[b][1,4]옥사제핀-9-일, 또는 치환된 이소인돌린-4-일인 화학식 I의 화합물은, 트리시클릭 테트라히드로카르바졸/카르바졸과 기 Q 사이의 결합에서 입체생성 축을 갖는다. 이러한 결합에 의해 연결된 고리 상의 치환의 비-대칭 성질로 인해, 및 입체 장애에 의해 초래된 이러한 결합에 대한 제한된 회전으로 인해, 화학식 I의 이러한 화합물은 회전 이성질체를 형성할 수 있다. 회전 에너지 장벽이 충분히 높은 경우에, 이러한 결합에 대한 장애 회전은 상이한 화합물로서 분리된 회전장애이성질체의 단리를 가능하게 하기에 충분한 느린 속도로 일어난다. 따라서, 화학식 I의 이들 화합물은 2종의 회전 이성질체를 형성할 수 있으며, 이는 특정 상황, 예컨대 키랄 고정상 상의 크로마토그래피 하에 개별 회전장애이성질체로 분리될 수 있다. 화학식 I의 이러한 화합물은 2종의 회전장애이성질체의 혼합물로서, 또는 단일 회전장애이성질체로서 제공될 수 있다. 화학식 I의 이러한 화합물은 주위 및 생리학적 온도에서 용액 중에서 분리가능하고 안정한 것으로 밝혀졌다. 회전장애이성질체의 절대적 공간 배위는 단결정 X선 결정학에 의해 결정될 수 있다. 화학식 I의 이들 화합물은 개별 회전장애이성질체로서, 또는 임의의 비율의 화학식 I의 2종의 회전장애이성질체를 포함하는 혼합물로서 제공될 수 있다.

[0165] 한 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 단지 1종의 회전장애이성질체가 제공되거나, 또는 여기서 더 소량의 다른 회전장애이성질체와 혼합된 단지 1종의 회전장애이성질체가 제공된다. 절대 배위가 할당되지 않은 경우에, 제공된 회전장애이성질체는 특정한 조건 하에 키랄 고정상 상의 크로마토그래피 동안 다른 회전장애이성질체에 비해 용리 순서에 의해 정의될 수 있다.

[0166] 한 실시양태에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 상기 화합물은 하기이다: (RS)-5-(3-아크릴아미도페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (1); (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(2-메틸-3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (2); 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-2,2-디메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (3); 4-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (4); (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(비닐술폰아미도) 페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (5); (RS)-4-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-3-클로로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (6); 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-2-(히드록시메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (7); (RS)-5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-6-클로로-2-(히드록시메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드, 부분입체이성질체의 혼합물 (8); 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복사미드, 부분입체이성질체의 혼합물 (9); (RS)-5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (10); (RS)-(E)-4-(3-(부트-2-엔아미도)-2-메틸페닐)-3-클로로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (11); 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (12); (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(2-메틸-3-(비닐술폰아미도) 페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (13); (RS)-5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복사미드 (14); 4-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-7-시아노-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (15); (RS)-4-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-7-(1,2-디히드록시에틸)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (16); 4-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-7-(이소프로필아미노)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (17); (RS)-5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-N²,N²-디메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복사미드 (18); (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(2-메틸-3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (19); (RS)-2-(히드록시메틸)-5-(2-메틸-3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (20); (RS)-N²,N²-디메틸-5-(2-메틸-3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복사미드 (21); (2R)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(2-메틸-3-(N-메틸비닐술폰아미도) 페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드, 부분입체이성질체의 혼합물 (22); (2R)-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(2-메틸-3-(N-메틸비닐술폰아미도) 페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드, 부분입체이성질체의 혼합물 (23); (2R)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드, 단일 거울상이성질체 (24); (2R)-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드, 단일 거울상이성질체 (25); (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (26); 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(2-메틸-3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (27); 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (28);

(RS)-3-플루오로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(2-메틸-3-(비닐술폰아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (29); (RS)-3-플루오로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(2-메틸-3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (30); 3-플루오로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (31); 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(2-메틸-3-(비닐술폰아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (32); 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(3-(비닐술폰아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (33); 3-플루오로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(3-(비닐술폰아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (34); (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (35); (R)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (36); 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (37); 3-플루오로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (38); (R)-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (39); (S)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (40); (R)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (41); (RS)-5-(2-플루오로-3-(N-메틸아크릴아미도)페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (42); (R)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (43); (2R)-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(2-메틸-3-(비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 부분입체이성질체의 혼합물 (44); (RS)-5-(2-플루오로-3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (45); (RS)-5-(2-클로로-3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (46); (2R)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(2-메틸-3-(비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 부분입체이성질체의 혼합물 (47); 5-(3-(비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (48); 5-(2-메틸-3-(비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (49); (RS)-5-(3-아크릴아미도-4-메톡시페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (50); (RS)-5-(3-아크릴아미도-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (51); (RS)-5-(3-아크릴아미도-4-플루오로페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (52); (RS)-5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (53); (RS)-5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (54); 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-6-클로로-2-(히드록시메틸)-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 단일 라세미 부분입체이성질체 (55 및 56); 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-6-클로로- N^2, N^2 -디메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복스아미드, 단일 라세미 부분입체이성질체 (57 및 58); 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 단일 라세미 부분입체이성질체 (59 및 60); 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 단일 라세미 부분입체이성질체 (61 및 62); (S)-5-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (63); (E)-4-(3-(부트-2-엔아미도)-2-메틸페닐)-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (64); 5-(((S)-1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 부분입체이성질체의 혼합물 (65); (S)-5-(3-아크릴아미도피페리딘-1-일)-3,3,6-트리플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (66); (S)-4-(3-아크릴아미도피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (69); 5-(((S)-1-프로피올로일피롤리딘-3-일)아미노)-2-(RS)-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 부분입체이성질체의 혼합물 (72); (S)-5-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3,3,6-트리플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (73); (S)-3-플루오로-4-(3-(N-메틸부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (74); (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (75); (S)-4-(3-(3-시클로프로필프로피올아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (76); 5-(((S)-1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드, 단일 부분입체이성질체 (77 및 78); 3-플루오로-4-((6-비닐피리딘-3-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (87); (RS)-4-(2-아크릴로일이소인돌린-4-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (89); 4-(2-아크릴로일-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카

르복스아미드 (90); 4-(2-아크틸로일-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (91); 4-(1-아크틸로일인돌린-4-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (92); 4-(1-아크틸로일인돌린-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (95); 4-(1-아크틸로일-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (96); (RS)-4-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (97); 4-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드, 단일 거울상이성질체 (98 및 99); 3-플루오로-4-((2-비닐피리딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (100); 4-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (112); 4-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (113 및 114); 시스-4-(1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (115); 시스-4-(1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (116 및 117); (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (118); 시스-4-(1-아크틸로일옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (119); 시스-4-(1-아크틸로일옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (120 및 121); 3-플루오로-4-((2-비닐피리미딘-5-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (122); 시스-4-(1-아크틸로일헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (123); 시스-4-(1-아크틸로일헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (124 및 125); 4-(1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (126); 4-((4aS,7aS)-1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 및 4-((4aR,7aR)-1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (127 및 128); 3-플루오로-4-((2-(프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (129); 5-((S)-3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (130, 131, 및 132); 4-(2-아크틸로일이소인돌린-5-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (133); 4-(1-아크틸로일-2,5-디히드로-1H-피롤-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (134); 5-(1-아크틸로일피롤리딘-3-일)-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (135); (R)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (136); 4-(1-(부트-2-이노일)헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (137); 4-(1-아크틸로일-1,4,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (138); 4-(7-(부트-2-이노일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (139); 4-(7-아크틸로일-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (140); 4-(1-아크틸로일옥타히드로-5H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (141); 4-(1-(부트-2-이노일)옥타히드로-5H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (142); 4-(6-아크틸로일-3,6-디아자비시클로[3.2.0]헵탄-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (143); 4-(6-(부트-2-이노일)-3,6-디아자비시클로[3.2.0]헵탄-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (144); 4-(7-아크틸로일옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (145); 4-(1-아크틸로일옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (146); 4-(1-(부트-2-이노일)인돌린-4-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (147); 4-(2-(부트-2-이노일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (148); 4-(2-(부트-2-이노일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (149); 4-(2-(부트-2-이노일)이소인돌린-4-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (150); 4-(1-(부트-2-이노일)인돌린-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (151); 3-플루오로-4-((6-비닐피라진-2-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (152); 3-클로로-4-((6-비닐피라진-2-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (153); 4-((6-에티닐피리딘-3-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (154); 3-클로로-4-((6-비닐피리딘-3-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (155); 4-((2-에티닐피리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (156); 3-플루오로-4-((2-비닐티아졸-5-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (157); 3-플루오로-4-((6-(프로프-1-인-1-일)피리딘-3-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (158); 3-플루오로-4-((5-비닐피라진-2-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (159); 4-(1-아크틸로일-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (160); 4-(1-아크틸로일피페리딘-3-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (161 및 162); (S)-4-(3-아크틸아미도피페리딘-1-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (163); (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (164); (R)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (165); (S)-4-(3-(3-시클로프로필프로피올아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-

7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (166); (S)-4-(3-시아나미도피페리딘-1-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (167); 4-(2-아크틸로일이소인돌린-4-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (168); 4-(1-아크틸로일인돌린-4-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (169); 4-(1-아크틸로일인돌린-6-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (170); 4-(1-아크틸로일-1-아자스피로[4.4]노난-7-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (171); (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-7-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (172); (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-N7,N7-디메틸-9H-카르바졸-1,7-디카르복사미드 (173); 3-플루오로-N7,N7-디메틸-4-(2-비닐피리딘-4-일)-9H-카르바졸-1,7-디카르복사미드 (174); (S)-4-((1-시아노피롤리딘-3-일)아미노)-3-플루오로-N7,N7-디메틸-9H-카르바졸-1,7-디카르복사미드 (175); (S)-4-((1-시아노피롤리딘-3-일)아미노)-3-플루오로-7-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (176); 4-(2-아크틸로일-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-7-(모르폴린-4-카르보닐)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (177); 4-(2-(부트-2-이노일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-7-(모르폴린-4-카르보닐)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (178); 4-(2-시아노-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-7-(모르폴린-4-카르보닐)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (179); 4-(1-아크틸로일인돌린-6-일)-3-플루오로-7-(2-히드록시에틸)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (180); 4-(1-시아노인돌린-6-일)-3-플루오로-7-(2-히드록시에틸)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (181); 4-(1-아크틸로일옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-6-클로로-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (182); 4-(1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-6-클로로-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (183); 5-(1-아크틸로일-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (184); (R)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-((6-비닐피리딘-3-일)메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (185); 5-(2-아크틸로일-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (186 및 187); 6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-((6-(프로프-1-인-1-일)피리딘-3-일)메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (188); 3-플루오로-4-(2-비닐피리딘-4-일)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (189); 4-(7-(부트-2-이노일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (190); 4-(1-아크틸로일-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (191); 4-(1-(부트-2-이노일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (192); 3-플루오로-4-(5-(N-메틸아크틸아미도)피리딘-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (193); 4-((1S,4S)-2-아크틸로일-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (194); 3-플루오로-4-((2-메틸-6-비닐피리딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (195); 3-플루오로-4-((2-메틸-6-비닐피리미딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (196); 3-플루오로-4-((4-메틸-6-비닐피리미딘-2-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (197); 3-플루오로-4-((3-플루오로-2-비닐피리딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (198); 4-(3-(1-아크틸로일피롤리딘-2-일)페닐)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (199); 4-(3-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-2-일)페닐)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (200); (E)-3-플루오로-4-(3-(3-모르폴리노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (201); (E)-3-플루오로-4-(3-(3-옥소-3-(피롤리딘-1-일)프로프-1-엔-1-일)페닐)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (202); 또는 5-(2-아크틸로일-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (203 및 204).

[0167] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 실시양태의 각각의 개별 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하도록 의도되는 것으로 또한 이해된다.

[0168] 정의

[0169] 본 발명의 특색 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽으면 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 보다 용이하게 이해될 수 있다. 명확성 이유를 위해, 별개의 실시양태의 문맥에 상기 및 하기에 기재된 본 발명의 특정 특색은 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 반대로, 간결성 이유를 위해, 단일 실시양태의 문맥에 기재된 본 발명의 다양한 특색은 또한 조합되어 그의 하위-조합을 형성할 수 있다. 본원에서 예시적이거나 바람직한 것으로서 확인되는 실시양태는 예시이며 제한하도록 의도된 것은 아니다.

- [0170] 본원에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수에 대한 언급은 또한 복수형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수형은 하나 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.
- [0171] 본원에 사용된 어구 "화합물"은 적어도 1종의 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 2종 이상의 화합물을 포함한다.
- [0172] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 헤테로원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.
- [0173] 본원에 제시된 정의는 본원에 참조로 포함되는 임의의 특허, 특허 출원 및/또는 특허 출원 공개에 제시된 정의보다 우선한다.
- [0174] 본 발명을 기재하는데 사용된 다양한 용어의 정의가 하기에 열거되어 있다. 이들 정의는 이들이 본 명세서 전반에 걸쳐 (이들이 특정 사례에서 달리 제한되지 않는 한) 개별적으로 또는 더 큰 군의 일부로서 사용되는 바와 같은 용어에 적용된다.
- [0175] 본 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.
- [0176] 관련 기술분야에 사용되는 규정에 따라, 는 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하기 위해 본원의 구조 화학식에 사용된다.
- [0177] 본원에 사용된 용어 "알킬"은, 예를 들어 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 분지쇄 및 직쇄 둘 다의 포화 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 i-프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), n-헥실, 2-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-메틸펜틸, 및 4-메틸펜틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우에, 아래첨자는 특정한 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C₁₋₄ 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 나타낸다.
- [0178] 용어 "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 둘 다의 포화 알킬 기를 포함한다. 예를 들어, "히드록시알킬"은 -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, 및 C₁₋₄ 히드록시알킬을 포함한다.
- [0179] 어구 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.
- [0180] 화학식 I의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 동결건조는 화학식 I의 화합물을 무정형 고체로서 제공하기 위해 사용될 수 있다.
- [0181] 화학식 I의 특정 화합물은 유리 형태로 (이온화 없이) 존재할 수 있거나 또는 염을 형성할 수 있으며, 이는 또한 본 발명의 범위 내이다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 유리 형태 및 그의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산을 사용하여 형성된 산성 염을 나타낸다. 제약상 허용되는 (즉, 비-독성 생리학상 허용되는) 염, 예컨대 예를 들어 음이온이 염의 독성 또는 생물학적 활성에 유의하게 기여하지 않는 것인 염이 바람직하다. 그러나, 다른 염이, 예를 들어 제조 동안 사용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에서 유용할 수 있으며, 따라서 본 발명의 범위 내에서 고려된다. 화학식 I의 화합물의 염은, 예를 들어 매질 예컨대 염을 침전시키는 것들 또는 수성 매질 중에서 화학식 I의 화합물을 등량 등의 양의 산과 반응시키고, 이어서 동결건조시킴으로써 형성될 수 있다.
- [0182] 예시적인 산 부가염은 아세테이트 (예컨대 아세트산 또는 트리할로아세트산, 예를 들어 트리플루오로아세트산을 사용하여 형성된 것들), 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포레이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포레이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드 (염산을 사용하여 형성됨), 히드로브로마이드 (브로민화수소를 사용하여 형성됨), 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트 (말레산을 사용하여 형성됨), 메탄술포네이트 (메탄술포산을 사용하여 형

성됨), 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 펙티네이트, 퍼슬페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술포이트 (예컨대 황산을 사용하여 형성된 것들), 술포네이트 (예컨대 본원에 언급된 것들), 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트 예컨대 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함한다.

[0183] 화학식 I의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범주 내인 것으로 추가로 이해되어야 한다. 용어 "용매화물"은 화학식 I의 화합물과, 유기이든지 무기이든지 간에 1개 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 포함되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 이소프로판올레이트, 아세토니트릴 용매화물 및 에틸 아세테이트 용매화물을 포함한다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0184] 다양한 형태의 전구약물은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 하기 기재되어 있다:

[0185] a) Wermuth, C.G. et al., The Practice of Medicinal Chemistry, Chapter 31, Academic Press (1996);

[0186] b) Bundgaard, H. ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985);

[0187] c) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krogsgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991); 및

[0188] d) Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley-VCH (2003).

[0189] 추가로, 화학식 I의 화합물을, 그의 제조에 후속적으로, 단리 및 정제하여 중량 기준으로 99% 이상의 양의 ("실질적으로 순수한") 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물을 수득하고, 이어서 이를 본원에 기재된 바와 같이 사용 또는 제제화한다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 I의 화합물은 또한 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다.

[0190] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내도록 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 구현하도록 의도된다.

[0191] "치료 유효량"은 Btk에 억제제로서 작용하기에 효과적이거나 또는 자가면역 및/또는 염증성 및/또는 증식성 질환 상태, 예컨대 다발성 경화증 및 류마티스 관절염을 치료 또는 예방하기에 효과적인, 단독으로의 본 발명의 화합물의 양 또는 청구된 화합물의 조합물의 양 또는 다른 활성 성분과 조합된 본 발명의 화합물의 양을 포함하도록 의도된다.

[0192] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환-상태의 치료를 포괄하며, (a) 포유동물에서, 특히 이러한 포유동물이 질환-상태에 대한 소인이 있지만 아직 그를 갖는 것으로 진단된 바 없는 경우에 질환-상태가 발생하는 것을 예방하는 것; (b) 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그의 발생을 정지시키는 것; 및/또는 (c) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.

[0193] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하도록 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 이들 원자를 포함한다. 일반적인 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 (D) 및 삼중수소 (T)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ¹³C 및 ¹⁴C를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 그렇지 않으면 사용되는 비-표지 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 메틸 (-CH₃)은 중수소화 메틸 기 예컨대 -CD₃을 또한 포함한다.

[0194] 화학식 IIa에 따른 화합물은 치료될 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있으며, 이는 부위-특이적 치료에 대한 필요 또는 전달되는 화학식 IIa의 화합물의 양에 따라 달라질 수 있다.

[0195] 화학식 IIa의 화합물 및 1종 이상의 비-독성 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 아주반트 (집합적으로 본원에서 "담체" 물질로 언급됨) 및 원하는 경우에 다른 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 클래스가 본 발명 내에 또한 포괄된다. 화학식 IIa의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물 형태 및 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및

조성물은, 예를 들어 경구로, 점막으로, 또는 비경구로 예컨대 혈관내로, 정맥내로, 복강내로, 피하로, 근육내로 및 흉골내로, 통상적인 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제약 담체는 만니톨 또는 락토스 및 미세결정질 셀룰로스의 혼합물을 함유할 수 있다. 혼합물은 추가의 성분 예컨대 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 및 붕해제 예컨대 크로스포비돈을 함유할 수 있다. 담체 혼합물은 젤라틴 캡슐 내로 충전되거나 또는 정제로서 압축될 수 있다. 제약 조성물은, 예를 들어 경구 투여 형태 또는 주입으로서 투여될 수 있다.

[0196] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 액체 캡슐, 현탁액 또는 액체 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위 형태로 제조된다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 250 mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 100 mg 범위 양의 활성 성분을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 제공될 수 있다. 인간 또는 다른 포유동물에 적합한 1일 용량은 환자의 상태 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있지만, 상용 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0197] 본원에서 고려되는 임의의 제약 조성물은, 예를 들어 임의의 허용되고 적합한 경구 제제를 통해 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 및 연질 캡슐, 액체 캡슐, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위한 제약 조성물은 경구 투여를 위한 제약 조성물의 제조에 대해 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약상 만족스러운 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 제약 조성물은 감미제, 향미제, 착색제, 완화제, 항산화제, 및 보존제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제를 함유할 수 있다.

[0198] 정제는, 예를 들어 화학식 IIa의 적어도 1종의 화합물을 정제의 제조에 적합한 적어도 1종의 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘, 및 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 소듐 크로스카르멜로스, 옥수수 전분, 및 알긴산; 결합제, 예컨대 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈, 및 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 및 활석을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가적으로, 정제는 또한 비코팅되거나, 또는 불쾌한 맛이 나는 약물의 나쁜 맛을 차폐하거나 또는 위장관에서의 활성 성분의 붕해 및 흡수를 지연시켜 활성 성분의 효과를 더 긴 기간 동안 지속시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예시적인 수용성 맛 차폐 물질은 히드록시프로필-메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-셀룰로스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시간 지연 물질은 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0199] 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 IIa의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 불활성 고체 희석제, 예컨대 예를 들어 탄산칼슘; 인산칼슘; 및 카올린과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0200] 연질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 IIa의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 수용성 담체, 예컨대 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜; 및 적어도 1종의 오일 매질, 예컨대 예를 들어 땅콩 오일, 액체 파라핀, 및 올리브 오일과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0201] 수성 현탁액은, 예를 들어 화학식 IIa의 적어도 1종의 화합물을 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 1종의 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액의 제조에 적합한 예시적인 부형제는, 예를 들어 현탁화제, 예컨대 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 겔, 및 아카시아 겔; 분산제 또는 습윤제, 예컨대 예를 들어 자연-발생 포스파티드, 예를 들어 레시틴; 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 헵타데카에틸렌-옥시세탄올; 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트; 및 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 수성 현탁액은 적어도 1종의 보존제, 예컨대 예를 들어 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 적어도 1종의 착색제; 적어도 1종의 향미제; 및/또는 예를 들어 수크로스, 사카린, 및 아스파르탐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 감미제를 또한 함유할 수 있다.

[0202] 유성 현탁액은, 예를 들어 식물성 오일, 예컨대 예를 들어 아라키스 오일; 올리브 오일; 참깨 오일; 및 코코넛 오일; 또는 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어 액체 파라핀 중에 화학식 IIa의 적어도 1종의 화합물을 현탁화시킴으로써 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 적어도 1종의 증점제, 예컨대 예를 들어 밀랍; 경질 파라핀; 및 세틸 알콜을 또한 함유할 수 있다. 만족스러운 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기에 이미 기재된 감미제 중 적어도 1

중 및/또는 적어도 1종의 향미제가 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은, 예를 들어, 향산화제, 예컨대 예를 들어 부틸화 히드록시아니솔, 및 알파-토코페롤을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0203] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 화학식 IIa의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 분산제 및/또는 습윤제; 적어도 1종의 현탁화제; 및/또는 적어도 1종의 보존제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적절한 분산제, 습윤제, 및 현탁화제는 상기에 이미 기재된 바와 같다. 예시적인 보존제는, 예를 들어 향산화제, 예를 들어 아스코르브산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가로, 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 감미제; 향미제; 및 착색제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 부형제를 또한 함유할 수 있다.

[0204] 그의 화학식 IIa의 적어도 1종의 화합물의 에멀전은, 예를 들어 수중유 에멀전으로서 제조될 수 있다. 화학식 IIa의 화합물을 포함하는 에멀전의 유성 상은 공지된 방식으로 공지된 성분으로부터 구성될 수 있다. 오일 상은, 예를 들어 식물성 오일, 예컨대 예를 들어 올리브 오일 및 아라키스 오일; 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어 액체 파라핀; 및 그의 혼합물에 의해 제공될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 상은 단지 유화제를 포함할 수 있지만, 이는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다와의 혼합물을 포함할 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연-발생 포스파티드, 예를 들어 대두 레시틴; 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트; 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 이는 또한 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 이와 함께, 안정화제(들) 포함 또는 불포함 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하며, 왁스는 오일 및 지방과 함께 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 에멀전은 감미제, 향미제, 보존제 및/또는 향산화제를 또한 함유할 수 있다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀전 안정화제는 트윈(Tween) 60, 스펠(Span) 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께 포함하거나, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질을 포함한다.

[0205] 화학식 IIa의 화합물은, 예를 들어 또한 임의의 제약상 허용되고 적합한 주사가능한 형태를 통해 정맥내로, 피하로 및/또는 근육내로 전달될 수 있다. 예시적인 주사가능한 형태는, 예를 들어 허용되는 비히클 및 용매, 예컨대 예를 들어 물, 링거액, 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하는 멸균 수용액; 멸균 수중유 마이크로에멀전; 및 수성 또는 유질 현탁액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0206] 비경구 투여를 위한 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 이들 용액 및 현탁액은 경구 투여를 위한 제제에 사용하는 것으로 언급된 담체 또는 희석제 중 1종 이상을 사용하거나, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용함으로써 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알콜, 염화나트륨, 트라가칸트 겔, 및/또는 다양한 완충제 중에서 용해될 수 있다. 다른 아주반트 및 투여 방식은 제약 기술분야에 널리 및 광범위하게 공지되어 있다. 활성 성분은 또한 염수, 텍스트로스 또는 물을 비롯한 적합한 담체, 또는 시클로텍스트린 (즉, 캅티솔(CAPTISOL)®), 공용매 가용화제 (즉, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화제 (즉, 트윈 80)를 함유하는 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0207] 또한 멸균 주사가능한 제제는, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액으로서, 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 추가로, 지방산 예컨대 올레산은 주사제의 제조에 사용된다.

[0208] 멸균 주사가능한 수중유 마이크로에멀전은, 예를 들어 1) 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 유성 상, 예컨대 예를 들어 대두 오일 및 레시틴의 혼합물 중에 용해시키고; 2) 화학식 I 함유 오일 상을 물 및 글리세롤 혼합물과 합하고; 3) 상기 조합물을 마이크로에멀전이 형성되도록 가공함으로써 제조될 수 있다.

[0209] 멸균 수성 또는 유질 현탁액은 관련 기술분야에 이미 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 멸균 수용액 또는 현탁액은 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 예를 들어 1,3-부탄 디올을 사용하여 제조될 수 있고; 멸균 유질 현탁액은 멸균 비-독성 허용되는 용매 또는 현탁 매질, 예컨대 예를 들어 멸균 고정 오일, 예를 들어 합성 모노- 또는 디글리세리드; 및 지방산, 예컨대 예를 들어 올레산을 사용하여 제조될 수 있다.

- [0210] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 및 비히클은 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS) 예컨대 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제 예컨대 트윈, 폴리에톡실화 피마자 오일 예컨대 크레모포르(CREMOPHOR)® 계면활성제 (바스프(BASF)), 또는 다른 유사한 중합 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기재 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 시클로텍스트린 예컨대 알파-, 베타-, 및 감마-시클로텍스트린, 또는 화학적으로 개질된 유도체 예컨대 2- 및 3-히드록시프로필-시클로텍스트린을 포함한 히드록시알킬시클로텍스트린, 또는 다른 용해된 유도체가 또한 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증진시키기 위해 유리하게 사용될 수 있다.
- [0211] 본 발명의 제약 활성 화합물은 인간 및 다른 포유동물을 포함한 환자에게 투여하기 위한 의약 작용제를 제조하기 위해 약학의 통상적인 제약 방법에 따라 가공될 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 작업 예컨대 멸균으로 처리될 수 있고/거나, 통상적인 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및 환제는 추가적으로 장용 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 아주반트, 예컨대 습윤제, 감미제, 향미제 및 퍼폼제를 또한 포함할 수 있다.
- [0212] 투여되는 화합물의 양 및 질환 상태를 본 발명의 화합물 및/또는 조성물로 치료하기 위한 투여 요법은 연령, 체중, 성별, 대상체의 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 특정한 화합물을 포함한 다양한 인자에 따라 달라진다. 따라서, 투여 요법은 광범위하게 달라질 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 상용적으로 결정될 수 있다. 약 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.0025 내지 약 50 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.005 내지 10 mg/kg 체중의 1일 용량이 적절할 수 있다. 1일 용량은 1일에 1 내지 4회 용량으로 투여될 수 있다. 다른 투여 스케줄은 1주에 1회 용량 및 2일에 1회 용량 사이클을 포함한다.
- [0213] 치료 목적을 위해, 본 발명의 활성 화합물은 지시된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트와 통상적으로 조합된다. 경구로 투여되는 경우에, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합된 다음, 편리한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액으로 제공될 수 있기 때문에 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.
- [0214] 본 발명의 제약 조성물은 화학식 IIa의 적어도 1종의 화합물 및 임의로 임의의 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 및 비히클로부터 선택된 추가의 작용제를 포함한다. 본 발명의 대안적 조성물은 본원에 기재된 화학식 IIa의 화합물 또는 그의 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함한다.
- [0215] 유용성
- [0216] 본 발명의 화합물은 Btk의 조정을 포함한 키나제 활성을 조정한다. 본 발명의 화합물에 의해 조정될 수 있는 키나제 활성의 다른 유형은 키나제의 Tec 패밀리, 예컨대 BMX, Btk, ITK, TXK 및 Tec 및 그의 돌연변이체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0217] 따라서, 화학식 IIa의 화합물은 키나제 활성의 조정, 및 특히 Btk 활성의 선택적 억제와 연관된 상태를 치료하기에 유용성을 갖는다. 이러한 상태는 시토카인 수준이 세포내 신호전달의 결과로서 조정되는 것인 B-세포 매개 질환을 포함한다.
- [0218] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 반응성 및 예방적 조치 중 어느 하나 또는 둘 다, 예를 들어 질환 또는 장애를 억제하거나 그의 발병을 지연시키고/거나, 증상 또는 질환 상태의 완전 또는 부분 감소를 달성하고/거나, 질환 또는 장애 및/또는 그의 증상을 완화, 호전, 경감 또는 치유하도록 설계된 조치를 포괄한다.
- [0219] Btk의 선택적 억제제로서의 그의 활성의 관점에서, 화학식 IIa의 화합물은 염증성 질환 예컨대 크론병 및 궤양성 결장염, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환; 자가면역 질환 예컨대 그레이브스병, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 건선; 파괴성 골 장애 예컨대 골 흡수 질환, 골관절염, 골다공증, 다발성 골수종-관련 골 장애; 증식성 장애 예컨대 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병; 혈관신생 장애 예컨대 고형 종양, 안

구 신생혈관화, 및 영아 혈관종을 포함한 혈관신생 장애; 감염성 질환 예컨대 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시겔라증; 신경변성 질환 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈 또는 외상성 손상에 의해 유발된 신경변성 질환, 종양성 및 바이러스성 질환 예컨대 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 및 HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS를 각각 포함하나, 이에 제한되지는 않는 시토카인-연관 상태를 치료하기에 유용하다.

[0220] 보다 특히, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 구체적 상태 또는 질환은 비제한적으로 췌장염 (급성 또는 만성), 천식, 알레르기, 성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 사구체신염, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 경피증, 쇼그렌 증후군, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 위염, 당뇨병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 췌양성 결장염, 크론병, 건선, 이식편 vs. 숙주 질환, 내독소에 의해 유도된 염증 반응, 결핵, 아테롬성동맥경화증, 근육 변성, 악액질, 건선성 관절염, 라이터 증후군, 통풍, 외상성 관절염, 풍진성 관절염, 급성 활막염, 췌장 β -세포 질환; 광범성 호중구 침윤을 특징으로 하는 질환; 류마티스 척추염, 통풍성 관절염 및 다른 관절염, 가와사키병, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증 (CIDP), 피부근염, 포도막염, 항-인자-VIII 질환, 강직성 척추염, 중증 근무력증, 굿패스처병, 항인지질 증후군, ANCA-연관 혈관염, 피부근염/다발근염, 뇌 말라리아, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 사르코이드증, 골 흡수 질환, 동종이식편 거부, 감염으로 인한 열 및 근육통, 감염에 대한 속발성 악액질, 골수 형성, 반흔 조직 형성, 췌양성 결장염, 발열, 인플루엔자, 골다공증, 골관절염, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시겔라증; 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈 또는 외상성 손상에 의해 유발된 신경변성 질환; 고형 종양, 안구 신생혈관화, 및 영아 혈관종을 포함한 혈관신생 장애; 급성 간염 감염 (A형 간염, B형 간염 및 C형 간염 포함), HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS, ARC 또는 악성종양, 및 포진을 포함한 바이러스성 질환; 줄종, 심근 허혈, 줄종 심장 발작에서의 허혈, 기관 저산소증, 혈관 증식증, 심장 및 신장 재관류 손상, 혈전증, 심장 비대, 트롬빈-유발 혈소판 응집, 내독소혈증 및/또는 독성 쇼크 증후군, 프로스타글란딘 엔도퍼옥시다제 신다제-2와 연관된 상태, 및 심상성 천포창을 포함한다.

[0221] 바람직한 치료 방법은 여기서 상태가 크론병 및 췌양성 결장염, 동종이식편 거부, 류마티스 관절염, 건선, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 심상성 천포창 및 다발성 경화증에서 선택된 것인 방법이다. 대안적으로 바람직한 치료 방법은 상태가 줄종으로부터 유발되는 뇌 허혈 재관류 손상 및 심근경색으로부터 유발되는 심장 허혈 재관류 손상을 포함한 허혈 재관류 손상으로부터 선택된 것인 방법이다. 또 다른 바람직한 치료 방법은 상태가 다발성 골수종인 방법이다.

[0222] 추가로, 본 발명의 Btk 억제제는 시클로옥시게나제-2 (COX-2)로도 지칭되는 유도성 염증유발 단백질 예컨대 프로스타글란딘 엔도퍼옥시다제 신다제-2 (PGHS-2)의 발현을 억제한다. 따라서, 추가의 Btk-연관 상태는 부종, 무통각, 열 및 통증, 예컨대 신경근육 통증, 두통, 암으로 인한 통증, 치통 및 관절염 통증을 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 수의학적 바이러스 감염, 예컨대 말 감염성 빈혈 바이러스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 렌티바이러스 감염; 또는 고양이 면역결핍 바이러스, 소 면역결핍 바이러스, 및 개 면역결핍 바이러스를 포함한 레트로 바이러스 감염을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0223] 용어 "Btk-연관 상태" 또는 "Btk-연관 질환 또는 장애"가 본원에 사용되는 경우에, 이들 각각은 상세하게 반복된 바와 같은 상기 확인된 모든 상태, 뿐만 아니라 Btk 키나제 활성화에 의해 영향을 받는 임의의 다른 상태를 포괄하도록 의도된다.

[0224] "치료 유효량"은 Btk를 억제하기 위해 단독으로 또는 조합되어 투여되는 경우에 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 포함하도록 의도된다.

[0225] 한 실시양태는 이러한 Btk 키나제-연관 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 화학식 IIa의 적어도 1종의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 상태를 치료하기 위한 치료 유효량이 투여될 수 있다. 본 발명의 실시양태의 방법은 Btk 키나제-연관 상태의 치료 예컨대 SLE, 류마티스 관절염, 다발성 혈관염, 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 중증 근무력증, 알레르기성 비염, 다발성 경화증 (MS), 이식 거부, 제I형 당뇨병, 막성 신염, 염증성 장 질환, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 갑상선염, 한랭 및 온난 응집소 질환, 에반스 증후군, 용혈성 요독성 증후군/혈전성 혈소판감소성 자반증 (HUS/TTP), 사르코이드증, 쇼그렌 증후군, 말초 신경병증 (예를 들어, 길랑-바레 증후군), 심상성 천포창, 및 천식을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0226] Btk 키나제-연관 상태를 치료하는 방법은 화학식 IIa의 적어도 1종의 화합물을 단독으로 투여하거나, 또는 서로 및/또는 이러한 상태를 치료하기에 유용한 다른 적합한 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함할 수 있다. 치

료 유효량의 화학식 IIa의 적어도 1종의 화합물 및 이러한 상태를 치료하기 위한 다른 적합한 치료제가 투여될 수 있다. 따라서, "치료 유효량"은 또한 Btk 키나제-연관 상태를 치료하기에 효과적인 청구된 화합물의 조합의 양을 포함하도록 의도된다. 화합물의 조합은 바람직하게는 상승작용적 조합이다. 예를 들어 문헌 [Chou et al., Adv. Enzyme Regul., 22:27-55 (1984)]에 의해 기재된 바와 같은 상승작용은 조합되어 투여 시의 화합물의 효과 (이러한 경우에, Btk의 억제)가 단일 작용제로서 단독으로 투여 시의 화합물의 상가적 효과보다 더 큰 경우에 발생한다. 일반적으로, 상승작용적 효과는 화합물의 준최적 농도에서 가장 명백하게 증명된다. 상승작용은 개별 성분과 비교된 조합의 더 낮은 세포독성, 증가된 항-Btk 효과, 또는 일부 다른 유익한 효과의 관점에서 존재할 수 있다.

[0227] 이러한 다른 치료제의 예시는, 코르티코스테로이드, 롤리프람, 칼포스틴, 시토키인-억제성 항염증 약물 (CSAID), 미국 특허 번호 4,200,750에 개시된 바와 같은 4-치환된 이미다조[1,2-a]퀴놀살린; 인터류킨-10, 글루코코르티코이드, 살리실레이트, 산화질소, 및 다른 면역억제제; 핵 전위 억제제, 예컨대 데옥시시페루알린 (DSG); 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID) 예컨대 이부프로펜, 셀레콕시브 및 로페콕시브; 스테로이드 예컨대 프레드니손 또는 텍사메타손; 항바이러스제 예컨대 아바카비르; 항증식제 예컨대 메토틱세이트, 레플루노미드, FK506 (타크롤리무스, 프로그라프(PROGRAF)®); 세포독성 약물 예컨대 아자티오프린 및 시클로포스파미드; TNF- α 억제제 예컨대 테니답, 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 및 라파마이신 (시롤리무스 또는 라파문(RAPAMUNE)®) 또는 그의 유도체를 포함한다.

[0228] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합되어 사용되는 경우에, 예를 들어 의사 처방 참고집 (PDR)에 제시된 이들 양으로 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 달리 결정된 바와 같이 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)은 본 발명의 화합물의 투여 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 투여될 수 있다. 본 발명은 또한 상기 기재된 바와 같은 IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ 및 TNF- α -매개 상태를 포함한 Btk 키나제-연관 상태를 치료할 수 있는 제약 조성물을 또한 제공한다.

[0229] 본 발명의 조성물은 상기 기재된 바와 같은 다른 치료제를 함유할 수 있으며, 예를 들어 기술 예컨대 제약 제제 기술분야에 널리 공지된 것들에 따라 통상적인 고체 또는 액체 비히클 또는 희석제, 뿐만 아니라 원하는 투여 방식에 적절한 유형의 제약 첨가제 (예를 들어, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 향미제 등)를 사용함으로써 제제화될 수 있다.

[0230] 또 다른 실시양태는 요법에 사용하기 위한 화학식 IIa의 화합물을 제공한다. 본 발명의 실시양태에서, 요법에서의 용도는 치료 유효량의 화학식 IIa의 화합물의 투여를 포함할 수 있다.

[0231] 본 발명은 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 화학식 IIa의 화합물의 용도를 또한 제공한다. 본 발명의 실시양태에서, 의약의 제조를 위한 용도는 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환의 예방의 치료를 위한 치료 유효량의 화학식 IIa의 화합물의 투여를 포함할 수 있다.

[0232] 본 발명은 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 IIa의 화합물의 용도를 또한 제공한다. 본 발명의 실시양태는 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환의 예방의 치료를 위한 치료 유효량의 화학식 IIa의 화합물의 투여를 포함하는, 의약의 제조를 위한 용도를 포함할 수 있다.

[0233] 본 발명은 화학식 IIa의 1종 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 추가로 포함한다.

[0234] "제약상 허용되는 담체"는 동물, 특히 포유동물에의 생물학적 활성제의 전달을 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해 범위 내에서 다수의 인자에 따라 제제화된다. 이들은 비제한적으로, 제제화되는 활성제의 유형 및 특성; 작용제-함유 조성물을 투여할 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및, 표적으로 하는 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제에 더하여 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있고, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유로, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함된다. 적합한 제약상 허용되는 담체, 및 그의 선택에 수반되는 인자에 대한 설명은 용이하게 이용가능한 다양한 출처 예컨대 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985)]에서 발견된다.

[0235] 화학식 IIa의 화합물은 부위-특이적 치료에 대한 필요 또는 전달되는 약물의 양에 따라 달라질 수 있는 치료될 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 국소 투여는, 다른 전달 방식이 고려되더라도, 일반적으로

피부-관련 질환에 바람직하고, 암성 또는 전암성 상태에 바람직한 전신 치료이다. 예를 들어, 화합물은 경구로, 예컨대 정제, 캡슐, 과립, 분말, 또는 시럽을 포함한 액체 제제의 형태로; 국소로, 예컨대 용액, 현탁액, 겔 또는 연고의 형태로; 설하로; 협측으로; 비경구로, 예컨대, 피하, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사 또는 주입 기술 (예를 들어, 멸균 주사가 가능한 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액)에 의해; 비강내로 예컨대 흡입 스프레이에 의해; 국소로, 예컨대, 크림 또는 연고의 형태로; 직장으로 예컨대 좌제 형태로; 또는 리포솜 형태로 전달될 수 있다. 비-독성 제약상 허용되는 비히클 또는 희석제를 함유하는 투여 단위 제제가 투여될 수 있다. 화합물은 즉시 방출 또는 연장 방출에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 즉시 방출 또는 연장 방출은 적합한 제약 조성물을 사용하여 달성되거나, 또는 특히 연장 방출의 경우에, 피하 이식물 또는 삼투 펌프와 같은 디바이스를 사용하여 달성될 수 있다.

[0236] 국소 투여를 위한 예시적인 조성물은 국소 담체 예컨대 플라스틱베이스 (폴리에틸렌을 사용하여 겔화된 미네랄 오일)를 포함한다.

[0237] 경구 투여를 위한 예시적인 조성물은, 예를 들어 벌크 부여를 위한 미세결정질 셀룰로스, 현탁화제로서의 알긴산 또는 알긴산나트륨, 점도 증진제로서의 메틸셀룰로스, 감미제 또는 향미제 예컨대 관련 기술분야에 공지된 것들을 함유할 수 있는 현탁액; 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 인산이칼슘, 전분, 스테아르산마그네슘 및/또는 락토스 및/또는 다른 부형제, 결합제, 증량제, 붕해제, 희석제 및 윤활제 예컨대 관련 기술분야에 공지된 것들을 함유할 수 있는 즉시 방출 정제를 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 설하 및/또는 협측 투여에 의해, 예를 들어 성형, 압축, 또는 동결건조 정제를 사용하여 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 조성물은 급속-용해 희석제 예컨대 만니톨, 락토스, 수크로스 및/또는 시클로덱스트린을 포함할 수 있다. 고분자량 부형제 예컨대 셀룰로스 (아비셀(AVICEL)®) 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 점막 부착을 보조하는 부형제 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (SCMC), 및/또는 말레인산 무수물 공중합체 (예를 들어, 간트레즈(Gantrez)); 및 방출을 제어하기 위한 작용제 예컨대 폴리아크릴산 공중합체 (예를 들어, 카르보폴(Carbopol) 934)가 이러한 제제에 또한 포함될 수 있다. 윤활제, 활택제, 향미제, 착색제 및 안정화제가 제작 및 사용의 용이성을 위해 또한 첨가될 수 있다.

[0238] 비강 에어로졸 또는 흡입 투여를 위한 예시적인 조성물은, 예를 들어 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 흡수 및/또는 생체이용률을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 및/또는 다른 가용화제 또는 분산제 예컨대 관련 기술분야에 공지된 것들을 함유할 수 있는 용액을 포함한다.

[0239] 비경구 투여를 위한 예시적인 조성물은, 예를 들어 적합한 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 만니톨, 1,3-부탄디올, 물, 링거액, 등장성 염화나트륨 용액, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제, 예컨대 합성 모노- 또는 디글리세리드, 및 올레산을 포함한 지방산을 함유할 수 있는 주사액 또는 현탁액을 포함한다.

[0240] 직장 투여를 위한 예시적인 조성물은, 예를 들어 적합한 비-자극성 부형제, 예컨대 코코아 버터, 합성 글리세리드 에스테르 또는 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수 있는 좌제를 포함하며, 이는 통상의 온도에서는 고체이지만 약물을 방출하기 위한 직장강에서는 액화 및/또는 용해된다.

[0241] 본 발명의 화합물의 치료 유효량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있고, 1일에 활성 화합물 약 0.05 내지 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg 체중의 포유동물에 대한 예시적인 투여량을 포함하며, 이는 단일 용량으로 또는 개별 분할 용량의 형태로, 예컨대 1일에 1 내지 4회 투여될 수 있다. 임의의 특정한 대상체에 대한 구체적 용량 수준 및 투여 빈도는 변경될 수 있으며, 사용된 구체적 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용의 길이, 대상체의 종, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이, 투여 방식 및 시간, 배설의 속도, 약물 조합물, 및 특정한 상태의 중증도를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것으로 이해될 것이다. 치료를 위한 바람직한 대상체는 동물, 가장 바람직하게는 포유동물 중 예컨대 인간, 및 가축 예컨대 개, 고양이, 말 등을 포함한다. 따라서, 용어 "환자"가 본원에 사용된 경우에, 이러한 용어는 Btk 효소 수준의 매개에 의해 영향을 받는 모든 대상체, 가장 바람직하게는 포유동물 종을 포함하도록 의도된다.

[0242] 하기 "실시예" 섹션에 명시된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 예는 하기 기재된 검정 중 1종 이상으로 시험된 바 있다.

[0243] 한 실시양태에서, 인간 재조합 Btk 효소 검정에 의해 측정 시에, 화학식 IIa의 화합물은 2 nM 이하, 예를 들어 0.001 내지 2 nM의 IC₅₀ 값으로 Btk 효소를 억제한다. 1 nM 이하, 예를 들어 0.001 내지 1 nM의 IC₅₀ 값으로

Btk 효소를 억제하는 화학식 IIa의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 이러한 실시양태의 다른 화합물은 0.5 nM 이하, 예를 들어 0.001 내지 0.5 nM의 IC₅₀ 값으로 Btk 효소를 억제한다.

[0244] 한 실시양태에서, 화학식 IIa의 화합물은 450 nM 이하, 예를 들어 0.1 내지 450 nM의 IC₅₀ 값으로 항-인간 IgM으로 자극된 라모스 RA1 B 세포에서의 세포내 칼슘 유동의 억제에서 유용한 효력을 갖는다. 150 nM 이하, 예를 들어 0.1 내지 150 nM의 IC₅₀ 값; 및 60 nM 이하, 예를 들어 0.1 내지 60 nM의 IC₅₀ 값으로 항-인간 IgM으로 자극된 라모스 RA1 B 세포에서의 세포내 칼슘 유동의 억제에서 효력을 갖는 화학식 IIa의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0245] 한 실시양태에서, 화학식 IIa의 화합물은 인간 재조합 Btk 효소 검정에 의해 측정 시에, 2 nM 이하, 예를 들어 0.001 내지 2 nM의 IC₅₀ 값으로 Btk 효소를 억제하고, 450 nM 이하, 예를 들어 0.1 내지 450 nM의 IC₅₀ 값으로 항-인간 IgM으로 자극된 라모스 RA1 B 세포에서의 세포내 칼슘 유동을 억제한다.

[0246] 한 실시양태에서, 화학식 IIa의 화합물은 인간 재조합 Btk 효소 검정에 의해 측정 시에, 2 nM 이하, 예를 들어 0.001 내지 2 nM의 IC₅₀ 값으로 Btk 효소를 억제하고, 150 nM 이하, 예를 들어 0.1 내지 150 nM의 IC₅₀ 값으로 항-인간 IgM으로 자극된 라모스 RA1 B 세포에서의 세포내 칼슘 유동을 억제한다.

[0247] 한 실시양태에서, 화학식 IIa의 화합물은 인간 재조합 Btk 효소 검정에 의해 측정 시에, 2 nM 이하, 예를 들어 0.001 내지 2 nM의 IC₅₀ 값으로 Btk 효소를 억제하고, 60 nM 이하, 예를 들어 0.1 내지 60 nM의 IC₅₀ 값으로 항-인간 IgM으로 자극된 라모스 RA1 B 세포에서의 세포내 칼슘 유동을 억제한다.

[0248] 한 실시양태에서, 화학식 IIa의 화합물은 인간 재조합 Btk 효소 검정에 의해 측정 시에, 1 nM 이하, 예를 들어 0.001 내지 1 nM의 IC₅₀ 값으로 Btk 효소를 억제하고, 450 nM 이하, 예를 들어 0.1 내지 450 nM의 IC₅₀ 값으로 항-인간 IgM으로 자극된 라모스 RA1 B 세포에서의 세포내 칼슘 유동을 억제한다.

[0249] 한 실시양태에서, 화학식 IIa의 화합물은 인간 재조합 Btk 효소 검정에 의해 측정 시에, 1 nM 이하, 예를 들어 0.001 내지 1 nM의 IC₅₀ 값으로 Btk 효소를 억제하고, 150 nM 이하, 예를 들어 0.1 내지 150 nM의 IC₅₀ 값으로 항-인간 IgM으로 자극된 라모스 RA1 B 세포에서의 세포내 칼슘 유동을 억제한다.

[0250] 한 실시양태에서, 화학식 IIa의 화합물은 인간 재조합 Btk 효소 검정에 의해 측정 시에, 1 nM 이하, 예를 들어 0.001 내지 1 nM의 IC₅₀ 값으로 Btk 효소를 억제하고, 60 nM 이하, 예를 들어 0.1 내지 60 nM의 IC₅₀ 값으로 항-인간 IgM으로 자극된 라모스 RA1 B 세포에서의 세포내 칼슘 유동을 억제한다.

[0251] 한 실시양태에서, 화학식 IIa의 화합물은 인간 재조합 Btk 효소 검정에 의해 측정 시에, 0.5 nM 이하, 예를 들어 0.001 내지 0.5 nM의 IC₅₀ 값으로 Btk 효소를 억제하고, 450 nM 이하, 예를 들어 0.1 내지 450 nM의 IC₅₀ 값으로 항-인간 IgM으로 자극된 라모스 RA1 B 세포에서의 세포내 칼슘 유동을 억제한다.

[0252] 한 실시양태에서, 화학식 IIa의 화합물은 인간 재조합 Btk 효소 검정에 의해 측정 시에, 0.5 nM 이하, 예를 들어 0.001 내지 0.5 nM의 IC₅₀ 값으로 Btk 효소를 억제하고, 150 nM 이하, 예를 들어 0.1 내지 150 nM의 IC₅₀ 값으로 항-인간 IgM으로 자극된 라모스 RA1 B 세포에서의 세포내 칼슘 유동을 억제한다.

[0253] 한 실시양태에서, 화학식 IIa의 화합물은 인간 재조합 Btk 효소 검정에 의해 측정 시에, 0.5 nM 이하, 예를 들어 0.001 내지 0.5 nM의 IC₅₀ 값으로 Btk 효소를 억제하고, 60 nM 이하, 예를 들어 0.1 내지 60 nM의 IC₅₀ 값으로 항-인간 IgM으로 자극된 라모스 RA1 B 세포에서의 세포내 칼슘 유동을 억제한다.

[0254] 화학식 IIb의 화합물은 검정, 예컨대 본원에 개시된 인간 전혈 Btk 불활성화 검정에서 프로브 분자로서 유용성을 갖는다.

[0255] 제조 방법

[0256] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법을 사용하거나, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같은 이들에 대한 변형에 의해 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 반응은, 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 실시될 변환에 적합한 용매 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자는 분자 상에

존재하는 관능기가 제안된 변환과 일치해야 한다는 것을 이해할 것이다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해, 합성 단계의 순서를 변형하거나 또는 하나의 특정한 과정 반응식을 또 다른 것에 비해 선택하기 위한 판단을 필요로 할 것이다.

[0257]

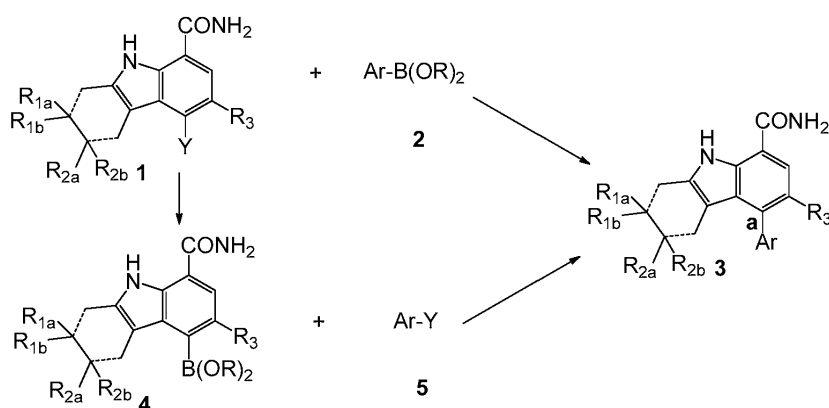
유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 중간체 화합물 또는 화학식 I의 화합물에 존재하는 일부 관능기는 이들을 제조하거나 또는 이들을 다른 중간체 또는 화학식 I의 화합물로 전환시키는데 사용되는 반응 조건 중 일부에 대해 불안정하거나 달리 부적합할 수 있는 것으로 인식될 것이다. 이들 경우에, 관능기는 사용되는 반응 조건에 대해 안정하거나 보다 적합화된 대안적인 관능기로의 전환에 의해 보호될 수 있다. 이어서, 이들 보호된 관능기는 추후의 합성 단계에서 원래의 관능기로 다시 전환될 수 있다. 예는 카르복실레이트 에스테르로서의 카르복실산의 보호, tert-부틸옥시카르보닐 (Boc) 유도체 또는 벤질옥시카르보닐 (Cbz) 유도체로서의 1급 또는 2급 아민의 보호, 또는 2-트리메틸실릴에톡시메틸 (SEM) 유도체로서의 카르바졸 또는 테트라히드로카르바졸 질소의 보호이다. 보호기의 사용은 문헌에 널리 공지되어 있으며; 숙련된 진료의에게 많은 대안을 기재하는 권위있는 설명은 문헌 [Wuts, P. et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, Wiley-Interscience (2006)]이다.

[0258]

화학식 I의 특정 화합물을 나타내는 화합물 3은 반응식 1에 제시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0259]

<반응식 1>



[0260]

[0261]

Y가 적절한 기 예컨대 Br, Cl, 또는 트리플루오로메탄술포닐옥시인 치환된 카르바졸카르복스아미드 또는 테트라히드로카르바졸카르복스아미드 1을, Ar이 카르바졸 또는 테트라히드로카르바졸 모이어티에 대한 부착 지점이 Q의 벤젠 고리 상에 위치하는 화학식 I의 기 Q 중 1개를 나타내는 것인 보론산 또는 보론산 에스테르 2 (여기서 R은, 예를 들어 H, 알킬이거나, 또는 함께 임의로 치환된 1,3,2-디옥사보롤란 또는 1,3,2-디옥사보리난을 형성함)와 반응시켜 화합물 3을 제공할 수 있다. 이러한 반응은 적합한 용매 예컨대 1,4-디옥산, N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라히드로퓨란 중에서, 임의로 1종 이상의 적합한 공용매 예컨대 물 또는 에탄올과 함께 적합한 염기 예컨대 탄산칼륨, 탄산세슘 또는 인산삼칼륨, 및 적합한 촉매 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐(II) 클로라이드, 또는 1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센 팔라듐(II) 클로라이드를 사용함으로써 수행될 수 있다. 이러한 커플링 반응은 스즈키(Suzuki)-미야우라(Miyaura) 커플링 반응으로 통상적으로 공지되어 있으며, 화학 문헌 (예를 들어, 문헌 [Heravi, M. et al., Tetrahedron, 68:9145 (2012)], 및 그에 인용된 참고문헌 참조)에 공지되어 있다.

[0262]

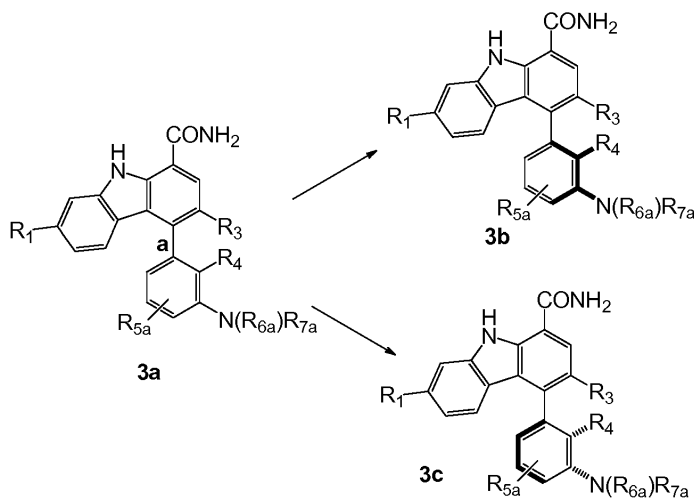
대안적으로, 화학 문헌 (예를 들어, 문헌 [Ishiyama, T. et al., Tetrahedron, 57:9813 (2001)], 및 그에 인용된 참고문헌 참조)에 공지된 방법을 사용하여, 치환된 카르바졸카르복스아미드 또는 테트라히드로카르바졸카르복스아미드 1을 상응하는 보론산 또는 보론산 에스테르 4 (여기서 R은, 예를 들어 H, 알킬이거나, 또는 함께 임의로 치환된 1,3,2-디옥사보롤란 또는 1,3,2-디옥사보리난을 형성함)로 전환시킬 수 있다. 이러한 방법의 예는 적합한 용매 중 염기 예컨대 아세트산칼륨 및 적합한 촉매 예컨대 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐(II) 클로라이드의 존재 하의 1과 시약 예컨대 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)의 반응이다. 대안적으로, Y가 Br인 화합물 1을 유기금속 시약 예컨대 부틸리튬 또는 이소프로필마그네슘 클로라이드와 반응시키고, 이어서 붕산 에스테르 예컨대 트리메틸 보레이트 또는 트리-이소프로필 보레이트로 처리하고, 이어서 생성된 보론산 에스테르를 가수분해시켜 보론산 4 (R = H)를 제공할 수 있다. 상기 기재된 바와 같은 스즈키-미야우라 커플링 반응을 사용하여, 화합물 4를 Ar이 카르바졸 또는 테트라히드로카르바졸 모이어티에 대한 부착 지점이 Q의 벤젠 고리 상에 위치하는 화학식 I의 기 Q 중 1개를 나타내고, Y가 적절한 기 예컨대 Br, Cl,

또는 트리플루오로메탄술포닐옥시인 적합한 화합물 5와 반응시켜 화합물 3을 또한 제공할 수 있다.

[0263] 화합물 2는 화합물 1로부터 화합물 4의 제조에 대해 기재된 동일한 방법을 사용하여 화합물 5로부터 제조될 수 있다.

[0264] 화합물 3이 테트라히드로카르바줄카르복사미드 (여기서 파선은 단일 결합을 나타냄)이고, R_{1a} 및 R_{1b} 가 서로 상이한 경우에, 키랄 중심은 R_{1a} 및 R_{1b} 의 부착 지점에 존재할 것이며, 이러한 화합물은 2종의 거울상이성질체로서 존재할 것이다. 따라서, 화합물 3은 라세미 혼합물로서 분리될 수 있거나, 또는 화합물 3이 단일 거울상이성질체 또는 비-라세미 거울상이성질체 혼합물인 화합물 1 또는 화합물 4로부터 제조되는 경우에, 화합물 3은 단일 거울상이성질체 또는 비-라세미 거울상이성질체 혼합물로서 분리될 수 있다. 화합물 3이 키랄 중심을 함유하며 단일 거울상이성질체가 아닌 경우에, 이는 관련 기술분야에 공지된 방법, 예컨대 키랄 고정상 상의 정제용 크로마토그래피를 사용하여 2종의 단일 거울상이성질체로 분리될 수 있다.

[0265] <반응식 2>

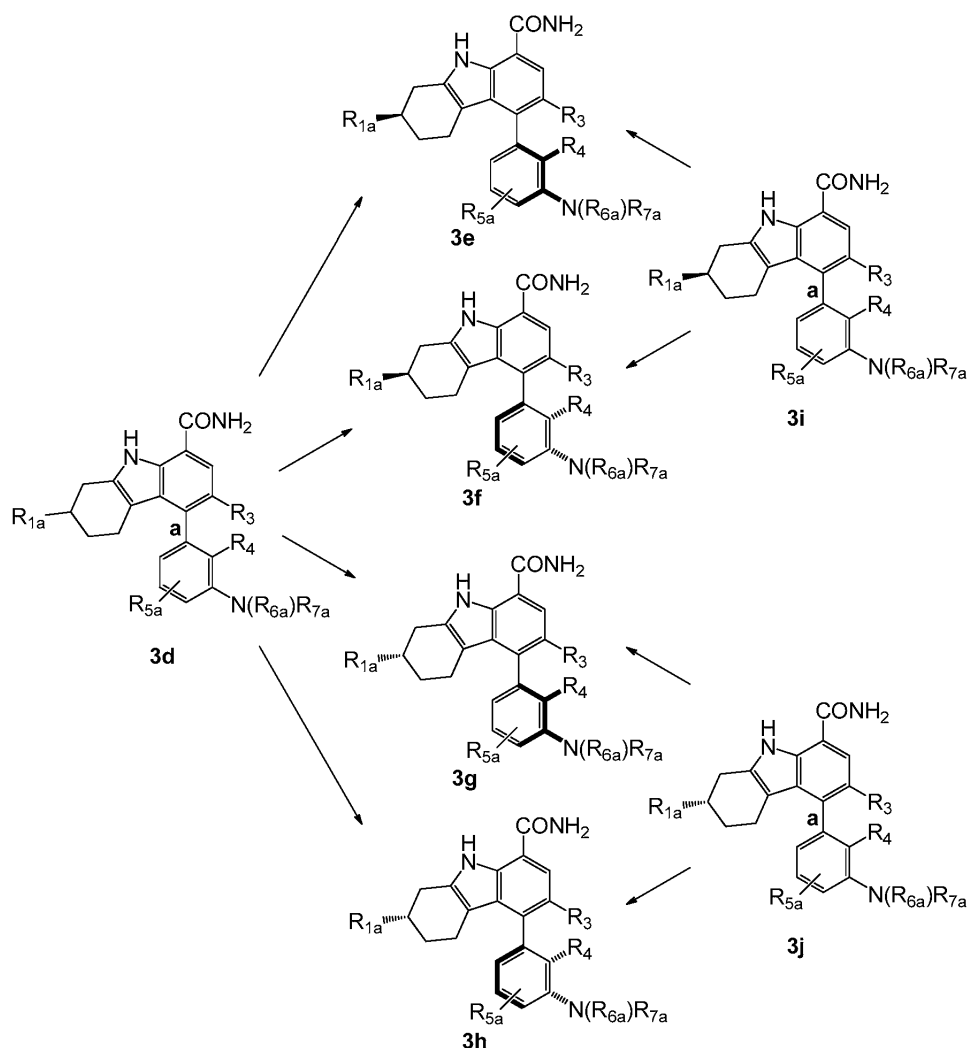


[0266]

[0267] 화합물 3의 특정 경우에, R_3 은 수소가 아니고; Ar은 H 이외의 R_4 를 갖는 페닐 고리이다. 이들 경우에, 입체 장에는 a로 표시된 결합에 대해 제한된 회전을 유발할 수 있으며, 화합물 3a는 회전장애이성질현상으로 공지된 키랄성을 나타내고, 반응식 2에 제시된 바와 같이, 2종의 거울상이성질체 3b 및 3c로서 존재할 수 있다. 특정 조건, 예컨대 키랄 고정상 상의 크로마토그래피 하에, 거울상이성질체 회전장애이성질체는 크로마토그램에서 2개의 분리된 피크로서 관찰될 수 있다. 이러한 화합물은 거울상이성질체의 혼합물로서 분리될 수 있거나, 또는 거울상이성질체는 관련 기술분야에 공지된 방법, 예컨대 고정상 상의 정제용 크로마토그래피를 사용하여 분리될 수 있다. 분리된 거울상이성질체는 적절한 저장 및 취급 조건 하에 단리가능하고 안정할 수 있다.

[0268] 특정 경우에, 화합물 3은 테트라히드로카르바줄카르복사미드 (여기서 파선은 단일 결합을 나타냄)이고, R_{1a} 및 R_{1b} 는 서로 상이하고; R_3 은 수소가 아니고; Ar은 H 이외의 R_4 를 갖는 페닐 고리이다. 이러한 경우에, 2개의 키랄 중심: R_{1a} 의 부착 지점 및 상기 기재된 바와 같은 a로 표시된 결합이 존재한다. 따라서, 반응식 3에 제시된 바와 같이 4종의 부분입체이성질체가 가능하다 (3e, 3f, 3g 및 3h). 따라서, 화합물 3d는 모든 4종의 부분입체이성질체의 혼합물로서, 또는 단일 부분입체이성질체로서, 또는 2종 이상의 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재한다. 부분입체이성질체의 쌍 (3e 및 3h, 또는 3f 및 3g)의 라세미 혼합물이 가능하다. 상기 기재된 바와 같이, 부분입체이성질체는 문헌에 공지된 방법, 예컨대 키랄 고정상 상의 크로마토그래피를 사용하여 분리될 수 있다.

[0269] <반응식 3>



[0270]

[0271]

특정 경우에, 화합물 3은 R_3 이 수소가 아닌 키랄 테트라히드로카르바줄카르복스아미드 1 또는 4의 단일 거울상이성질체로부터 제조될 수 있다. Ar이 H 이외의 R_4 를 갖는 페닐 고리인 경우에는, 2종의 부분입체이성질체의 혼합물이 화합물 3을 제공하는 스즈키-미야우라 반응으로부터 생성될 수 있다. 예는 R_1 , R_3 , 및 R_4 가 모두 수소 이외의 것인 반응식 3에 제시된 3i 및 3j이다. 적절한 화합물 1 또는 4의 1종의 거울상이성질체로부터 형성된 화합물 3i는 부분입체이성질체 3e 및 3f의 혼합물일 것이며, 적절한 화합물 1 또는 4의 다른 거울상이성질체로부터 형성된 화합물 3j가 부분입체이성질체 3g 및 3h의 혼합물일 것이다. 상기 기재된 바와 같이, 이들 부분입체이성질체는 문헌에 공지된 방법, 예컨대 크로마토그래피 또는 선택적 결정화를 사용하여 분리될 수 있다.

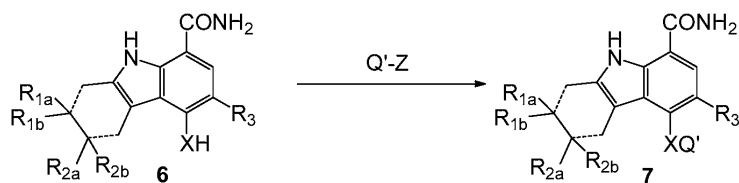
[0272]

1 또는 4가 키랄 테트라히드로카르바줄카르복스아미드인 일부 경우에, 키랄 유도가 스즈키-미야우라 커플링 반응 동안 발생하여, R_3 이 H 이외의 것이고, Ar이 H 이외의 R_4 를 갖는 페닐 고리인 화합물 3을 제공할 수 있다. 이들 경우에, 등몰 혼합물이 아닌 부분입체이성질체의 혼합물이 수득될 수 있으며; 즉 화합물 3은 한 절대 배위로의 결합 a를 갖는 부분입체이성질체 중 1종 이상이 반대의 절대 배위로의 결합 a를 갖는 1종 이상의 부분입체이성질체보다 더 큰 정도로 존재하는 것인 부분입체이성질체의 혼합물일 수 있다.

[0273]

7에 의해 나타내어진 화학식 I의 특정 화합물은 반응식 4에 예시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0274] <반응식 4>



[0275]

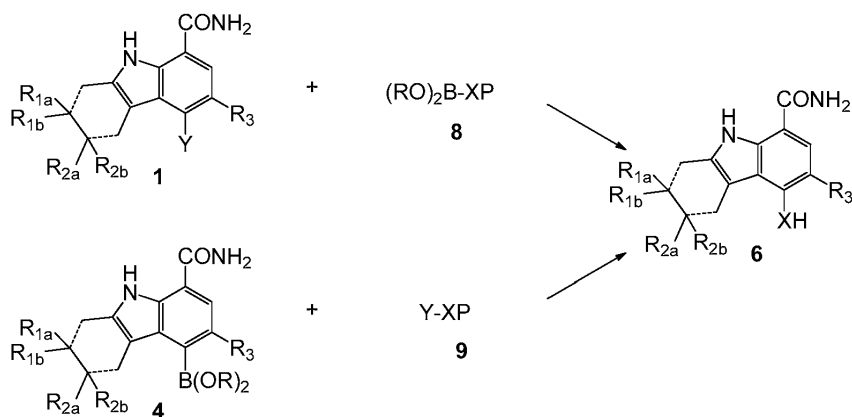
[0276] 이들 방법은 1급 또는 2급 아민을 보유하는 화합물 6 (즉, 여기서 XH는 R_{7a}, R_{7b}, R_{7c} 또는 R_{7d}가 적절한 경우에 H에 의해 대체된 화학식 I의 기 Q를 나타냄)을, Q'가 적절한 경우에 R_{7a}, R_{7b}, R_{7c} 또는 R_{7d}, 또는 이러한 기에 대한 전구체를 나타내고, Z가 이탈기 예컨대 Cl 또는 OH를 나타내는 것인 적절한 시약 Q'-Z와 반응시켜, XQ'가 이러한 반응으로부터 생성된 화학식 I의 기 Q 중 1개를 나타내는 것인 화합물 7을 제공하는 것을 수반한다. 아민의 이러한 반응은 문헌에 공지되어 있다. 이러한 반응의 한 예는 통상적으로 염기 예컨대 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 또는 무기 염기 예컨대 수산화나트륨 또는 탄산칼륨의 수용액의 존재 하에, 통상적으로 적합한 용매 예컨대 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 아세트ونی트릴, 또는 디클로로메탄 중에서 수행되는, 화합물 6의 아민과 카르복실산 클로라이드 또는 카르복실산 무수물의 아실화이다. 대안적으로, 용매 예컨대 피리딘이 사용될 수 있으며, 이러한 경우에 용매는 또한 염기로서 기능할 수 있다.

[0277] 반응식 4에 제시된 반응의 또 다른 예는 문헌에 공지된 다수의 아미드 커플링 시약 중 임의의 것, 예를 들어 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노) 포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP 또는 카스트로(Castro) 시약으로도 공지됨), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU로도 공지됨), 또는 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드록로라이드 (EDC로도 공지됨) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBT로도 공지됨) 또는 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (HOAT로도 공지됨)과 같은 시약의 조합을 사용하는 화합물 6의 아민과 카르복실산의 아실화이다. 이러한 반응은 통상적으로 적합한 염기 예컨대 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민의 존재 하에 적합한 용매 예컨대 에틸 아세테이트, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드 또는 N-메틸피롤리딘-2-온 중에서 수행된다.

[0278] Q'가 SO₂CH=CH₂인 화합물 7을 제조하는데 사용될 수 있는 반응식 4에 제시된 반응의 또 다른 예는 염기 예컨대 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민의 존재 하의 적합한 용매 예컨대 디클로로메탄 또는 테트라히드로푸란 중 화합물 6의 아민의 2-클로로에탄술폰일 클로라이드로의 처리이다. 이러한 경우에, 중간체 2-클로로에탄술폰아미드가 형성될 수 있으며, 이는 염기의 존재 하에 HCl의 제거를 겪어 목적하는 에텐술폰아미드를 제공할 수 있다.

[0279] XH가 적합한 치환된 3-아미노페닐 기, 적합한 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐 기, 적합한 인돌리닐 기, 적합한 이소인돌리닐 기, 또는 적합한 1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일 기를 나타내는 것인 반응식 4의 특정 화합물 6은, 반응식 5에 제시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0280] <반응식 5>



[0281]

[0282] 상기 기재된 바와 같은 스즈키-미야우라 커플링 (반응식 1)을 사용하여, 화합물 1을 보론산 또는 보론산 에스테

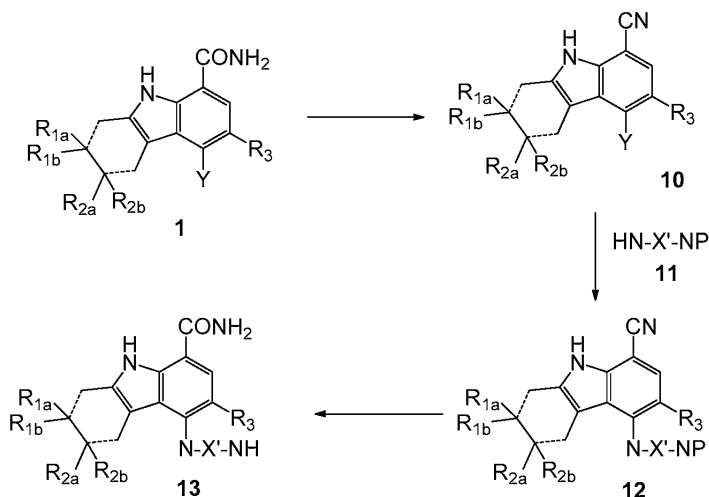
르 8 (여기서 XP는 반응식 4에서의 XH와 유사하고; P는 H 또는 적합한 아민 보호기 예컨대 예를 들어 tert-부틸 옥시카르보닐 (Boc) 또는 벤질옥시카르보닐 (Cbz)일 수 있으며, 이는 문헌에 아민에 대한 보호기로서 공지되어 있음)과 반응시켜, 필요한 경우에 보호기 P의 제거 후에 상응하는 화합물 6을 제공할 수 있다. 화합물 8에서의 P가 H를 나타내는 경우에, 화합물 6은 직접 수득될 수 있다.

[0283] 반응식 1에 예시된 방법과 유사한 방법에 의해, XH가 적합한 2-치환된-3-아미노페닐 기, 적합한 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐 기, 적합한 인돌리닐 기, 적합한 이소인돌리닐 기, 또는 적합한 1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일 기를 나타내는 것인 반응식 4의 화합물 6을 제조하는 대안적 방법은 또한 반응식 5에 제시되어 있다. 상기 기재된 바와 같은 스즈키-미야우라 커플링을 사용하여 반응식 1의 보론산 또는 보론산 에스테르 4 (여기서 R은, 예를 들어 H, 알킬이거나, 또는 함께 임의로 치환된 1,3,2-디옥사보롤란 또는 1,3,2-디옥사보리난을 형성함)를 Y가 적합한 이탈기 예컨대 Br, Cl 또는 트라이플루오로메틸옥시인 화합물 9와 반응시켜 화합물 6을 또한 제공할 수 있다. 상기 기재된 바와 같이, P는 H일 수 있거나, 또는 P는 적합한 보호기일 수 있으며, 이러한 경우에 탈보호는 화합물 6을 제공할 수 있다.

[0284] 또한, 화합물 8은 화합물 1로부터 화합물 4의 제조 (반응식 1)에 대해 기재된 동일한 방법을 사용하여 화합물 9로부터 제조될 수 있다.

[0285] 반응식 4의 특정 화합물 6을 나타내는 화합물 13은 반응식 6에 제시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0286] <반응식 6>



[0287]

[0288] 문헌에 공지된 방법을 사용하여 화합물 1을 탈수제 예컨대 옥시염화인과 반응시켜 니트릴 10을 제공할 수 있다. 화합물 10을 적합한 모노-보호된 디아민 예컨대 아미노피롤리딘 또는 아미노피페리딘 (HN-X'-NP, 11에 의해 나타내어지며, 여기서 P는 적합한 보호기 예컨대 Cbz 또는 Boc를 나타낼 수 있음)으로 처리하여 상응하는 화합물 12를 제공할 수 있다. 화합물 10의 화합물 12로의 전환은 적합한 용매 예컨대 1,4-디옥산, 톨루엔, N,N-디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리딘-2-온 중에서 적합한 팔라듐 촉매 예컨대 예를 들어 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 리간드 예컨대 예를 들어 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌 (BINAP로도 공지됨) 또는 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (Xantphos로도 공지됨), 및 염기 예컨대 탄산세슘 또는 소듐 tert-부톡시드를 사용하여 달성될 수 있다. 부흐발트(Buchwald) 커플링으로 통상적으로 지칭되는 이러한 반응은 문헌에 널리 공지되어 있다 (예를 들어 문헌 [Surry, D. et al., Angew. Chem., 47:6338 (2008)], 및 그에 인용된 참고문헌 참조). 화합물 12의 니트릴 모이어티를 적합한 조건 하의 처리에 의해, 예를 들어 수성 황산과 함께 가열함으로써 상응하는 아미드로 가수분해시켜, 반응식 4의 화합물 6의 예인 화합물 13을 제공할 수 있다. 보호기 P는 화합물 12에서 존재하는 경우에 이러한 반응 동안 제거될 수 있거나, 또는 대안적으로 화학 문헌에 공지된 방법을 사용하여 니트릴 가수분해 단계 전후에 제거될 수 있다.

[0289] 화합물 12 및 13은 11의 3-아미노피롤리딘 또는 3-아미노피페리딘로부터 발생하는 키랄 중심을 함유한다는 것에 유의할 것이다. 따라서, 화합물 12 및 13은 라세미 혼합물, 단일 거울상이성질체 또는 화합물 1이 비-키랄인 경우에 거울상이성질체의 비-라세미 혼합물로서 존재할 수 있다. 화합물 1이 키랄 테트라히드로카르바졸카르복스아미드인 경우에, 화합물 12 및 13은 부분입체이성질체의 혼합물 또는 단일 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 화합물 1이 비-키랄이고, 11이 단일 거울상이성질체인 경우에는, 화합물 12의 단일 거울상이성질체가 형

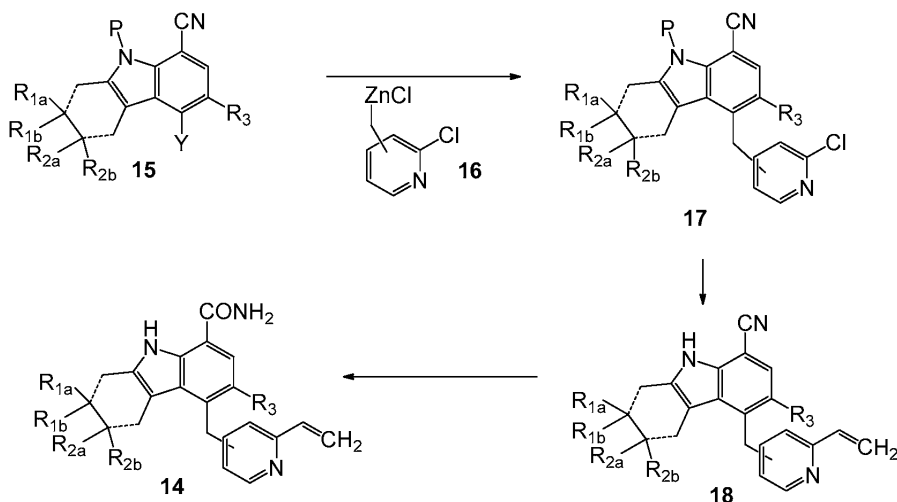
성될 수 있다. 화합물 1이 비-키랄이고, 11이 라세미 또는 거울상이성질체의 비-라세미 혼합물인 경우에는, 화합물 12의 2종의 거울상이성질체가 생성될 것이며, 이는, 예를 들어 키랄 고정상 상의 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 화합물 1이 키랄 및 단일 거울상이성질체이고, 11이 단일 거울상이성질체인 경우에는, 화합물 12의 단일 부분입체이성질체가 형성될 수 있지만, 11이 라세미 또는 거울상이성질체의 비-라세미 혼합물인 경우에는, 화합물 12의 2종의 부분입체이성질체의 혼합물이 형성될 것이다. 화합물 1이 키랄 및 라세미 또는 거울상이성질체의 비-라세미 혼합물이고, 11이 단일 거울상이성질체인 경우에는, 화합물 12의 2종의 부분입체이성질체의 혼합물이 형성될 것이지만, 11이 라세미 또는 거울상이성질체의 비-라세미 혼합물인 경우에는, 화합물 12의 4종의 부분입체이성질체의 혼합물이 형성될 것이다. 부분입체이성질체의 혼합물은, 예를 들어 키랄 또는 비-키랄 고정상 상의 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.

[0290]

화학식 I의 화합물의 예인 화합물 14는 반응식 7에 제시된 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물 15 (이는 화합물 10 상에 적합한 보호기 예컨대 트리메틸실릴에톡시메틸을 설치함으로써 제조될 수 있음; 반응식 6 참조)를 촉매 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐의 존재 하에 적합한 유기아연 화합물 예컨대 16과 반응시켜 화합물 17을 제공할 수 있다. 네기시(Negishi) 커플링으로 통상적으로 공지된 유기아연 화합물의 이러한 팔라듐-촉매화 커플링은 화학 문헌에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Negishi, E. et al. in De Meijere, A. et al., eds., Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Second Edition, p. 815, Wiley-VCH (2004)] 참조). 화합물 17의 보호기를 제거하고, 촉매 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐의 존재 하에 적절한 유기스탄난 예컨대 트리-n-부틸(비닐)스탄난과 반응시켜 화합물 18을 제공할 수 있다. 스틸(Stille) 커플링으로 통상적으로 공지된 유기주석 화합물의 이러한 팔라듐-촉매화 커플링은 화학 문헌에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Stille, J., Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 25:508 (1986)] 참조). 반응식 6에 기재된 방법 또는 관련 방법을 사용하여 가수분해에 의해 화합물 18의 니트릴을 카르복스아미드로 전환시켜 화합물 14를 제공할 수 있다.

[0291]

<반응식 7>

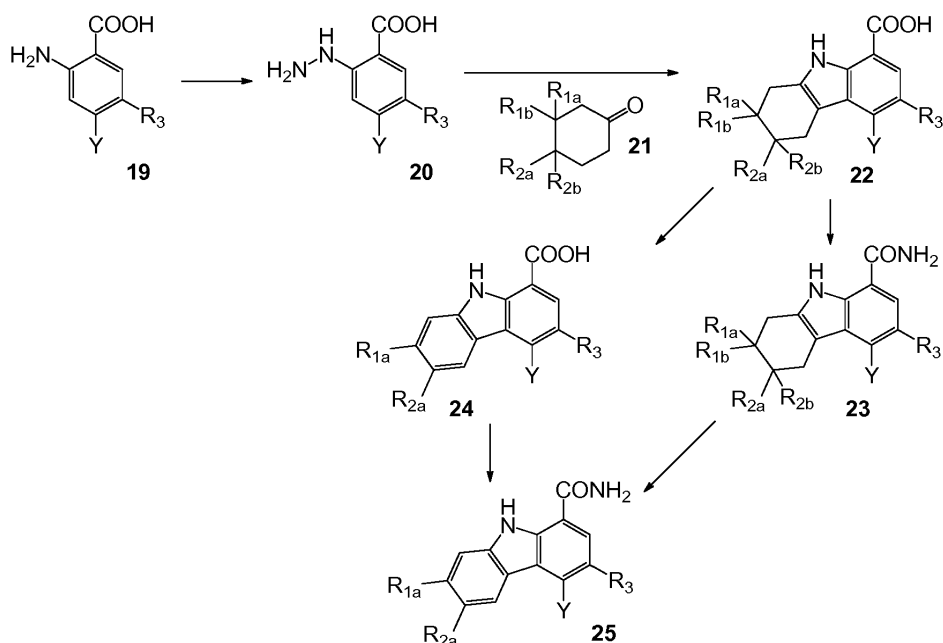


[0292]

[0293]

화학식 I의 화합물의 제조에 사용되는 화합물 1 (반응식 1 참조)은 반응식 8에 제시된 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

[0294] <반응식 8>



[0295]

[0296]

치환된 2-아미노벤조산 19 (문헌에 공지되어 있거나, 또는 문헌에 공지된 절차를 사용하여 제조됨)를, 문헌에 공지된 방법을 사용하여, 예를 들어 수성 염산 중에서 아질산나트륨에 의해 처리함으로써 상응하는 디아조늄 염으로의 전환시키고, 염화주석(II)에 의해 환원시킴으로써 염산 염으로서의 상응하는 2-히드라지닐벤조산 20으로 전환시킬 수 있다. 적합한 용매와 적절한 촉매, 예를 들어 에탄올과 염산, 톨루엔과 p-톨루엔술폰산 또는 트리플루오로아세트산, 또는 아세트산 (이러한 경우에 용매는 또한 촉매로서 기능할 수 있음) 중에서 20을 적합한 시클로헥산 21과 반응시켜 상응하는 치환된 테트라히드로카르바졸 22를 제공할 수 있다. 이러한 반응은 피셔 인돌 합성으로 통상적으로 공지되어 있으며, 화학 문헌에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Kamata, J. et al., Chem. Pharm. Bull., 52:1071 (2004)] 참조). 대안적으로, 피셔 인돌 합성은 2개의 연속 단계로 수행될 수 있다: 적합한 조건 하에 (예컨대 적절한 용매 예컨대 에탄올 또는 톨루엔과, 임의로 적합한 촉매 예컨대 p-톨루엔술폰산 중에서) 20을 21과 반응시켜 중간체 히드라존을 형성할 수 있고, 이를 단리한 다음, 적합한 조건 (예를 들어, 에탄올과 염산, 아세트산과 염화아연, 또는 톨루엔과 트리플루오로아세트산) 하에 추가로 반응시켜 화합물 22를 제공할 수 있다.

[0297]

화학 문헌에 공지된 방법을 사용하여, 예를 들어 옥살릴 클로라이드 또는 티오닐 클로라이드로의 처리에 의해 화합물 22를 상응하는 산 클로라이드로 전환시키고, 이어서 암모니아로 처리함으로써; 또는 커플링 시약 예컨대 카르보디이미드, 또는 EDC 및 HOAT의 혼합물의 존재 하에 화합물 22를 암모니아 또는 염화암모늄으로 처리함으로써, 화합물 22의 카르복실산을 화합물 23의 상응하는 카르복사미드 (이는 반응식 1에 제시된 화합물 1의 예임)로 전환시킬 수 있다. R_{1b} 및 R_{2b}가 둘 다 H인 화합물 23의 경우에, 화합물 23의 상응하는 카르바졸 25 (이는 반응식 1에 제시된 화합물 1의 또 다른 예임)로의 전환은 화학 문헌에 공지된 방법을 사용하여, 예를 들어 화합물 23을 적합한 용매 중에서 산화제 예컨대 DDQ로 처리함으로써 수행될 수 있다.

[0298]

대안적으로, 화합물 22 (여기서 둘 다의 R_{1b} 및 R_{2b}는 둘 다 H임)를 화합물 25로 전환시키기 위해, 아마이드 형성 및 산화 단계의 순서는 역전될 수 있다. 따라서, 화합물 22 (여기서 둘 다의 R_{1b} 및 R_{2b}는 둘 다 H임)를 상기 기재된 절차 또는 유사한 절차를 사용하여 산화시켜 상응하는 화합물 24를 제공할 수 있다. 이어서, 화합물 24의 카르복실산을 다시 상기 기재된 절차 또는 유사한 절차를 사용하여 1급 아마이드로 전환시켜 상응하는 화합물 25를 제공할 수 있다.

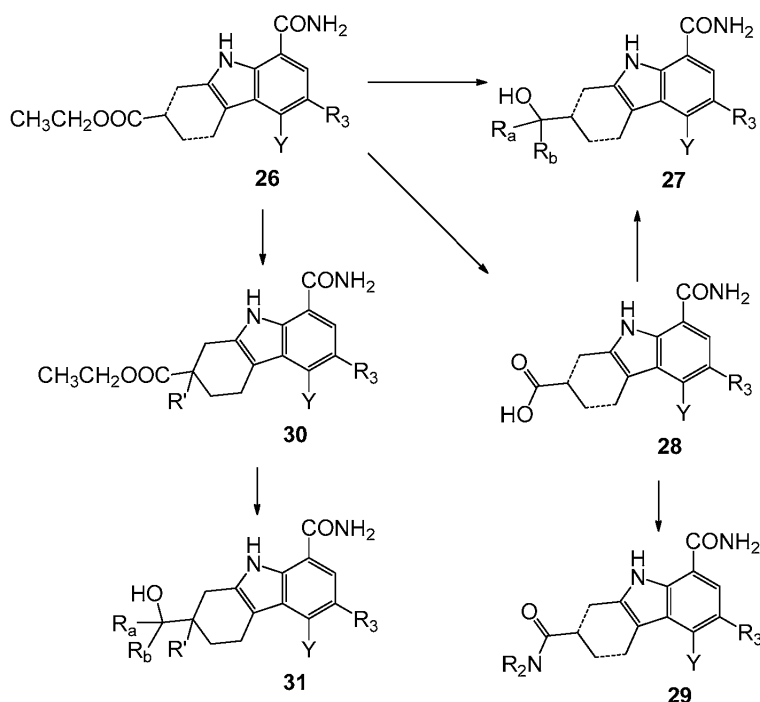
[0299]

R_{1a} 및 R_{1b}가 서로 상이한 화합물 22 및 23은 키랄 중심을 함유하며, 따라서 2종의 거울상이성질체로서 존재한다. 반응식 8에 제시된 바와 같은 화합물 22 및 23의 제조는 반응식 1 및 6에 제시된 바와 같이 화학식 I의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 라세미 생성물을 제공할 수 있다. 대안적으로, 화합물 22 및 23은 널리 공지된 방법 예컨대 키랄 고정상 상의 크로마토그래피를 사용하여 분리된 거울상이성질체로 분해될 수 있다.

[0300] 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 일부 치환기 R_{1a} 는 반응식 1, 4, 5, 6, 7 및 8에 제시된 바와 같이 화학식 I의 화합물 또는 중간체 화합물을 제조하는데 사용되는 반응 조건과 비상용성일 수 있는 것으로 인식될 것이다. 이들 경우에, 상이한 치환기가 특정 합성 단계 동안 R_{1a} 를 대체할 수 있으며, 화학 문헌에 공지된 방법을 사용하여 적절한 합성 단계에서 R_{1a} 로 전환될 수 있다. 대안적으로, 일부 경우에 적합한 보호기는 특정 합성 단계 동안 R_{1a} 를 보호하는데 사용되고, 적절한 합성 단계에서 제거될 수 있다. 이러한 경우는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 이러한 합성 변환의 일부 예는 반응식 9에 제시되어 있다.

[0301] 반응식 1에 제시된 특정 치환기 R_{1a} 및 R_{1b} 를 보유하는 화합물 1은 전구체 화합물 26으로부터 제조될 수 있다. 화합물 26은 반응식 8에 제시된 방법을 사용하지만 에틸 3-옥소시클로헥산카르복실레이트를 반응식 8에서의 화합물 21 대신에 치환하여 제조될 수 있다. (화합물 26의 일부 예는 문헌, 예를 들어 미국 특허 번호 8,084,620에서의 중간체 47-2 및 48-1 및 실시예 73-1에 기재되어 있음.) 화합물 26의 카르복실산 에스테르의 R_{1a} 및 R_{1b} 로 일부 변환은 반응식 9에 제시되어 있으며; 이들 중 일부 뿐만 아니라 다른 것들은 또한 미국 특허 번호 8,084,620의 실시예에 예시되어 있다. 반응식 9에서의 화합물 27, 29 및 31은 반응식 1에 제시된 화합물 1의 예이다.

[0302] <반응식 9>



[0303]

[0304] 화합물 26의 에스테르 모이어티를 적합한 용매 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 적합한 환원제 예컨대 수소화알루미늄리튬으로 처리함으로써 화합물 27의 상응하는 1급 카르비놀 (R_a 및 R_b 는 둘 다 H임)로 환원시킬 수 있다. 대안적으로, 화합물 26의 에스테르 모이어티를 적합한 용매 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 적합한 시약 예컨대 메틸마그네슘 클로라이드 또는 메틸리튬으로 처리함으로써 화합물 27의 상응하는 3급 카르비놀 (R_a 및 R_b 는 둘 다 메틸임)로 전환시킬 수 있다.

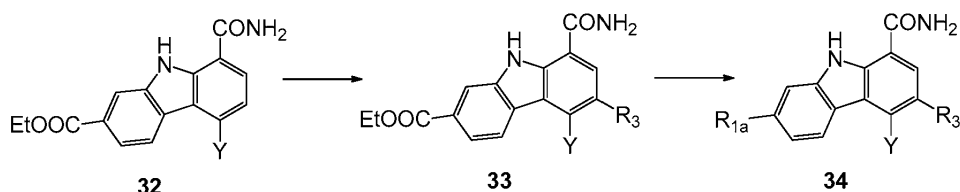
[0305] 화합물 26의 에스테르 모이어티를, 예를 들어 적합한 공-용매 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 테트라히드로푸란 중에서 수성 수산화리튬 또는 수산화나트륨으로 처리함으로써 화합물 28의 상응하는 카르복실산으로 가수분해시킬 수 있다. 화합물 28의 카르복실산 모이어티를, 예를 들어 N,O-디메틸히드록사메이트 (통상적으로 웨인렙 (Weinreb) 아미드로 칭함)로 전환시키고, 이어서 메틸마그네슘 클로라이드 또는 메틸리튬과 같은 시약으로 처리하고, 후속적으로 이렇게 하여 형성된 케톤을 적합한 환원제 예컨대 수소화붕소나트륨으로 환원시킴으로써, 화합물 27의 2급 카르비놀 모이어티 (R_a 및 R_b 중 1개는 H이고, 나머지는 메틸임)로 전환시킬 수 있다. 대안적으로, 화합물 28의 카르복실산 모이어티를, 임의의 다양한 방법을 사용하여, 예컨대 산 클로라이드로 전환시키고, 암모니아 또는 1급 또는 2급 아민으로 처리함으로써, 또는 적합한 커플링 시약 예컨대 HATU, BOP, 또는 EDC와

HOBT 또는 HOAT의 조합의 존재 하에 암모니아 또는 염화암모늄 또는 1급 또는 2급 아민으로 처리함으로써, 화합물 29의 아마이드로 전환시킬 수 있다.

[0306] 화합물 26의 점선이 단일 결합을 나타내는 경우에, 적합한 용매 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 화합물 26을 염기 예컨대 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 또는 리튬 디이소프로필아미드로 처리하고, 생성된 음이온을 알킬 화제 예컨대 아이오도메탄으로 처리함으로써 에스테르 모이어티를 보유하는 탄소 원자를 알킬화시켜 R'가 메틸인 화합물 30을 제공할 수 있다. 이어서, 화합물 30의 에스테르 모이어티를, 상기 기재된 바와 같은 화합물 27을 제조하는데 사용되는 동일한 방법에 의해 화합물 31의 카르비놀 모이어티 (여기서 R_a 및 R_b는 둘 다 H, 둘 다 메틸이거나, 또는 1개는 H이고, 나머지는 메틸임)로 전환시킬 수 있다.

[0307] 화학식 I의 화합물을 제조하는데 사용되는 반응식 1의 특정 화합물 1은 또한 반응식 10에 제시된 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

[0308] <반응식 10>

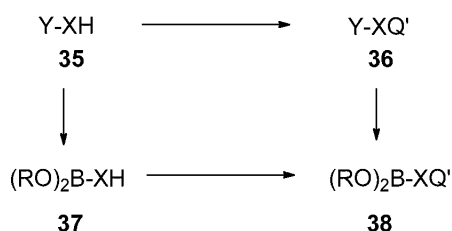


[0309]

[0310] 반응식 8에 제시된 바와 같은 적절한 2-히드라지닐벤조산으로부터 제조된 화합물 32 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,084,620, 중간체 48-1 참조)를 적절한 할로겐화 시약으로 처리하여 R₃이 할로젠 원자인 화합물 33을 제공할 수 있다. 예를 들어, 화합물 32를 염소화 시약 예컨대 N-클로로숙신이미드로 처리하여 R₃이 Cl인 화합물 33을 제공할 수 있고, 화합물 32를 플루오린화 시약 예컨대 1-(클로로메틸)-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄-비스 (테트라플루오로보레이트) [셀렉트플루오르(SELECTFLUOR)®]로 처리하여 R₃이 F인 화합물 33을 제공할 수 있다. 화합물 33의 상응하는 화합물 34 (이는 반응식 1의 화합물 1의 예임)로의 전환은 문헌에 공지된 방법을 사용하여 달성될 수 있으며, 이들 중 일부는 반응식 9의 논의에 기재되어 있다.

[0311] 반응식 11에 제시된 바와 같이, 화합물 35를 반응식 1의 화합물 5의 예인 화합물 36으로 전환시킬 수 있다. 유사하게, 화합물 37을 반응식 1의 화합물 2의 예인 화합물 38로 전환시킬 수 있다.

[0312] <반응식 11>



[0313]

[0314] 반응식 11에서, Y는 적합한 기 예컨대 Br, Cl 또는 트리플루오로메탄술폰닐옥시를 나타내고; (RO)₂B는 보론산 또는 보론산 에스테르를 나타내고; XH는 Q의 벤젠 고리에 대한 결합을 통해 화학식 I의 카르바졸 또는 테트라히드로카르바졸 모이어티에 부착된 화학식 I의 기 Q를 나타내지만, 여기서 R_{7a}, R_{7b}, R_{7c} 또는 R_{7d}는 적절한 경우에 H에 의해 대체되고; Q'는 R_{7a}, R_{7b}, R_{7c} 또는 R_{7d}를 나타낸다. 화합물 35의 화합물 36로의 전환, 및 화합물 37의 화합물 38로의 전환은 반응식 4에서의 화합물 6의 화합물 7로의 유사한 변환에 대해 기재된 동일한 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 또한, 화합물 35의 화합물 37로의 전환, 및 화합물 36의 화합물 38로의 전환은 반응식 1에서의 화합물 1의 화합물 4로의 변환에 대해 기재된 방법을 사용하여 달성될 수 있다.

[0315] 일부 경우에, 중간체 화합물의 또 다른 중간체 화합물 또는 화학식 I의 화합물로의 전환이 1개 초과인 합성 반응을 필요로 하는 경우에, 개별 단계의 순서는 변할 수 있다. 이러한 경우는 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식될 것이다. 한 예는 반응식 11에 제시되어 있다. 화합물 35의 화합물 38로의 전환은 (1) 화합물 35의 아민을 화합물 36의 치환된 아민으로 전환시키고, 이어서 (2) 화합물 36의 기 Y를 화합물 38의 보론

산 또는 보론산 에스테르로 전환시킴으로써 행해질 수 있다. 대안적으로, 화합물 35의 화합물 38로의 동일한 전환은 (1) 화합물 35의 기 Y를 화합물 37의 보론산 또는 보론산 에스테르로 전환시키고, 이어서 (2) 화합물 37의 아민을 화합물 38의 치환된 아민으로 전환시킴으로써 행해질 수 있다. 또 다른 예는 반응식 8에 제시되어 있다. 화합물 22의 화합물 25로의 전환은 (1) 화합물 22의 카르복실산을 화합물 23의 카르복스아미드로 전환시키고, 이어서 (2) 화합물 23을 카르바졸 25로 산화시킴으로써 행해질 수 있다. 대안적으로, 화합물 22의 화합물 25로의 동일한 전환은 (1) 화합물 22를 카르바졸 24로 산화시키고, 이어서 (2) 화합물 24의 카르복실산을 화합물 25의 카르복스아미드로 전환시킴으로써 행해질 수 있다.

[0316] 실시예

[0317] 본 발명의 화합물, 및 본 발명의 화합물의 제조에 사용된 중간체는, 하기 실시예에 제시된 절차 및 관련 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 이들 실시예에서 사용된 방법 및 조건, 및 이들 실시예에서 제조된 실제 화합물은, 제한되는 것으로 의도되지 않지만, 본 발명의 화합물이 어떻게 제조될 수 있는지를 입증하기 위해 의도된다. 이들 실시예에서 사용된 출발 물질 및 시약은, 본원에 기재된 절차에 의해 제조되지 않는 경우에, 일반적으로 상업적으로 입수가능하거나, 또는 화학 문헌에 보고되어 있거나, 또는 화학 문헌에 기재된 절차를 사용함으로써 제조될 수 있다. 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 정의된다. 실시예는 단지 예시로서 주어진 것으로 이해되어야 한다. 상기 논의 및 실시예로부터, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 본질적인 특징을 확인할 수 있으며, 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서, 본 발명을 다양한 용도 및 조건에 적합화되도록 다양하게 변화 및 변형시킬 수 있다. 결과적으로, 본 발명은 하기 본원에 제시된 예시적인 예에 의해 제한되지 않지만, 오히려 본원에 첨부된 청구범위에 의해 한정된다.

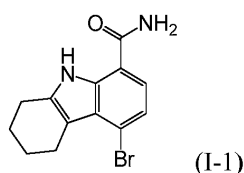
[0318] 주어진 실시예에서, 일반적으로 어구 "건조시키고, 농축시켰다"는 일반적으로 무수 황산나트륨 또는 황산마그네슘을 사용하여 유기 용매 중 용액으로부터 대부분의 잔류 물을 제거하고, 이어서 여과하고, 여과물로부터 용액을 (일반적으로 감압 하에 및 제조된 물질의 안정성에 적합한 온도에서) 제거하는 것을 지칭한다. 칼럼 크로마토그래피는 일반적으로 플래쉬 크로마토그래피 기술 (Still, W. et al., J. Org. Chem., 43:2923 (1978))을 사용하거나, 이스코(Isco) 중압 크로마토그래피 장치 (텔레다인 코포레이션(Teledyne Corporation))를 사용하는 사전-패킹된 실리카 겔 카트리지로 나타낸 용매 또는 용매 혼합물로 용리시키면서 수행하였다. 정제용 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)는 분리되는 물질의 양에 적절한 크기의 역상 칼럼 (워터스(Waters) 선파이어(SunFire) C₁₈, 워터스 엑스브리지(XBridge) C₁₈, 페노메넥스(PHENOMENEX)® 악시아(Axia) C₁₈, YMC S5 ODS 등)를 사용하여 일반적으로 0.05% 또는 0.1% 트리플루오로아세트산 또는 10 mM 아세트산암모늄을 또한 함유하는 물 중 메탄올 또는 아세토니트릴의 증가하는 농도의 구배로 칼럼 크기 및 달성되는 분리에 적합한 용리 속도에서 용리시키면서 수행하였다. 초- 또는 미임계 유체 CO₂ 및 극성 유기 개질제 예컨대 알콜을 함유하는 이동상을 사용하는 정상 HPLC의 형태인 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)는 키랄 화합물을 분리하는데 사용하였다. (White, C. et al., J. Chromatography A, 1074:175 (2005)). 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 키랄 SFC 분리는 개별 경우에 대해 기재된 조건을 사용하여 수행하였다. 질량 스펙트럼 데이터는 전기분무 이온화를 사용하는 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법에 의해 획득하였다.

[0319] 단결정 X선 회절 데이터는 브루커(Bruker)-AXS APEX2 CCD 시스템 상에서 Cu K α 방사선 ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)을 사용하여 수집하였다. 측정된 강도 데이터의 색인화 및 가공은 APEX2 소프트웨어 패키지/프로그램 모음 (참조: APEX2 사용자 매뉴얼, v1.27; 브루커 AXS, 인크., 미국 53711 위스콘신주)을 사용하여 수행하였다. 제시된 경우에, 결정은 데이터 수집 동안 옥스포드 크리오시스템즈(Oxford Cryosystems) 크리오스트림 냉각기 (Cosier, J. et al., J. Appl. Cryst., 19:105 (1986))의 냉각 스트림으로 냉각시켰다. 구조는 직접적 방법에 의해 해석하고, 결정학적 패키지 SHELXTL (참조: APEX2 사용자 매뉴얼, v1.27; 브루커 AXS, 인크., 미국 53711 위스콘신주)을 사용하여 관찰된 반사에 기초하여 정밀화하였다. 유도된 원자 파라미터 (좌표 및 온도 인자)를 전체 행렬 최소-제곱을 통해 정밀화하였다. 정밀화에서 최소화된 함수는 $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$ 였다. R은 $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ 로서 정의되고, $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ 이며, 여기서 w는 관찰된 강도에서의 오차에 기초한 적절한 가중 함수이다. 모든 정밀화 단계에서 차등 맵을 검사하였다. 수소가 등방성 온도 인자를 갖는 이상적인 위치에 도입되었지만, 수소 파라미터는 변경되지 않았다. 단위 셀 파라미터는 문헌 [Stout et al., X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, MacMillan (1968)]에 기재된 절차에 따라 획득하였다.

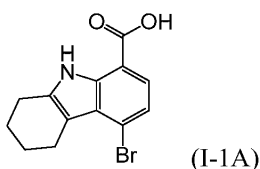
[0320] 화학 명칭은 켐바이오드로우 울트라(ChemBioDraw Ultra), 버전 12.0 (캠브리지소프트(CambridgeSoft))를 사용하여 결정하였다.

[0321]	약어
[0322]	Ac 아세틸
[0323]	ACN 아세토니트릴
[0324]	AcOH 아세트산
[0325]	aq. 수성
[0326]	anhyd. 무수
[0327]	Boc tert-부틸옥시카르보닐
[0328]	BOP 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[0329]	Cbz 벤질옥시카르보닐
[0330]	Conc. 농도
[0331]	DCM 디클로로메탄
[0332]	DDQ 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논
[0333]	DIEA 디이소프로필에틸아민
[0334]	DMF N,N-디메틸포름아미드
[0335]	DMSO 디메틸 술폭시드
[0336]	dppf 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
[0337]	EDC 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸-카르보디이미드 히드로클로라이드
[0338]	eq. 또는 Eq. 또는 equiv. 당량
[0339]	EtOAc 에틸 아세테이트
[0340]	h 또는 hr 시간
[0341]	HATU 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0342]	HOAT 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸
[0343]	HOBT 1-히드록시벤조트리아졸
[0344]	LC 액체 크로마토그래피
[0345]	LCMS 또는 LC/MS 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법
[0346]	Me 메틸
[0347]	MeOH 메탄올
[0348]	MHz 메가헤르츠
[0349]	min. 분
[0350]	M^{+} ($M+H$) ⁺
[0351]	M^{+1} ($M+H$) ⁺
[0352]	MS 질량 분광측정법
[0353]	m/z 질량 대 전하 비
[0354]	N 노르말
[0355]	NMP N-메틸피롤리딘

- [0356] NMR 핵 자기 공명
- [0357] ppm 백만분율
- [0358] Ret 시간 또는 Rt 체류 시간
- [0359] sat. 또는 sat'd. 포화
- [0360] sec 초
- [0361] TFA 트리플루오로아세트산
- [0362] THF 테트라히드로푸란
- [0363] 중간체 1
- [0364] 5-브로모-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



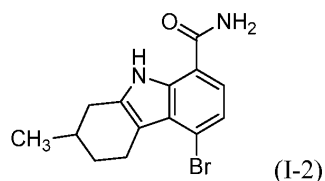
- [0365]
- [0366] 중간체 1A: 5-브로모-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산



- [0367]
- [0368] 아세트산 (80 mL) 중 4-브로모-2-히드라지닐벤조산 히드록로라이드 [하기에 따라 제조됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 중간체 46-1, 단계 1] (5.00 g, 18.69 mmol)의 현탁액을 시클로헥사논 (2.32 mL, 22.4 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 100-105℃에서 3.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 연화처리하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 행구고, 공기-건조시켰다. 고체를 물 중에서 초음파처리하고, 침전물을 여과에 의해 다시 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산을 탁한 황색 분말로서 수득하였다 (3.05 g, 56% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 294, 296 (M+H)⁺.
- [0369] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 (1 H, br. s.), 10.80 (1 H, s), 7.34 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.04 (1 H, d, J=8.1 Hz), 2.84 (2 H, br. s.), 2.60 (2 H, br. s.), 1.63 (4 H, br. s.).
- [0370] 중간체 1:
- [0371] THF (40 mL) 중 5-브로모-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산 (1.50 g, 5.10 mmol)의 혼합물을 HOAT (0.833 g, 6.12 mmol) 및 EDC (1.173 g, 6.12 mmol)로 처리하고, 현탁액을 실온에서 교반하였다. 2.25시간 후, 혼합물을 무수 암모니아로 약 2분 동안 버블링하여 농후한 슬러리를 형성하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 암모니아로 약 1분 동안 다시 버블링하였다. 추가로 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 0.1 M 수성 NaOH로 2회에 이어서 순차적으로 1 M 수성 HCl 및 포화 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 5-브로모-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드를 담갈색 고체로서 수득하였으며 (1.105 g, 67% 수율, 순도 약 90%), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 질량 스펙트럼 m/z 293, 295 (M+H)⁺.
- [0372] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (1 H, s), 8.02 (1 H, br. s.), 7.44 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.38 (1 H, br. s.), 7.14 (1 H, d, J=8.1 Hz), 2.99 (2 H, br. s.), 2.75 (2 H, br. s.), 1.78 (4 H, br. s.).

[0373] 중간체 2

[0374] (RS)-5-브로모-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



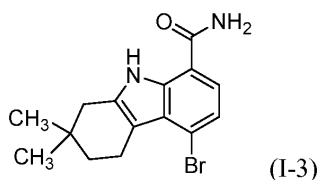
[0375]

[0376] 중간체 1을 제조하는데 사용된 절차에 따라, (RS)-3-메틸시클로헥사논을 (RS)-5-브로모-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 307, 309 (M+H)⁺.

[0377] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.97-2.79 (m, 2H), 2.32 (dd, J=16.7, 9.5 Hz, 1H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.50-1.33 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[0378] 중간체 3

[0379] 5-브로모-2,2-디메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



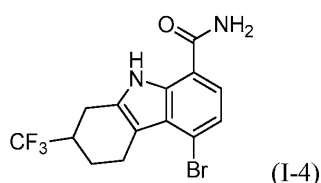
[0380]

[0381] 중간체 1을 제조하는데 사용된 절차에 따라, 3,3-디메틸시클로헥사논을 5-브로모-2,2-디메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 321, 323 (M+H)⁺.

[0382] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.38 (br. s., 1H), 7.15 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.98 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.57 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.00 (s, 6H).

[0383] 중간체 4

[0384] (RS)-5-브로모-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



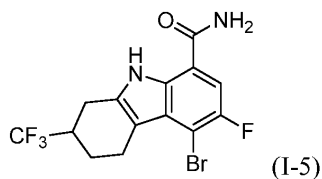
[0385]

[0386] 중간체 1을 제조하는데 사용된 절차에 따라, (RS)-3-트리플루오로메틸시클로헥사논을 (RS)-5-브로모-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 361, 363 (M+H)⁺.

[0387] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.19 (s, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.49 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.41 (br. s., 1H), 7.18 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.39-3.24 (m, 1H), 3.13 (dd, J=16.0, 4.3 Hz, 1H), 3.00-2.65 (m, 3H), 2.19 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.74-1.58 (m, 1H).

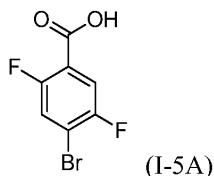
[0388] 중간체 5

[0389] (RS)-5-브로모-6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



[0390]

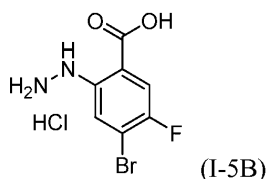
[0391] 중간체 5A: 4-브로모-2,5-디플루오로벤조산



[0392]

[0393] 드라이 아이스-아세톤 조 내에서 냉각된 건조 디에틸 에테르 (10 mL) 중 1,4-디브로모-2,5-디플루오로벤젠 (640 mg, 2.35 mmol)의 용액을 핵산 중 2.5 M n-부틸리튬 (1.04 mL, 2.59 mmol)으로 적가 처리하였다. 용액을 -78 °C에서 30분 동안 교반한 다음, 드라이 아이스의 조각으로 처리하였다. 냉각 조를 5분 후에 제거하고, 혼합물을 실온으로 가온하면서 추가로 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 포화 수성 NaHCO₃으로 2회 세척하였다. 합한 수성 상을 1 M 수성 HCl을 사용하여 산성화시키고, DCM으로 2회 추출하고, 합한 유기 상을 건조시키고, 농축시켜 4-브로모-2,5-디플루오로벤조산을 백색 고체로서 수득하였다 (297 mg, 53% 수율).

[0394] 중간체 5B: 4-브로모-5-플루오로-2-히드라지닐벤조산 히드로클로라이드



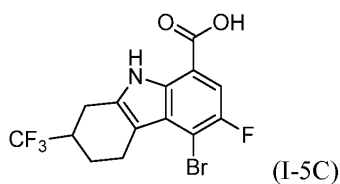
[0395]

[0396] N-메틸-2-피롤리디논 (2 mL) 중 4-브로모-2,5-디플루오로벤조산 (2.50 g, 10.6 mmol) 및 히드라진 (3.81 mL, 121 mmol)의 혼합물을 95°C에서 4시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 격렬히 교반되는 6 M 수성 HCl (400 mL)에 붓고, 이를 NaCl-빙조 내에서 냉각시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 6 M 수성 HCl (200 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 4-브로모-5-플루오로-2-히드라지닐벤조산 히드로클로라이드를 황색 고체로서 수득하였으며 (1.88 g, 71% 순도, 44% 수율), 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0397] 중간체 5B의 대안적 합성:

[0398] NaCl-빙조 상에서 교반되는 37% 수성 HCl (42.7 mL) 및 물 (14.3 mL)의 혼합물 중 2-아미노-4-브로모-5-플루오로벤조산 (10.0 g, 42.7 mmol)의 현탁액을 물 (15.7 mL) 중 아질산나트륨 (3.24 g, 47.0 mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 첨가가 완결되었을 때, 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 37% 수성 HCl (27.5 mL) 중 염화주석(II) 2수화물 (28.9 g, 128 mmol)의 용액을 적가하였다. 냉각 조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 농후한 현탁액을 여과하고, 수집된 침전물을 물로 완전히 세척하고, 감압 하에 밤새 건조시켰다. 고체를 초음파처리하면서 MeOH로 연화처리하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, MeOH로 세척하고, 건조시켰다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 DCM으로 연화처리하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시키고, 2종의 고체를 합하여 4-브로모-5-플루오로-2-히드라지닐벤조산 히드로클로라이드를 백색 고체로서 수득하였다 (5.37 g, 44% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 249, 251 (M+H)⁺.

[0399] 중간체 5C: 5-브로모-6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산



[0400]

[0401] 아세트산 (8.0 mL) 중 4-브로모-5-플루오로-2-히드라지닐벤조산 히드로클로라이드 (5.00 g, 17.5 mmol), 및 (RS)-3-트리플루오로메틸시클로헥사논 (4.07 g, 24.5 mmol)의 혼합물을 78℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 현탁시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켰다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 DCM 중에 현탁시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 건조시키고, 2종의 침전물을 합하여 5-브로모-6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산을 담오렌지색 고체로서 수득하였다 (4.10 g, 55% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 380, 382 ($M+H$)⁺.

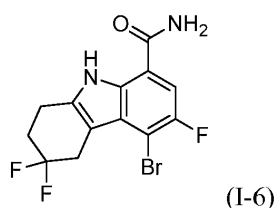
[0402] 중간체 5:

[0403] DMF (25 mL) 중 5-브로모-6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산 (2.00 g, 5.26 mmol), NH_4Cl (2.81 g, 52.6 mmol) 및 HATU (2.20 g, 5.79 mmol)의 용액을 트리에틸아민 (3.67 mL, 26.3 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 빙수 (30 mL)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (60 mL)로 세척하였다. 수집된 고체를 톨루엔 (30 mL) 중에 2회 현탁시키고, 진공 하에 농축시킨 다음, 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 10% MeOH/EtOAc-헥산 (0-100%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 5-브로모-6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드를 담황색 고체로서 수득하였다 (1.55 g, 74% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 379, 381 ($M+H$)⁺.

[0404] 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.46 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J=16.1, 4.4$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J=16.4, 5.3$ Hz, 1H), 3.06-2.93 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.79-2.59 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.86-1.65 (m, 1H).

[0405] 중간체 6

[0406] 5-브로모-3,3,6-트리플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



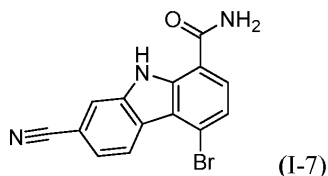
[0407]

[0408] 중간체 5B를 중간체 5로 전환시키는데 사용된 절차에 따라, 4,4-디플루오로시클로헥사논을 5-브로모-3,3,6-트리플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 347, 349 ($M+H$)⁺.

[0409] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.34 (s, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.64 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 7.57 (br. s., 1H), 3.54 (t, $J=14.4$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.31 (tt, $J=13.9, 6.7$ Hz, 2H).

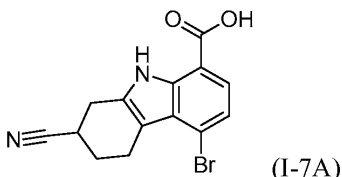
[0410] 중간체 7

[0411] 4-브로모-7-시아노-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



[0412]

[0413] 중간체 7A: (RS)-5-브로모-2-시아노-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산

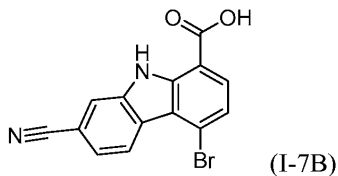


[0414]

[0415] 아세트산 (4.3 mL) 중 (RS)-3-옥소시클로헥산카르보닐리트릴 (0.200 g, 1.62 mmol) 및 4-브로모-2-히드라지닐벤조산 히드록로라이드 [하기에 따라 제조됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 중간체 46-1, 단계 1] (0.434 g, 1.62 mmol)의 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르 (8 mL)로 희석하고, 5분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에테르로 세척하고, 건조시켜 (RS)-5-브로모-2-시아노-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산을 고체로서 수득하였다 (403 mg, 78% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 319, 321 ($M+H$)⁺.

[0416] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.15 (br. s., 1H), 11.16 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.24-2.99 (m, 4H), 2.09 (q, J=5.9 Hz, 2H).

[0417] 중간체 7B: 4-브로모-7-시아노-9H-카르바졸-1-카르복실산



[0418]

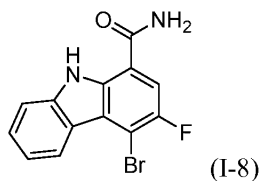
[0419] THF (7 mL) 중 (RS)-5-브로모-2-시아노-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산 (346 mg, 1.08 mmol)의 용액을 DDQ (541 mg, 2.39 mmol)로 처리하고, 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 5-브로모-2-시아노-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산 (50.0 mg, 0.157 mmol) 및 DDQ (78.0 mg, 0.345 mmol)의 동일한 반응으로부터의 혼합물을 합하고, 합한 혼합물을 디에틸 에테르 (20 mL)로 희석하고, 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에테르로 세척하고, 건조시켜 4-브로모-7-시아노-9H-카르바졸-1-카르복실산을 수득하였다 (346 mg, 89% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 315, 317 ($M+H$)⁺.

[0420] 중간체 7:

[0421] THF (10 mL) 중 4-브로모-7-시아노-9H-카르바졸-1-카르복실산 (340 mg, 1.08 mmol), EDC (248 mg, 1.30 mmol) 및 HOBT (198 mg, 1.30 mmol)의 혼합물을 28% 수성 암모니아 (0.21 mL) 및 DIEA (0.30 mL, 1.72 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 세척하고, 건조시켜 4-브로모-7-시아노-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (196 mg, 58% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 314, 316 ($M+H$)⁺.

[0422] 중간체 8

[0423] 4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



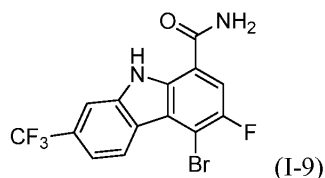
[0424]

[0425] 중간체 7을 제조하는데 사용된 절차에 따라, 시클로헥사논 및 4-브로모-5-플루오로-2-히드라지닐벤조산 히드로클로라이드 [중간체 5B]를 4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 307, 309 ($M+H$)⁺, 290, 292 ($M+H-NH_3$)⁺.

[0426] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.73 (dd, J=8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.54 (ddd, J=8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J=8.1, 7.1, 1.0 Hz, 1H).

[0427] 중간체 9

[0428] 4-브로모-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



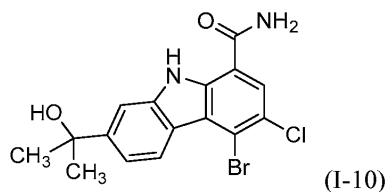
[0429]

[0430] 중간체 7A를 중간체 7로 전환시키는데 사용된 절차에 따라, 5-브로모-6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산 [중간체 5C]을 4-브로모-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 416, 418 ($M+H+CH_3CN$)⁺.

[0431] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.83 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.4, 1.1 Hz, 1H).

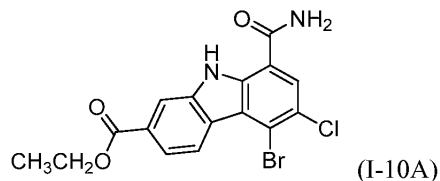
[0432] 중간체 10

[0433] 4-브로모-3-클로로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



[0434]

[0435] 중간체 10A: 에틸 5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-9H-카르바졸-2-카르복실레이트



[0436]

[0437] CCl₄ (10 mL) 및 DMF (2 mL) 중 에틸 5-브로모-8-카르바모일-9H-카르바졸-2-카르복실레이트 [하기에 기재된 절차에 따라 합성됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 중간체 48-1] (0.100 g, 0.277 mmol) 및 N-클로로로숙신이미드 (톨루엔으로부터 재결정화됨; 0.037 g, 0.277 mmol)의 혼합물을 실온에서 112시간 동안 교반하였다. 혼합물을

여과하고, 수집된 침전물을 CCl_4 로 세척하고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (40 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산에 이어서 EtOAc-헥산 (30%에 이어서 50%)로 용리시키면서 정제하여 에틸 5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-9H-카르바졸-2-카르복실레이트를 숟가락모양의 백색 고체로서 수득하였다 (0.071g, 65% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 395, 397 ($M+H$)⁺.

[0438] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.13 (s, 1H), 8.77 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 4.38 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

[0439] 중간체 10A의 대안적 제조:

[0440] 에틸 5-브로모-8-카르바모일-9H-카르바졸-2-카르복실레이트 (90 g, 249 mmol), CCl_4 (2900 mL), 및 NMP (600 mL)의 혼합물에 N-클로로숙신이미드 (36.1 g, 271 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 고체를 진공 여과에 의해 수집하였다. 고체를 MeOH (1L) 중에서 60°C에서 2시간 동안 교반하고, 현탁액을 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 에틸 5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-9H-카르바졸-2-카르복실레이트를 수득하였다 (69.5 g, 167 mmol, 67% 수율, 95% 순도).

[0441] 여과물을 감압 하에 농축시켜 CCl_4 를 제거하였다. 잔류 NMP 용액을 물 (2 L)로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 추가의 에틸 5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-9H-카르바졸-2-카르복실레이트를 수득하였다 (13.7 g, 25% 수율, 75% 순도).

[0442] 중간체 10:

[0443] THF (200 mL) 중 에틸 5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-9H-카르바졸-2-카르복실레이트 (4.14 g, 10.5 mmol)의 용액을 드라이 아이스-아세톤 조 내에서 냉각시키고, 헥산 중 1.6 M 메틸리튬 (45.8 mL, 73.2 mmol)으로 30분에 걸쳐 조금씩 처리하였다. 혼합물을 -78°C에서 60분 동안 교반한 다음, 포화 수성 NH_4Cl 로 조금씩 처리하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 2회 세척하였다. 모든 수성 상을 합하고, DCM으로 추출하고, 이 유기 상을 물로 세척하였다. 모든 유기 상을 합하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로부터 결정화하여 고체를 수득하였다. 모액의 농축으로부터의 잔류물을 실리카 겔 (330 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc-헥산 (0-100%로의 구배)으로 용리시키면서 정제하여 추가의 고체를 수득하였다. 2종의 고체를 합하여 4-브로모-3-클로로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복사미드를 담황색 고체로서 수득하였다 (3.13 g, 78% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 363, 365, ($M+H-H_2O$)⁺.

[0444] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.71 (s, 1H), 8.56 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.42 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1H), 1.52 (s, 6H).

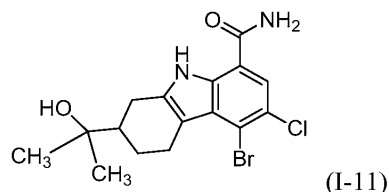
[0445] 중간체 10의 대안적 제조:

[0446] 질소 하에 THF (700 mL) 중 에틸 5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-9H-카르바졸-2-카르복실레이트 (58.56 g, 148 mmol)의 현탁액을 아세톤-드라이 아이스 조 내에서 -15°C로 냉각시켰다. 혼합물을 내부 온도가 -15°C 내지 -10°C에서 남아있도록 하는 속도로 THF 중 3 M 메틸마그네슘 클로라이드 (395 mL, 1.19 mol)로 적가 처리하였다. 5시간 후, 혼합물을 각각 분쇄 얼음 약 1.5 L 및 포화 수성 NH_4Cl 500 mL를 함유하는 3개의 용기에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 상을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을, 1개는 에틸 5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-9H-카르바졸-2-카르복실레이트 146 mmol로부터 출발하고 나머지는 에틸 5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-9H-카르바졸-2-카르복실레이트 142 mmol로부터 출발한 2개의 추가의 배치로부터의 물질과 합하고, 아세톤 (250 mL) 중에서 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 세척하고, 건조시켜 4-브로모-3-클로로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복사미드를 고체로서 수득하였다 (134.56 g). 여과물을 농축시키고, 잔류물을 아세톤 중에서 1시간 동안 다시 교반하여 침전물을 형성시키고, 이를 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 세척하고, 건조시켜 추가의 4-브로모-3-클로로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복사미드를 고체로서 수득하였으며 (7.36 g), 총 141.92 g였다 (88% 수율). 제2 여과로부터의 여과물을 다른 배치로부터의 불순한 물질과 합하고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (40-100%의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 추가의 4-브로모-3-클로로-7-(2-히드록시프로판-2-

일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 수득하였다.

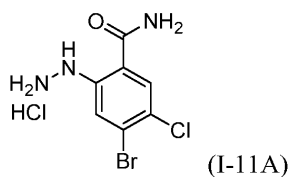
[0447] 중간체 11

[0448] (RS)-5-브로모-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



[0449]

[0450] 중간체 11A: 4-브로모-5-클로로-2-히드라지닐벤조산 히드로클로라이드

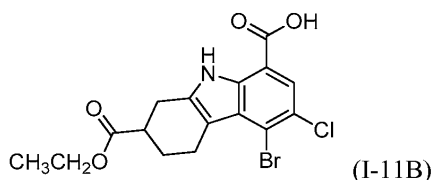


[0451]

[0452] 물 (14.8 mL) 중 아질산나트륨 (3.03 g, 43.9 mmol)의 용액을 온도가 0℃를 초과하지 않도록 하는 속도로 NaCl-빙조 상에서 -10℃에서 교반되는 37% 수성 HCl (39.9 mL) 및 물 (13.3 mL) 중 2-아미노-4-브로모-5-클로로벤조산 (10.0 g, 39.9 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 생성된 현탁액을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 37% 수성 HCl (17 mL) 중 염화주석(II) 수화물 (22.7 g, 120 mmol)의 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 60분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 밤새 공기-건조시켜 4-브로모-5-클로로-2-히드라지닐벤조산 히드로클로라이드를 회백색 고체로서 수득하였다 (12.86 g, 96% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 365, 267 ($M+H$)⁺.

[0453] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (s, 1H).

[0454] 중간체 11B: (RS)-5-브로모-6-클로로-2-(에톡시카르보닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산

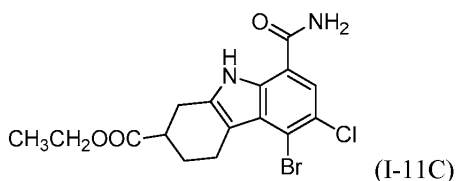


[0455]

[0456] 톨루엔 (188 mL) 중 4-브로모-5-클로로-2-히드라지닐벤조산 히드로클로라이드 (12.89 g, 37.6 mmol), 에틸 (RS)-3-옥소시클로헥산카르복실레이트 (7.03 g, 41.3 mmol) 및 아세트산 (6.45 mL, 113 mmol)의 현탁액을 105℃에서 밤새 가열하였다. 16시간 후, 추가의 아세트산 (6 mL) 및 에틸 3-(RS)-옥소시클로헥산카르복실레이트 (2.00 g)를 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 4.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 톨루엔 (100 mL) 및 TFA (20 mL)와 합하였다. 현탁액을 90℃에서 밤새 가열하였다. 냉각된 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 중에 현탁시켰다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 세척하고, 공기-건조시켜 (RS)-5-브로모-6-클로로-2-(에톡시카르보닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산을 황색 고체로서 수득하였다 (11.0 g, 73% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 400, 402 ($M+H$)⁺.

[0457] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.44 (br. s., 1H), 11.24 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.12 (qd, J=7.1, 2.3 Hz, 2H), 3.23-2.81 (m, 5H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[0458] 중간체 11C: 에틸 (RS)-5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트



[0459]

[0460] 중간체 7을 제조하는데 사용된 절차에 따라, (RS)-5-브로모-6-클로로-2-(에톡시카르보닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산을 에틸 (RS)-5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트로 담갈색 고체로서 전환시켰다 (8.54 g, 78% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 399, 401 ($M+H$)⁺.

[0461] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.44 (br. s., 1H), 11.24 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.12 (qd, J=7.1, 2.3 Hz, 2H), 3.23-2.81 (m, 5H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[0462] 상기 물질은 (RS)-5-브로모-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복시아미드로 오염되어 있었다 (10-15%). 질량 스펙트럼 m/z 370, 372, 374 ($M+H$)⁺. 불순한 물질을 후속 반응에 사용하였다.

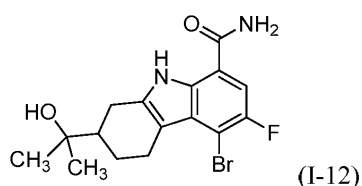
[0463] 중간체 11:

[0464] THF (200 mL) 중 불순한 에틸 (RS)-5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트 (7.03 g, 17.6 mmol)의 용액을 드라이 아이스-아세톤 조 내에서 냉각시키고, THF 중 1.6 M 메틸리튬 (66.0 mL, 106 mmol)으로 40분에 걸쳐 조금씩 처리하였다. 60분 후, 혼합물을 -78℃에서 포화 수성 NH₄Cl로 천천히 처리하고, 실온으로 가온하면서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 물 및 염수로 순차적으로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (120 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc-헥산 (0-100%로의 구배)으로 용리시키면서 정제하여 (RS)-5-브로모-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복시아미드를 황색 고체로서 수득하였다 (4.66 g). 질량 스펙트럼 m/z 385, 387 ($M+H$)⁺.

[0465] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 3.28 (d, J=5.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, J=17.1, 4.7 Hz, 1H), 2.79-2.66 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.14 (d, J=9.5 Hz, 1H), 1.66 (td, J=11.4, 4.1 Hz, 1H), 1.33 (qd, J=12.4, 5.2 Hz, 1H), 1.15 (s, 6H).

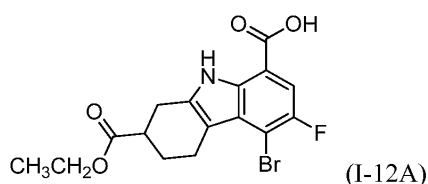
[0466] 중간체 12

[0467] (RS)-5-브로모-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복시아미드



[0468]

[0469] 중간체 12A: (RS)-5-브로모-2-(에톡시카르보닐)-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산

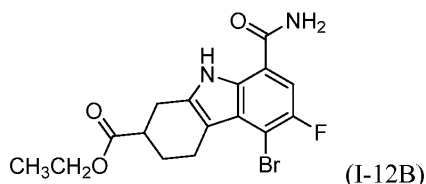


[0470]

[0471] 톨루엔 (90 mL) 중 4-브로모-5-플루오로-2-히드라지닐벤조산 히드록로라이드 [중간체 5B] (5.37 g, 18.8 mmol), 에틸 (RS)-3-옥소시클로헥산카르복실레이트 (3.52 g, 20.7 mmol) 및 아세트산 (3.23 mL, 56.4 mmol)의 혼합물을 110℃에서 20시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔 (43 mL) 및 TFA

(11 mL)로 회석하였다. 혼합물을 90-94℃에서 밤새 교반하였다. 냉각된 혼합물을 EtOAc로 회석하고, 초음파처리하고, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 초음파처리하면서 EtOAc 중에 현탁시켜 또 다른 침전물을 생성시키고, 이를 또한 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 세척하였다. 합한 고체를 MeOH로 2회 연화처리하여 고체를 수득하였다. 합한 여과물을 농축시키고, 잔류물을 MeOH로 연화처리하여 추가의 고체를 수득하였다. 고체를 합하여 (RS)-5-브로모-2-에톡시카르보닐-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산을 연황색 고체로서 수득하였다 (3.38 g). 질량 스펙트럼 m/z 384, 386 ($M+H$)⁺.

[0472] 중간체 12B: 에틸 (RS)-5-브로모-8-카르바모일-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트



[0473]

[0474] THF (10 mL) 및 DCM (1.7 mL) 중 (RS)-5-브로모-2-(에톡시카르보닐)-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산 (0.513 g, 1.34 mmol), EDC (0.384 g, 2.00 mmol), 및 HOBt (0.307 g, 2.00 mmol)의 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 수성 NH_4OH (28%, 0.078 mL, 2.00 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 회석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 에 이어서 염수로 2회 세척하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 초음파처리하면서 MeOH로 연화처리하여 에틸 (RS)-5-브로모-8-카르바모일-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트를 황색 고체로서 수득하였다 (0.432 g, 84% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 383, 385 ($M+H$)⁺.

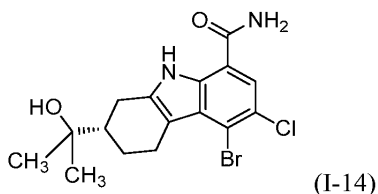
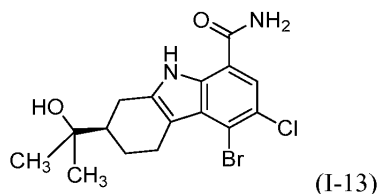
[0475] 중간체 12:

[0476] -78℃에서 THF (200 mL) 중 에틸 (RS)-5-브로모-8-카르바모일-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트 (10.0 g, 26.1 mmol)의 용액을 에테르 중 1.6 M 메틸리튬 (49 mL, 78 mmol)으로 30분에 걸쳐 적가 처리하였다. 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 교반한 다음, 추가의 메틸리튬 용액 (33 mL)으로 25분에 걸쳐 처리하였다. 혼합물을 -78℃에서 추가로 90분 동안 교반한 다음, 포화 수성 NH_4Cl 로 처리하고, 실온으로 가온하였다. 혼합물을 EtOAc로 회석하고, 물 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (약 100 mL) 중에 용해시키고, 실리카 겔의 패드가 상부에 있는 셀라이트(CELITE)®의 패드를 통해 여과하였다. 셀라이트® 및 실리카 겔을 EtOAc (약 1000 mL)로 추가로 세척하였다. 합한 여과물을 농축시켜 (RS)-5-브로모-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드를 연황색 고체로서 수득하였다 (9.24 g, 96% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 369, 371 ($M+H$)⁺.

[0477] 중간체 13 및 14

[0478] (R)-5-브로모-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (I-13), 및

[0479] (S)-5-브로모-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (I-14)



[0480]

[0481] (RS)-5-브로모-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [중간체 11]의 샘플 (2.35 g)을 키랄 초임계 유체 크로마토그래피 (칼럼: 키랄팩(CHIRALPAK)® IA (3 × 25 cm, 5 μm); 이동상: CO_2 -MeOH (50:50), 124 mL/분에서, 100 bar, 45℃; 샘플 제조: MeOH-DMSO (4:1) 중 39 mg/mL; 주입: 2.33 mL))에 의해 분리하였다. 칼럼으로부터 용리시킨 제1 피크는 (R)-5-브로모-6-클로로-2-(2-히드록시프

로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 [중간체 13]를 황색 고체로서 제공하였다 (1.15 g). 질량 스펙트럼 m/z 385, 387 ($M+H$)⁺.

[0482] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57-7.45 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.27 (d, J=4.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, J=17.2, 4.7 Hz, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.37-1.26 (m, 1H), 1.14 (s, 6H).

[0483] 칼럼으로부터 용리시킨 제2 피크는 (S)-5-브로모-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 [중간체 14]를 회백색 고체로서 제공하였다 (0.92 g). 질량 스펙트럼 m/z 385, 387 ($M+H$)⁺.

[0484] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 4.23 (s, 1H), 3.27 (d, J=5.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, J=17.1, 4.6 Hz, 1H), 2.72 (t, J=11.8 Hz, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.12 (d, J=9.2 Hz, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.38-1.24 (m, 1H), 1.14 (s, 6H).

[0485] 중간체 13의 절대 배위는 화합물을 과량의 1,2-디클로로에탄-EtOAc-아세트산 중에 용해시키고, 용매를 실온에서 천천히 증발시켜 디-아세트산 용매화물을 수득함으로써 제조된 결정의 단결정 X선 분석에 의해 확인하였다. 단위 셀 치수: $a = 11.690(2)\text{\AA}$, $b = 7.0901(9)\text{\AA}$, $c = 14.427(3)\text{\AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 110.607(5)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$; 부피 = $1119.2(3)\text{\AA}^3$; 부피/단위 셀 내 분자의 개수 = 560 $\text{\AA}^3$; 공간군: P2₁; 중간체 30의 분자/비대칭 단위 (Z'): 1; 밀도 (계산치) 1.501 g/cm^{-3} . 실온에서의 분율 원자 좌표는 표 1에 제공되어 있으며, 구조의 도시는 도 1에 제공되어 있다.

[0486] 표 1

[0487] 실온에서의 중간체 13의 디-아세트산 용매화물에 대한 분율 원자 좌표

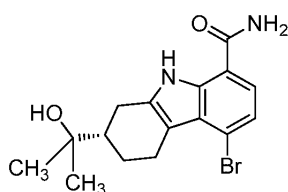
원자	X	Y	Z	원자	X	Y	Z
Br1	0.7129	0.3740	0.6642	O6	0.7118	0.4731	0.0663
Cl1	0.7740	0.3738	0.4607	C20	0.5791	0.2200	0.0206
N1	0.2665	0.3652	0.4430	H1	0.1973	0.3602	0.3950
O1	0.2004	0.3636	0.2416	H2	0.1212	0.2621	0.5441
C1	0.1772	0.3609	0.5790	H3	0.1327	0.4793	0.5676
C2	0.5901	0.3791	0.5379	H4	0.5548	0.3721	0.3046
C3	0.2812	0.3738	0.5418	H5	0.5091	0.4833	0.7321
C4	0.3773	0.3661	0.4329	H6	0.4813	0.2674	0.7370
C5	0.4669	0.3740	0.5291	H7	0.2569	0.1852	0.6979
C6	0.3082	0.3690	0.2482	H8	0.2826	0.3705	0.1095
C7	0.5312	0.3740	0.3598	H9	0.4142	0.3755	0.1729
C8	0.4074	0.3753	0.3462	H10	0.1460	0.2951	0.8728
C9	0.4036	0.3762	0.5976	H11	0.0219	0.5258	0.7703
C10	0.4463	0.3870	0.7085	H12	0.0232	0.5455	0.6624
C11	0.6203	0.3747	0.4534	H13	0.1355	0.6145	0.7528
C12	0.2289	0.3165	0.6913	H14	0.0720	0.0559	0.7005
N2	0.3387	0.3721	0.1672	H15	-0.0148	0.2037	0.6289
O2	0.1932	0.2852	0.8423	H16	-0.0205	0.1714	0.7347
C13	0.1290	0.3293	0.7384	H17	0.3637	0.4190	0.8124
C14	0.0723	0.5210	0.7302	H18	0.3175	0.5675	0.7267
C15	0.0325	0.1757	0.6967	H19	0.0671	0.3654	0.1347
C16	0.3389	0.4360	0.7413	H20	-0.1430	0.4843	-0.0980
O3	0.0996	0.3570	-0.0085	H21	-0.1761	0.2992	-0.0536
C17	0.0053	0.3621	0.0046	H22	-0.1116	0.2873	-0.1321
O4	-0.0020	0.3642	0.0929	H23	0.7379	0.5591	0.1062
C18	-0.1174	0.3580	-0.0772	H24	0.6424	0.1271	0.0321
C19	0.6259	0.3810	0.0872	H25	0.5538	0.2622	-0.0469
O5	0.5910	0.4309	0.1503	H26	0.5107	0.1656	0.0330

[0488]

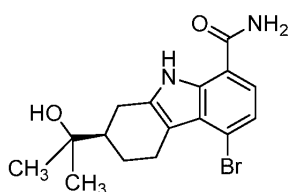
[0489] 중간체 15 및 16

[0490] (S)-5-브로모-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (I-15), 및

[0491] (R)-5-브로모-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (I-16)



(I-15)



(I-16)

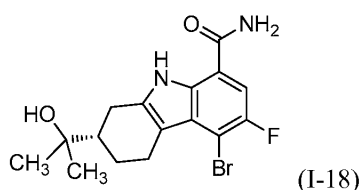
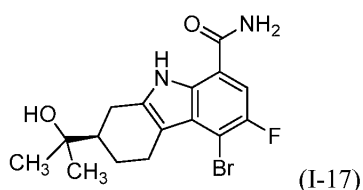
[0492]

[0493] (RS)-5-브로모-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [하기에 기재된 절차에 따라 합성됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 73-1]의 샘플 (4.03 g)을 키랄 초임계 유체 크로마토그래피 (칼럼: OD-H (3x25cm, 5 μm); 이동상: CO₂-MeOH (65:35), 150 mL/분에서, 100 bar, 40℃; 샘플 제조: MeOH 중 66.5 mg/mL; 주입: 1.2 mL)에 의해 분리하였다. 칼럼으로부터 용리시킨 제1 피크는 (S)-5-브로모-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [중간체 15]를 담황색 고체로서 제공하였다 (1.79 g). 칼럼으로부터 용리시킨 제2 피크는 (R)-5-브로모-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [중간체 16]를 담황색 고체로서 제공하였다 (1.82 g).

[0494] 중간체 17 및 18

[0495] (R)-5-브로모-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (I-17), 및

[0496] (S)-5-브로모-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (I-18)



[0497]

[0498] (RS)-5-브로모-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [중간체 12]의 샘플을 키랄 초임계 유체 크로마토그래피 (칼럼: 키랄팩® OD-H (3 × 25 cm, 5 μm); 이동상: CO₂-MeOH (70:30), 150 mL/분에서, 40℃)에 의해 분리하였다. 칼럼으로부터 용리시킨 제1 피크는 (R)-5-브로모-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [중간체 17]를 제공하였다. 칼럼으로부터 용리시킨 제2 피크는 (S)-5-브로모-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [중간체 18]를 제공하였다. 2종의 거울상이성질체의 질량 스펙트럼 및 ¹H NMR 스펙트럼은 동일하였다. 질량 스펙트럼 m/z 369, 371 (M+H)⁺.

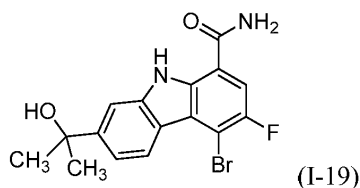
[0499] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.55 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 4.24 (s, 1H), 3.26 (dd, J=15.8, 4.4 Hz, 1H), 2.93 (dd, J=17.1, 4.6 Hz, 1H), 2.72 (t, J=11.7 Hz, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.12 (d, J=9.2 Hz, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 및 1.32 (qd, J=12.4, 5.3 Hz, 1H).

[0500] 대안적 초임계 유체 크로마토그래피 분리:

[0501] (RS)-5-브로모-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [중간체 12]의 샘플을 키랄 초임계 유체 크로마토그래피 (칼럼: 키랄팩® AD-H (3 × 25 cm, 5 μm); 이동상: CO₂-MeOH (55:45), 150 mL/분에서, 40℃)에 의해 분리하였다. 칼럼으로부터 용리시킨 제1 피크는 (S)-5-브로모-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [중간체 18]를 제공하였다. 칼럼으로부터 용리시킨 제2 피크는 (R)-5-브로모-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [중간체 17]를 제공하였다.

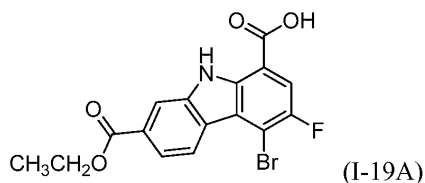
[0502] 중간체 19

[0503] 4-브로모-3-플루오로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



[0504]

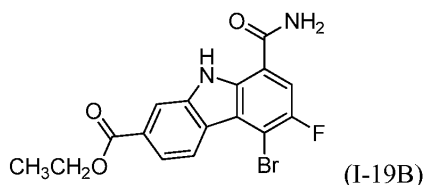
[0505] 중간체 19A: 4-브로모-7-에톡시카르보닐-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복실산



[0506]

[0507] THF (45 mL) 중 (RS)-5-브로모-2-(에톡시카르보닐)-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산 [중간체 12A] (2.87 g, 7.47 mmol) 및 DDQ (3.73 g, 16.4 mmol)의 용액을 60℃에서 90분 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 EtOAc (약 50 mL)로 희석하고, 60분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 세척하고, 건조시켰다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 초음파처리하면서 MeOH로 연화처리하고, 여과하고, 침전물을 MeOH로 세척하고, 건조시켰다. 2종의 침전물을 합하여 4-브로모-7-에톡시카르보닐-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복실산을 연황색 고체로서 수득하였다 (2.39 g, 84% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 380, 382 ($M+H$)⁺.

[0508] 중간체 19B: 에틸 5-브로모-8-카르바모일-6-플루오로-9H-카르바졸-2-카르복실레이트



[0509]

[0510] THF (30 mL) 및 DCM (5 mL) 중 4-브로모-7-(에톡시카르보닐)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복실산 (2.39 g, 6.29 mmol), EDC (1.81 g, 9.43 mmol) 및 HOBt (1.44 g, 9.43 mmol)의 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 수성 NH₄OH (28%, 0.367 mL, 9.43 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃에 이어서 염수로 2회 세척하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 초음파처리하면서 MeOH로 연화처리하여 에틸 5-브로모-8-카르바모일-6-플루오로-9H-카르바졸-2-카르복실레이트를 연황색 고체로서 수득하였다 (2.26 g, 95% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 379, 381 ($M+H$)⁺.

[0511] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.02 (s, 1H), 8.70 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.51 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 4.37 (q, J=6.9 Hz, 2H), 및 1.37 (t, J=7.1 Hz, 3H).

[0512] ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 8.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.12 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.58-1.36 (m, 4H), 및 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0513] 중간체 19B의 대안적 합성:

[0514] THF (2 mL) 및 아세토니트릴 (2 mL) 중 에틸 5-브로모-8-카르바모일-9H-카르바졸-2-카르복실레이트 [하기에 기재된 절차에 따라 합성됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 중간체 48-1] (0.100 g, 0.277 mmol) 및 1-(클로로메틸)-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2] 옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) [셀렉트플루오르 (SELECTFLUOR)®] (0.100 g, 0.554 mmol)의 혼합물을 60℃에서 밤새 가열하였다. 냉각된 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 에틸 5-브로모-8-카르바모일-3-플루오로-9H-카르바졸-2-카르복실레이트를 황갈색 고체로서 수득하였다 (0.035 g).

[0515] 중간체 19:

[0516] -78℃에서 THF (9.0 mL) 중 에틸 5-브로모-8-카르바모일-6-플루오로-9H-카르바졸-2-카르복실레이트 (0.500 g, 1.32 mmol)의 용액을 에테르 중 1.6 M 메틸리튬 (2.47 mL, 3.96 mmol)으로 10분에 걸쳐 적가 처리하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, 추가의 메틸리튬 용액 (1.65 mL, 2.64 mmol)으로 처리하고, 혼합물을

-78℃에서 추가로 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 로 처리하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시켜 연황색 고체를 수득하였으며, 이를 정제용 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 포화 수성 NaHCO_3 으로 중화시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배하고, 유기 층을 염수로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시켜 4-브로모-3-플루오로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 연황색 고체로서 수득하였다 (0.240 g, 50% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 347, 349 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺.

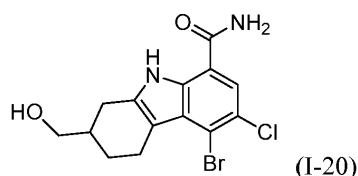
[0517] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.58 (s, 1H), 8.50 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.96 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.65 (br. s., 1H), 7.39 (dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 및 1.51 (s, 6H).

[0518] 중간체 19의 대안적 합성:

[0519] THF (300 mL) 중 에틸 5-브로모-8-카르바모일-6-플루오로-9H-카르바졸-2-카르복실레이트 (10.0 g, 26.4 mmol)의 용액을 빙수조 내에서 냉각시키고, THF 중 3.0 M 메틸마그네슘 클로라이드 (70.3 mL, 211 mmol)로 적가 처리하였다. 용액을 0℃에서 18시간 동안 교반한 다음, 빙수조 내에서 냉각된 잘 교반되는 포화 수성 NH_4Cl 1000 mL 상에 부었다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 물에 이어서 염수 2회 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (330 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc-DCM (20-100%로의 구배)으로 용리시키면서 정제하여 4-브로모-3-플루오로-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 수득하였다 (6.36 g, 65% 수율).

[0520] 중간체 20

[0521] (RS)-5-브로모-6-클로로-2-(히드록시메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



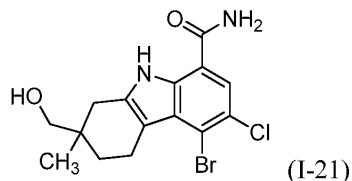
[0522]

[0523] THF (18.8 mL) 중 불순한 (RS)-에틸 5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트 [중간체 11C] (0.600 g, 1.50 mmol)의 용액을 NaCl/빙조 내에서 냉각시키고, THF 중 1 M 수소화 알루미늄리튬 (4.05 mL, 4.05 mmol)으로 처리하였다. 생성된 농후한 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 NH_4Cl 로 처리하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 현탁시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 건조시키고, 실리카 겔 (40 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (80-100%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 (RS)-5-브로모-6-클로로-2-(히드록시메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드를 고체로서 수득하였다 (378 mg, 66% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 357, 359 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0524] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 4.58 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.19 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 2.93-2.77 (m, 2H), 2.39 (dd, $J=16.9, 9.9$ Hz, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.86 (br. s., 1H), 1.47-1.37 (m, 1H).

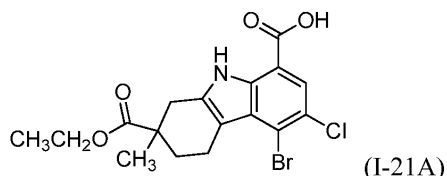
[0525] 중간체 21

[0526] (RS)-5-브로모-6-클로로-2-(히드록시메틸)-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



[0527]

[0528] 중간체 21A: (RS)-5-브로모-6-클로로-2-(에톡시카르보닐)-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산

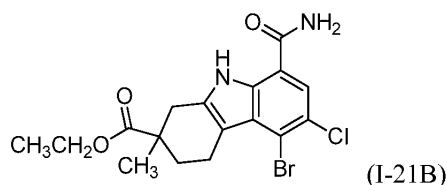


[0529]

[0530] 아세트산 (24 mL) 중 4-브로모-5-클로로-2-히드라지닐벤조산 히드로클로라이드 [중간체 11A] (3.28 g, 10.86 mmol) 및 에틸 (RS)-1-메틸-3-옥소시클로헥산카르복실레이트 [이는 하기의 절차를 사용하여 제조될 수 있음: PCT 공개 번호 WO 2009/153720, 제조예 43; 또는 PCT 공개 번호 WO 2013/106535, 실시예 254] (2.00 g, 10.86 mmol)의 현탁액을 115°C에서 가열하였다. 생성된 농후한 현탁액을 추가의 아세트산 (12 mL)으로 희석하고, 추가로 6시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 연화처리하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 (RS)-5-브로모-6-클로로-2-(에톡시카르보닐)-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산을 황색 고체로서 수득하였다 (3.01 g, 67% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 414, 416, 418 ($M+H$)⁺.

[0531] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.07 (qd, J=7.1, 3.5 Hz, 2H), 3.22-2.92 (m, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.15 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[0532] 중간체 21B: 에틸 (RS)-5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트



[0533]

[0534] DMF (10 mL) 중 (RS)-5-브로모-6-클로로-2-(에톡시카르보닐)-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산 (3.01 g, 7.26 mmol)의 용액을 EDC (1.531 g, 7.98 mmol) 및 HOBt (1.223 g, 7.98 mmol)로 처리하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1,4-디옥산 중 0.5 M NH₃ (29.0 mL, 14.5 mmol)으로 처리하고, 35분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 고체를 MeOH로 연화처리하고, 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 에틸 (RS)-5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트를 황색 고체로서 수득하였다 (1.91 g, 64% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 413, 415, 417 ($M+H$)⁺.

[0535] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (br. s., 1H), 4.14-3.99 (m, 2H), 3.27 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.13-2.92 (m, 2H), 2.65 (d, J=17.2 Hz, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.79 (dt, J=13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[0536] 중간체 21:

[0537] THF (5 mL) 중 에틸 (RS)-5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복

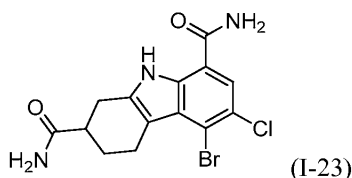
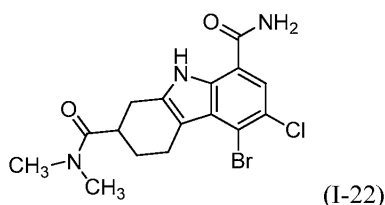
실레이트 (587 mg, 1.42 mmol)의 현탁액을 빙수조 상에서 교반하고, 수소화알루미늄리튬 (188 mg, 4.97 mmol)을 조금씩 처리하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl로 처리하고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (40 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (20-100%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 (RS)-5-브로모-6-클로로-2-(히드록시메틸)-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드를 황색 고체로서 수득하였다 (380 mg, 61% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 371, 373, 375 (M+H)⁺.

[0538] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.66 (d, J=17.4 Hz, 1H), 2.44 (d, J=17.4 Hz, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 1H), 0.97-0.88 (m, 3H).

[0539] 중간체 22 및 23

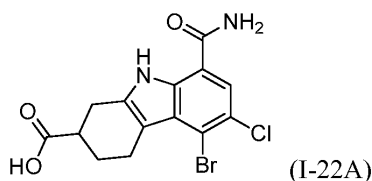
[0540] (RS)-5-브로모-6-클로로-N²,N²-디메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복스아미드 (I-22), 및

[0541] (RS)-5-브로모-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복스아미드 (I-23)



[0542]

[0543] 중간체 22A: (RS)-5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실산



[0544]

[0545] THF-EtOH-물의 혼합물 (3:1:1, 29.4 mL) 중 불순한 에틸 (RS)-5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트 [(RS)-5-브로모-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복스아미드, 중간체 11C로 오염됨] (1.00 g, 2.50 mmol) 및 수산화리튬 1수화물 (0.250 g, 6.26 mmol)의 현탁액을 실온에서 교반하였다. 15시간 후, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 물 중에 현탁시키고, 1 M 수성 HCl을 사용하여 산성화시켰다 (pH 1-2). 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 공기-건조시켜 (RS)-5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실산을 고체로서 수득하였다 (1.19 g, 78% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 371, 373, 375 (M+H)⁺.

[0546] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (br. s., 1H), 11.27-11.13 (m, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.77 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.52 (br. s., 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 3.06-2.65 (m, 4H), 2.20-2.01 (m, 1H), 1.87-1.63 (m, 1H).

[0547] 상기 물질은 출발 물질에 존재한 (RS)-5-브로모-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복스아미드로 오염되어 있었다 (약 30%). 질량 스펙트럼 m/z 370, 372, 374 (M+H)⁺. 불순한 물질을 후속 반응에 사용하였다.

[0548] 중간체 22 및 23:

[0549] THF (47.4 mL) 및 DCM (23.7 mL) 중 불순한 (RS)-5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실산 [(RS)-5-브로모-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복스아미드로 오염됨] (1.19 g, 3.20 mmol), EDC (0.921 g, 4.80 mmol), HOBT (0.736 g, 4.80 mmol), 및 디메틸아민 (4.80 mL,

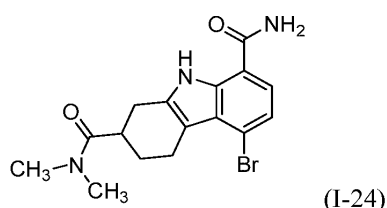
9.61 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 17시간 후, 혼합물을 EtOAc와 포화 수성 NaHCO_3 사이에 분배하였다. 유기 상을 포화 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (80 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 MeOH-EtOAc (4:96)로 용리시키면서 처리하여 (RS)-5-브로모-6-클로로- N^2, N^2 -디메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복사미드 [중간체 22]를 고체로서 수득하였다 (0.585 g, 44% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 398, 400, 402 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0550] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.10-2.82 (m, 10H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H).

[0551] 출발 물질에 존재한 (RS)-5-브로모-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복사미드 [중간체 23]를 고체로서 또한 분리시켰다 (0.300 g). 질량 스펙트럼 m/z 370, 372, 374 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0552] 중간체 24

[0553] (RS)-5-브로모- N^2, N^2 -디메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복사미드



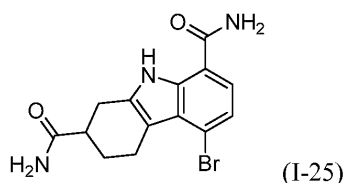
[0554]

[0555] 중간체 22를 제조하는데 사용된 절차에 따라, (RS)-5-브로모-8-카르바모일-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실산 [하기에 따라 제조됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 중간체 49-3]을 (RS)-5-브로모- N^2, N^2 -디메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복사미드로 99% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 364, 366 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0556] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.38 (br. s., 1H), 7.15 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=16.2, 3.4$ Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.98-2.81 (m, 6H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 1H).

[0557] 중간체 25

[0558] (RS)-5-브로모-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복사미드



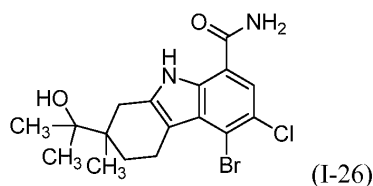
[0559]

[0560] DMF (5 mL) 중 (RS)-5-브로모-8-카르바모일-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실산 [하기에 따라 제조됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 중간체 49-3] (0.3 g, 0.890 mmol), HOBt (0.164 g, 1.07 mmol), DIEA (0.622 mL, 3.56 mmol), EDC (0.205 g, 1.07 mmol), 및 NH_4Cl (0.095 g, 1.78 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 혼합물을 여과하여 침전물을 수집하였으며, 이를 물 및 EtOAc로 세척하고, 공기-건조시켜 고체를 수득하였다. 여과물의 층을 분리하고, 유기 상을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 고체와 합하여 (RS)-5-브로모-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2,8-디카르복사미드를 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 질량 스펙트럼 m/z 336, 338 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0561] 중간체 26

[0562]

(RS)-5-브로모-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



[0563]

[0564]

THF (10 mL) 중 에틸 (RS)-5-브로모-8-카르바모일-6-클로로-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트 [중간체 21B] (635 mg, 1.54 mmol)의 현탁액을 드라이 아이스-아세톤 조 상에서 교반하고, 에테르 중 1.6 M 메틸리튬 (6.71 mL, 10.7 mmol)으로 적가 처리하였다. 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 로 처리하고, DCM으로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 물로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (40 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (20-100%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 불순한 물질을 수득하였으며, 이를 다시 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 메탄올성 암모니아-DCM (3-10%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 (RS)-5-브로모-6-클로로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드를 황색 고체로서 수득하였으며 (650 mg, 정량적 수율 초과, 잔류 용매 함유), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 질량 스펙트럼 m/z 399, 401, 403 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0565]

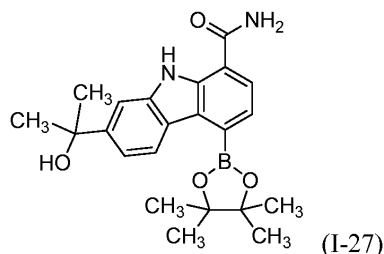
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 4.20 (s, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 2.84 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.17 (d, $J=5.3$ Hz, 6H), 0.84 (s, 3H).

[0566]

중간체 27

[0567]

7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



[0568]

[0569]

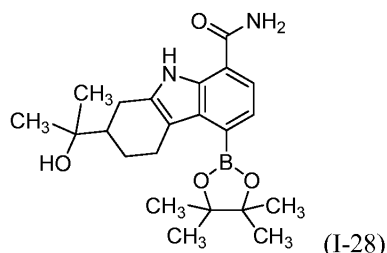
1,4-디옥산 (30 mL) 중 4-브로모-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 [하기에 기재된 절차에 따라 합성됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 73-2] (3.00 g, 8.64 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (2.19 g, 8.64 mmol) 및 아세트산칼륨 (2.12 g, 21.6 mmol)의 혼합물을 질소로 5분 동안 버블링하였다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ DCM 부가물 (0.353 g, 0.432 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소로 추가로 5분 동안 버블링하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 90°C 에서 밤새 가열하였다. 냉각된 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 2회 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (40g + 12g, 적층 칼럼) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc-헥산으로 용리시키면서 정제하여 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 담황색 고체로서 수득하였다 (2.79 g, 82% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 377 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺.

[0570]

중간체 28

[0571]

(RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



[0572]

[0573]

중간체 27을 제조하는데 사용된 절차에 따라, (RS)-5-브로모-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 [하기에 기재된 절차에 따라 합성됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 73-1]를 (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드로 79% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 399 ($M+H$)⁺.

[0574]

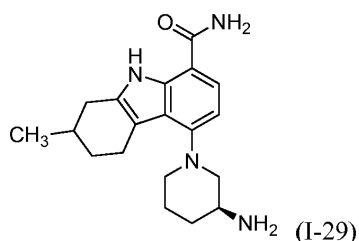
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.50 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.26 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.92 (dd, J=16.8, 4.5 Hz, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.37-1.26 (m, 13H), 1.15 (m, 6H).

[0575]

중간체 29

[0576]

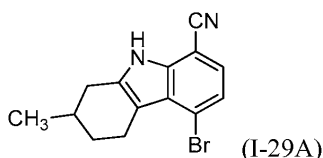
5-(3-(S)-아미노피페리딘-1-일)-2-(RS)-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (부분입체 이성질체의 혼합물)



[0577]

[0578]

중간체 29A: (RS)-5-브로모-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르보니트릴



[0579]

[0580]

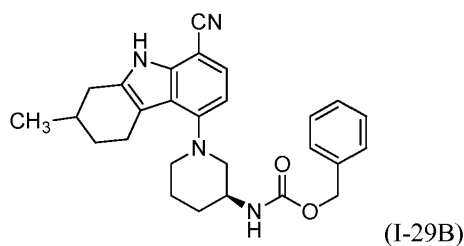
THF (7.5 mL) 중 (RS)-5-브로모-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 [중간체 2] (325 mg, 1.06 mmol)의 용액을 옥시염화인 (0.789 mL, 8.46 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 42시간 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 중에서 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여과물을 물, 포화 수성 NaHCO₃ 및 포화 염수로 순차적으로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc와 포화 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하고, 유기 상을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (40 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (5-50%의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 (RS)-5-브로모-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르보니트릴을 회백색 고체로서 수득하였다 (202 mg, 66% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 289, 291 ($M+H$)⁺ 및 599, 601, 603 ($2M+Na$)⁺.

[0581]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.89 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.15 (d, J=15.6 Hz, 1H), 2.94-2.76 (m, 2H), 2.33 (dd, J=16.6, 9.8 Hz, 1H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.43 (dtd, J=13.1, 10.9, 5.6 Hz, 1H), 1.09 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[0582]

중간체 29B: 벤질 (1-(8-시아노-2-(RS)-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-5-일)피페리딘-3-(S)-일)카르바메이트



[0583]

[0584]

1,4-디옥산 (7.30 mL) 중 (RS)-5-브로모-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르보닐릴 (0.19 g, 0.657 mmol), 벤질 (S)-피페리딘-3-일카르바메이트 (0.162 g, 0.690 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프탈렌 (0.020 g, 0.033 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0.030 g, 0.033 mmol) 및 Cs_2CO_3 (0.300 g, 0.920 mmol)의 혼합물을 질소로 버블링한 다음, 밀봉된 용기 내에서 질소 하에 100℃에서 가열하였다. 16시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, THF로 희석하고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 고체를 THF로 세척하고, 합한 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (12 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (10-20%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 벤질 (1-(8-시아노-2-(RS)-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-5-일)피페리딘-3-(S)-일)카르바메이트, 부분입체이성질체의 혼합물을 담황색 고체로서 수득하였다 (0.179 g, 62% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 443 (M+H)⁺.

[0585]

중간체 29:

[0586]

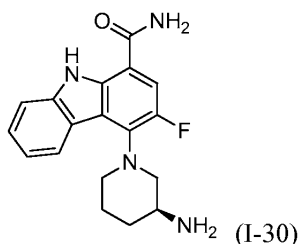
80% 수성 H_2SO_4 (1.12 mL) 중 벤질 (1-(8-시아노-2-(RS)-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-5-일)피페리딘-3-(S)-일)카르바메이트 (0.179 g, 0.337 mmol)의 현탁액을 60℃에서 가열하였다. 3시간 후, 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고, 분쇄 얼음에 부었다. 혼합물의 pH를 수성 KOH 및 고체 Na_2CO_3 을 사용하여 9-10으로 조정하고, 3:1 클로로포름-이소프로판올로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고, 농축시켜 5-(3-(S)-아미노피페리딘-1-일)-2-(RS)-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복시아미드, 2종의 부분입체이성질체의 혼합물을 담갈색 고체로서 수득하였으며 (0.173 g, 99% 수율), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 질량 스펙트럼 m/z 327 $(\text{M}+\text{H})^+$.

[0587]

중간체 30

[0588]

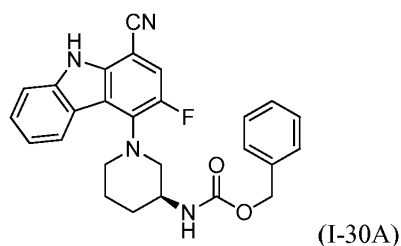
(S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 히드로클로라이드



[0589]

[0590]

중간체 30A: (S)-벤질 (1-(1-시아노-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)피페리딘-3-일) 카르바메이트



[0591]

[0592]

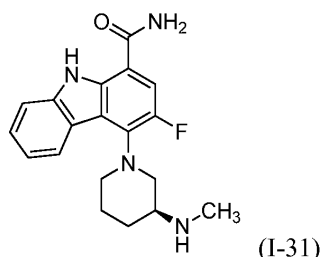
중간체 29B를 제조하는데 사용된 절차에 따라, 4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 [중간체 8]를 (S)-벤질 (1-(1-시아노-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)피페리딘-3-일)카르바메이트로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 443 (M+H)⁺.

[0593] 중간체 30:

[0594] (S)-벤질 (1-(1-시아노-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)피페리딘-3-일) 카르바메이트 (100 mg, 0.226 mmol), 클로로트리메틸실란 (2.0 mL, 15.7 mmol) 및 물 (1.0 mL, 55.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 추가의 클로로트리메틸실란 (1.0 mL)을 첨가하고, 교반을 추가로 1일 동안 계속하였다. 혼합물의 수성 층을 분리하고, 농축시켜 (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 히드로클로라이드를 황색-녹색 고체로서 수득하였다 (78 mg, 95% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 327 (M+H)⁺.

[0595] 중간체 31

[0596] (S)-3-플루오로-4-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드

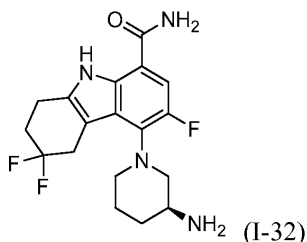


[0597]

[0598] 중간체 30을 제조하는데 사용된 절차에 따르지만 (S)-tert-부틸 메틸(피페리딘-3-일)카르바메이트를 벤질 (S)-피페리딘-3-일카르바메이트 대신에 치환하여, 4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 [중간체 8]를 (S)-3-플루오로-4-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 히드로클로라이드로 전환시켰다. 이 물질을 포화 수성 NaHCO₃과 EtOAc 사이에 분배하고, 유기 상을 건조시키고, 농축시켜 (S)-3-플루오로-4-(3-(메틸아미노) 피페리딘-1-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 황색 고체로서 수득하였다. 질량 스펙트럼 m/z 341 (M+H)⁺.

[0599] 중간체 32

[0600] (S)-5-(3-아미노피페리딘-1-일)-3,3,6-트리플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드

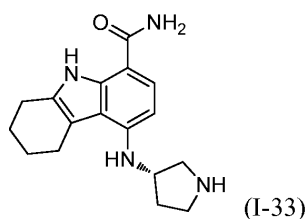


[0601]

[0602] 중간체 29를 제조하는데 사용된 절차에 따라, 5-브로모-3,3,6-트리플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [중간체 6]를 (S)-5-(3-아미노피페리딘-1-일)-3,3,6-트리플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 367 (M+H)⁺.

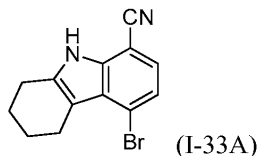
[0603] 중간체 33

[0604] (S)-5-(피롤리딘-3-일아미노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



[0605]

[0606] 중간체 33A: 5-브로모-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르보니트릴

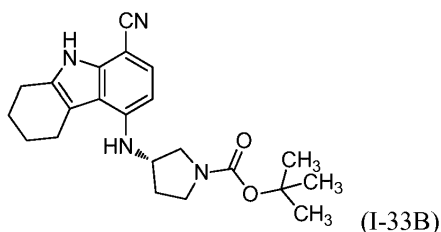


[0607]

[0608] 5-브로모-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [중간체 1] (355mg, 1.21 mmol) 및 THF (9 mL) 의 혼합물을 옥시염화인 (1.01 mL, 10.9 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 45℃에서 가열하였다. 4시간 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물로 처리하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물, 포화 수성 NaHCO₃ 및 물로 순차적으로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 잔류 고체를 톨루엔 중에 현탁시키고, 진공 하에 2회 농축시킨 다음, 진공 하에 추가로 건조시켜 5-브로모-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르보니트릴을 갈색 고체로서 수득하였다 (322 mg, 87% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 275, 277 (M+H)⁺.

[0609] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.92 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.98 (br. s., 2H), 2.73 (br. s., 2H), 1.80 (br. s., 4H).

[0610] 중간체 33B: tert-부틸 (S)-3-((8-시아노-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-5-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

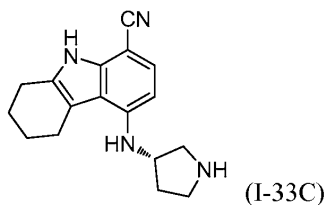


[0611]

[0612] 중간체 29B를 제조하는데 사용된 절차에 따르지만 tert-부틸 (S)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 벤질 (S)-피롤리딘-3-일카르바메이트 대신에 치환하여, 5-브로모-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르보니트릴을 tert-부틸 (S)-3-((8-시아노-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-5-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트로 77% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 381 (M+H)⁺, 325 (M+H-C₄H₈)⁺.

[0613] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.19 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.19 (br. s., 1H), 4.17 (br. s., 1H), 3.72-3.52 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 2H), 3.23 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.91 (br. s., 2H), 2.65 (br. s., 2H), 2.20 (br. s., 1H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.77 (br. s., 4H), 1.40 (2s, 9H).

[0614] 중간체 33C: (S)-5-(피롤리딘-3-일아미노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르보니트릴 TFA 염



[0615]

[0616] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-3-((8-시아노-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-5-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (317 mg, 0.833 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, TFA (4 mL)로 처리하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 이를 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 TFA 염으로서의 (S)-5-(피롤리딘-3-일아미노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르보니트릴을 수득하였으며 (325 mg), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 질량 스펙트럼 m/z 281 (M+H)⁺.

[0617] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.27 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.53-4.32 (m, 1H), 3.66-

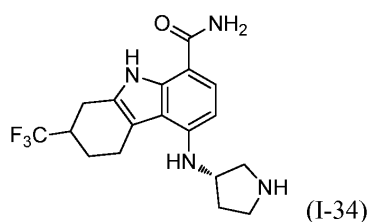
3.36 (m, 4H), 3.02 (br. s., 2H), 2.75 (br. s., 2H), 2.51 (td, J=14.2, 8.1 Hz, 1H), 2.30-2.10 (m, 1H), 1.91 (br. s., 4H).

[0618] 중간체 33:

[0619] (S)-5-(피롤리딘-3-일아미노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르보닐트릴 TFA 염 (325 mg, 0.824 mmol) 및 80% 수성 H₂SO₄ (2.5 mL, 37.5 mmol)의 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 수성 NaOH에 0℃에서 첨가하고 (최종 pH 약 9), 혼합물을 EtOAc로 4회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시켜 (S)-5-(피롤리딘-3-일아미노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드를 황색 고체로서 수득하였다 (250 mg, 92% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 299 (M+H)⁺.

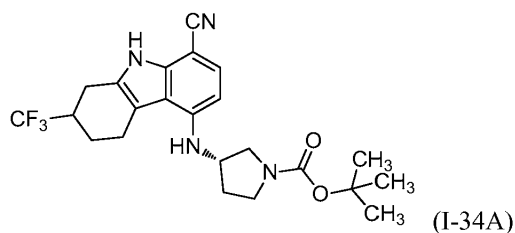
[0620] 중간체 34

[0621] 5-(피롤리딘-3-(S)-일아미노)-2-(RS)-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (부분입체이성질체의 혼합물)



[0622]

[0623] 중간체 34A: tert-부틸 3-(S)-((8-시아노-2-(RS)-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-5-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체의 혼합물)



[0624]

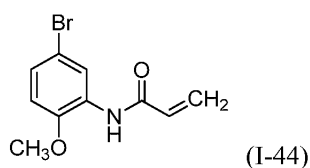
[0625] 중간체 33A 및 33B를 제조하는데 사용된 절차에 따라, (RS)-5-브로모-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 [중간체 4]를 tert-부틸 3-(S)-((8-시아노-2-(RS)-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-5-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트, 부분입체이성질체의 혼합물로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 449 (M+H)⁺, 393 (M+H-C₄H₈)⁺.

[0626] 중간체 34:

[0627] 중간체 33B를 중간체 33으로 전환시키는데 사용된 절차에 따라, tert-부틸 3-(S)-((8-시아노-2-(RS)-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-5-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트를 5-(피롤리딘-3-(S)-일아미노)-2-(RS)-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드로 부분입체이성질체의 혼합물로서 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 367 (M+H)⁺.

[0628] 중간체 44

[0629] N-(5-브로모-2-메톡시페닐)아크릴아미드



[0630]

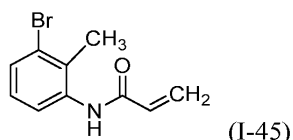
[0631] DCM (12 mL) 중 5-브로모-2-메톡시아닐린 (500 mg, 2.48 mmol)의 용액을 순차적으로 DIEA (0.562 mL, 3.22

mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 (0.211 mL, 2.60 mmol)로 처리하고, 생성된 용액을 실온에서 교반하였다. 16.25시간 후, 용액을 진공 하에 농축시켜 담갈색 시럽을 수득하였다. 물질을 실리카 겔 (40 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (20-100%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 N-(5-브로모-2-메톡시페닐) 아크릴아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (570 mg, 90% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 256, 258 (M+H)⁺.

[0632] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.18 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.52-6.37 (m, 1H), 6.36-6.21 (m, 1H), 5.80 (dd, J=10.1, 1.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

[0633] 중간체 45

[0634] N-(3-브로모-2-메틸페닐)아크릴아미드



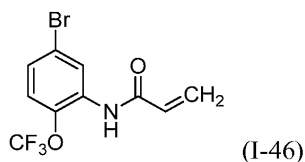
[0635]

[0636] DCM (13.4 mL) 중 3-브로모-2-메틸아닐린 (500 mg, 2.69 mmol) 및 DIEA (0.563 mL, 3.22 mmol)의 용액을 아크릴로일 클로라이드 (0.218 mL, 2.69 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 M 수성 HCl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 포화 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고, 농축시켜 N-(3-브로모-2-메틸페닐)아크릴아미드를 고체로서 수득하였으며 (580 mg, 90% 수율, 85% 순도), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 질량 스펙트럼 m/z 240, 242 (M+H)⁺.

[0637] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.15 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, J=17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.82-5.74 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

[0638] 중간체 46

[0639] N-(5-브로모-2-(트리플루오로메톡시)페닐)아크릴아미드



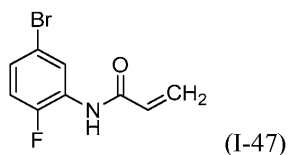
[0640]

[0641] 중간체 44를 제조하는데 사용된 절차에 따라, 5-브로모-2-트리플루오로메톡시아닐린을 N-(5-브로모-2-(트리플루오로메톡시)페닐)아크릴아미드로 백색 고체로서 75% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 310, 312 (M+H)⁺.

[0642] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.33-7.24 (m, 1H), 7.21-7.10 (m, 1H), 6.54-6.43 (m, 1H), 6.37-6.22 (m, 1H), 5.89 (dd, J=10.1, 1.1 Hz, 1H).

[0643] 중간체 47

[0644] N-(5-브로모-2-플루오로페닐)아크릴아미드



[0645]

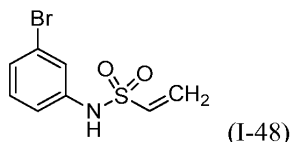
[0646] 중간체 44를 제조하는데 사용된 절차에 따라, 5-브로모-2-플루오로아닐린을 N-(5-브로모-2-플루오로페닐)아크릴

아미드로 황갈색 고체로서 93% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 244, 246 (M+H)⁺.

[0647] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (dd, J=7.0, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.21 (ddd, J=8.6, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=10.8, 8.8 Hz, 1H), 6.56-6.43 (m, 1H), 6.36-6.21 (m, 1H), 5.87 (dd, J=10.3, 1.1 Hz, 1H).

[0648] 중간체 48

[0649] N-(3-브로모페닐)에텐술폰아미드



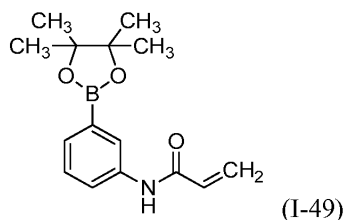
[0650]

[0651] DCM (77 mL) 중 3-브로모아닐린 (1.00 mL, 9.18 mmol)의 용액을 빙수조 상에서 교반하고, DIEA (2.41 mL, 13.8 mmol)로 처리한 다음, 2-클로로에탄술폰닐 클로라이드 (1.15 mL, 11.0 mmol)로 적가 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 추가의 2-클로로에탄술폰닐 클로라이드 (0.48 mL)로 처리하고, 실온에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 M 수성 HCl 및 포화 염수로 순차적으로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (40 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (10-30%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하였다. 조 생성물을 다시 실리카 겔 (24 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 DCM으로 용리시키면서 처리하여 N-(3-브로모페닐)에텐술폰아미드를 담황색 시럽으로서 수득하였다 (400 mg, 17% 수율).

[0652] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.29 (m, 2H), 7.20 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.57 (dd, J=16.4, 9.8 Hz, 1H), 6.37-6.31 (m, 2H), 6.02 (d, J=9.9 Hz, 1H).

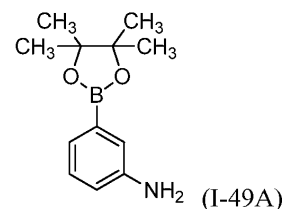
[0653] 중간체 49

[0654] N-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아크릴아미드



[0655]

[0656] 중간체 49A: 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린



[0657]

[0658] 1,4-디옥산 (14.5 mL) 중 3-브로모아닐린 (1.00 g, 5.81 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.55 g, 6.10 mmol) 및 아세트산칼륨 (1.14 g, 11.6 mmol)의 혼합물을 질소로 10분 동안 버블링하였다. 혼합물을 PdCl₂(dppf) DCM 부가물 (0.114 g, 0.140 mmol)로 처리하고, 질소로 추가로 5분 동안 버블링하였다. 혼합물을 환류 하에 2.75시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 고체를 EtOAc 및 THF로 세척하였다. 합한 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (40 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (10-25%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린을 회백색 고체로서 수득하였다 (1.27 g, 정량적 수율). 질량 스펙트럼 m/z 220 (M+H)⁺.

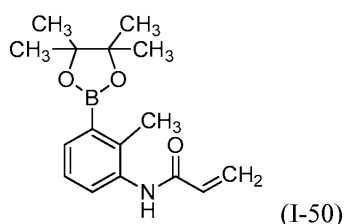
[0659] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.13 (m, 3H), 6.82-6.77 (m, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 1.35 (s, 12H).

[0660] 중간체 49:

[0661] DCM (9.1 mL) 중 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (0.300 g, 1.37 mmol) 및 DIEA (0.311 mL, 1.78 mmol)의 용액을 빙조 내에서 냉각시키고, 아크릴로일 클로라이드 (0.117 mL, 1.44 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반한 다음, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (24 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (15-40%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 N-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아크릴아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (0.292 g, 78% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0662] 중간체 50

[0663] N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아크릴아미드



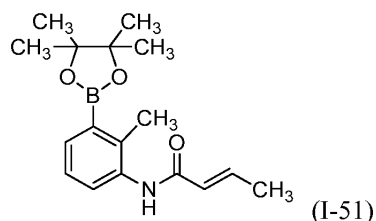
[0664]

[0665] 중간체 49를 제조하는데 사용된 절차에 따라, 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 [하기에 따라 제조됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 중간체 50-1]을 N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아크릴아미드로 80% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0666] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (br. s., 1H), 7.64 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 6.48-6.40 (m, 1H), 6.32 (br. s., 1H), 5.78 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

[0667] 중간체 51

[0668] (E)-N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)부트-2-엔아미드



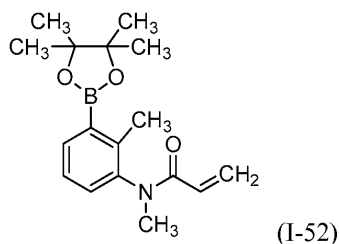
[0669]

[0670] 중간체 49를 제조하는데 사용된 절차에 따르지만 (E)-부트-2-엔로일 클로라이드를 아크릴로일 클로라이드 대신에 치환하여, 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 [하기에 따라 제조됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 중간체 50-1]을 (E)-N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)부트-2-엔아미드로 85% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0671] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.28 (s, 1H), 7.46 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.83-6.66 (m, 1H), 6.21 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.86 (dd, $J=6.9, 1.2$ Hz, 3H), 1.30 (s, 12H).

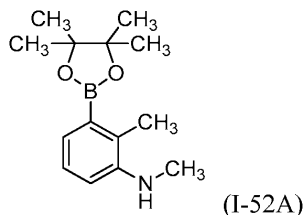
[0672] 중간체 52

[0673] N-메틸-N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아크릴아미드



[0674]

[0675] 중간체 52A: N,2-디메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린



[0676]

[0677] 1,4-디옥산 (23.7 mL) 중 3-브로모-N,2-디메틸아닐린 (1.90 g, 9.50 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (2.53 g, 9.97 mmol) 및 아세트산칼륨 (1.86 g, 19.0 mmol)의 혼합물을 질소 10분 동안 버블링하였다. 혼합물을 PdCl₂(dppf) DCM 부가물 (0.194 g, 0.237 mmol)로 처리하고, 혼합물을 질소로 추가로 5분 동안 버블링한 다음, 환류 하에 가열하였다. 2.75시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트®를 통해 여과하고, 고체를 EtOAc로 세척하였다. 합한 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (40 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (5-15%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 N,2-디메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린을 회백색 왁스상 고체로서 수득하였다 (2.26 g, 96% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 249 (M+H)⁺.

[0678] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.12 (m, 2H), 6.72 (dd, J=6.5, 2.8 Hz, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 2.90 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

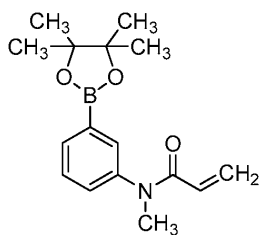
[0679] 중간체 52:

[0680] 빙조 내에서 냉각된 DCM (14.4 mL) 중 N,2-디메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (0.71 g, 2.87 mmol) 및 DIEA (0.652 mL, 3.73 mmol)의 용액을 아크릴로일 클로라이드 (0.245 mL, 3.02 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (24 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (15-35%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 N-메틸-N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아크릴아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (0.845 g, 98% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 302 (M+H)⁺.

[0681] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (dd, J=7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.37 (dd, J=16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.90 (dd, J=16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.47 (dd, J=10.3, 2.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.37 (s, 12H).

[0682] 중간체 53

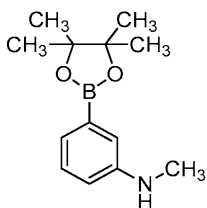
[0683] N-메틸-N-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아크릴아미드



(I-53)

[0684]

[0685] 중간체 53A: N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린



(I-53A)

[0686]

[0687] 중간체 52A의 제조에 사용된 절차에 따라, 3-브로모-N-메틸아닐린을 N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린으로 정량적 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 234 ($M+H$)⁺.

[0688] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.15 (m, 2H), 7.07 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.73 (ddd, J=7.7, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 4.02-3.43 (b, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

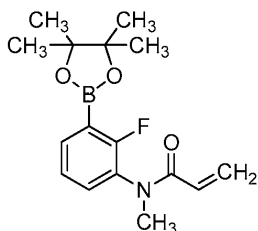
[0689] 중간체 53:

[0690] 중간체 52A의 중간체 52로의 전환에 사용된 절차에 따라, N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린을 N-메틸-N-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아크릴아미드로 88% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 288 ($M+H$)⁺.

[0691] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.37 (dd, J=16.7, 2.0 Hz, 1H), 6.06 (dd, J=16.7, 10.6 Hz, 1H), 5.51 (dd, J=10.3, 2.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

[0692] 중간체 54

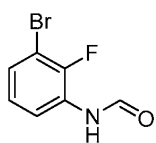
[0693] N-(2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-N-메틸아크릴아미드



(I-54)

[0694]

[0695] 중간체 54A: 2 N-(3-브로모-2-플루오로페닐)포름아미드



(I-54A)

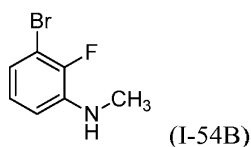
[0696]

[0697] 포름산 (1.99 mL, 52.6 mmol) 중 3-브로모-2-플루오로아닐린 (1.00 g, 5.26 mmol)의 용액을 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 포화 수성

NaHCO₃ 및 염수로 순차적으로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 N-(3-브로모-2-플루오로페닐)포름아미드를 베이지색 고체로서 수득하였다 (1.02 g, 89% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 218, 220 (M+H)⁺.

[0698] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.40-8.17 (m, 1H), 7.53-7.41 (m, 1H), 7.31 (ddd, J=8.0, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (td, J=8.2, 1.4 Hz, 1H).

[0699] 중간체 54B: 3-브로모-2-플루오로-N-메틸아닐린

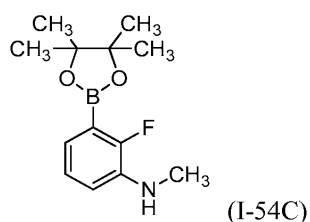


[0700]

[0701] THF (15 mL) 중 N-(3-브로모-2-플루오로페닐)포름아미드 (1.00 g, 4.59 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 보란-메틸 술피드 착물 (6.88 mL, 13.8 mmol)로 적가 처리하고, 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, MeOH로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 1 M 수성 HCl로 천천히 처리하였다. 혼합물을 70℃로 1시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 1 M 수성 NaOH로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산으로 용리시키면서 처리하여 3-브로모-2-플루오로-N-메틸아닐린을 무색 오일로서 수득하였다 (0.800 g, 85% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 204, 206 (M+H)⁺.

[0702] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92-6.86 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.63-6.56 (m, 1H), 4.03 (br. s., 1H), 2.88 (d, J=4.6 Hz, 3H).

[0703] 중간체 54C: 2-플루오로-N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린



[0704]

[0705] 중간체 52A의 제조에 사용된 절차에 따라, 3-브로모-2-플루오로-N-메틸아닐린을 2-플루오로-N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린으로 71% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 252 (M+H)⁺.

[0706] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (d, J=7.3 Hz, 2H), 6.85-6.73 (m, 1H), 4.07-3.85 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.38-1.32 (m, 12H).

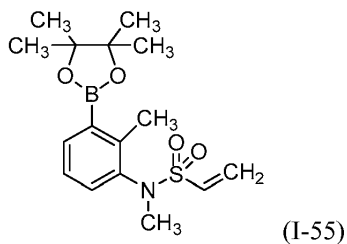
[0707] 중간체 54:

[0708] 중간체 52A의 중간체 52로의 전환에 사용된 절차에 따라, 2-플루오로-N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린을 N-(2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-N-메틸아크릴아미드로 56% 수율로 전환시켰다.

[0709] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.22-7.06 (m, 1H), 6.37 (d, J=16.7 Hz, 1H), 6.16-5.87 (m, 1H), 5.52 (d, J=10.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.38 (s, 12H).

[0710] 중간체 55

[0711] N-메틸-N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에텐술폰아미드



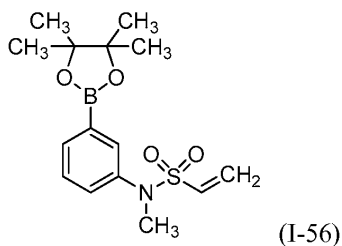
[0712]

[0713] 0℃로 냉각된 DCM (10.1 mL) 중 N,2-디메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 [중간체 52A] (0.500 g, 2.02 mmol)의 용액을 DIEA (0.530 mL, 3.03 mmol)로 처리한 다음, 2-클로로에탄술폰닐 클로라이드 (0.254 mL, 2.43 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (24 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (10-20%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 N-메틸-N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에텐술폰아미드를 백색 왁스상 고체로 수득하였다 (0.432 g, 63% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 338 (M+H)⁺.

[0714] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (dd, J=7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.62 (dd, J=16.5, 9.9 Hz, 1H), 6.23 (d, J=16.7 Hz, 1H), 6.02 (d, J=9.9 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

[0715] 중간체 56

[0716] N-메틸-N-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에텐술폰아미드



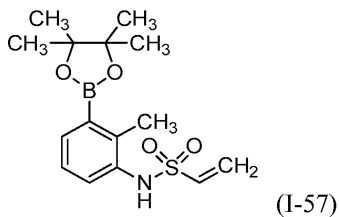
[0717]

[0718] 중간체 55를 제조하는데 사용된 절차에 따라, N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 [중간체 53A]을 N-메틸-N-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에텐술폰아미드로 61% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 324 (M+H)⁺.

[0719] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62-7.54 (m, 2H), 7.51-7.37 (m, 2H), 6.86 (dd, J=16.4, 10.0 Hz, 1H), 6.14 (d, J=10.1 Hz, 1H), 6.02 (d, J=16.5 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).

[0720] 중간체 57

[0721] N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에텐술폰아미드



[0722]

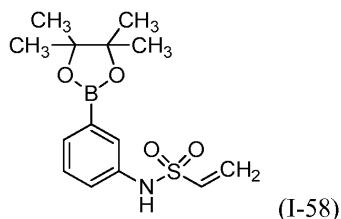
[0723] 중간체 55를 제조하는데 사용된 절차에 따라, 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 [하기의 절차에 따라 제조됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 중간체 46-1, 단계 1]을 N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에텐술폰아미드로 49% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 324

(M+H)⁺.

[0724] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.27 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.83 (dd, J=16.5, 9.9 Hz, 1H), 5.99-5.89 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).

[0725] 중간체 58

[0726] N-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에텐술폰아미드



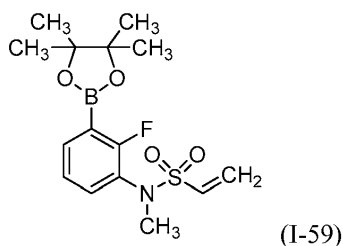
[0727]

[0728] 중간체 55를 제조하는데 사용된 절차에 따라, 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 [중간체 49A]을 N-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에텐술폰아미드로 40% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 310 (M+H)⁺.

[0729] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 6.57 (dd, J=16.5, 9.9 Hz, 1H), 6.34-6.26 (m, 2H), 5.97 (d, J=9.9 Hz, 1H), 1.36 (s, 12H).

[0730] 중간체 59

[0731] N-(2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-N-메틸에텐술폰아미드

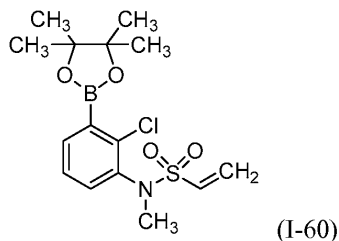


[0732]

[0733] 중간체 55를 제조하는데 사용된 절차에 따라, 2-플루오로-N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 [중간체 54C]을 N-(2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-N-메틸에텐술폰아미드로 전환시켰다.

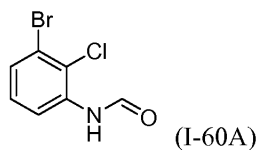
[0734] 중간체 60

[0735] N-(2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-N-메틸에텐술폰아미드



[0736]

[0737] 중간체 60A: N-(3-브로모-2-클로로페닐)포름아미드

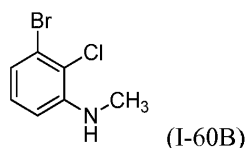


[0738]

[0739] 중간체 54A를 제조하는데 사용된 절차에 따라, 3-브로모-2-클로로아닐린을 N-(3-브로모-2-클로로페닐)포름아미드로 97% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 234, 236, 238 ($M+H$)⁺.

[0740] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J=8.1 Hz, 1H).

[0741] 중간체 60B: 3-브로모-2-클로로-N-메틸아닐린

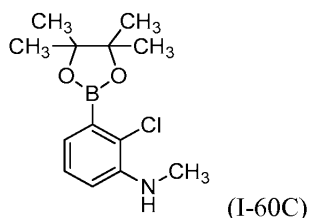


[0742]

[0743] 중간체 54B를 제조하는데 사용된 절차에 따라, N-(3-브로모-2-클로로페닐)포름아미드를 3-브로모-2-클로로-N-메틸아닐린으로 97% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 220, 222, 224 ($M+H$)⁺.

[0744] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09-7.01 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.60 (dd, J=8.1, 1.3 Hz, 1H), 4.54 (br. s., 1H), 2.93 (d, J=5.1 Hz, 3H).

[0745] 중간체 60C: 2-클로로-N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린



[0746]

[0747] 중간체 52A의 제조에 사용된 절차에 따라, 3-브로모-2-클로로-N-메틸아닐린을 2-클로로-N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린으로 72% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 268, 270 ($M+H$)⁺.

[0748] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.15 (m, 1H), 7.02 (dd, J=7.3, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 2.91 (d, J=5.1 Hz, 3H), 1.39 (s, 12H).

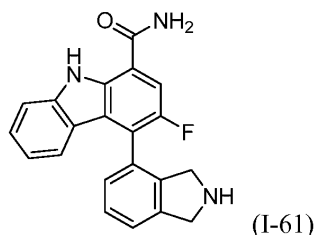
[0749] 중간체 60:

[0750] 중간체 55A를 중간체 55로 전환시키는데 사용된 절차에 따라, 2-클로로-N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린을 N-(2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-N-메틸에텐술폰아미드로 54% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 358, 360 ($M+H$)⁺.

[0751] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.62 (m, 1H), 7.60-7.45 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.74-6.55 (m, 1H), 6.23 (d, J=16.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J=9.9 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.38 (s, 12H).

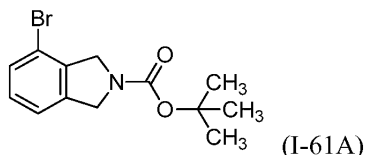
[0752] 중간체 61

[0753] (RS)-3-플루오로-4-(이소인돌린-4-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염



[0754]

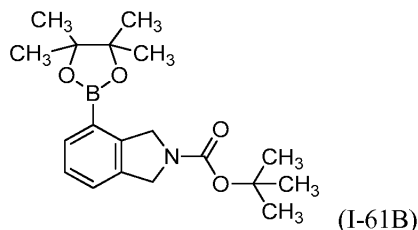
[0755] 중간체 61A: tert-부틸 4-브로모이소인돌린-2-카르복실레이트



[0756]

[0757] DMF (30 mL) 중 4-브로모이소인돌린 히드록로라이드 (1.40 g, 5.97 mmol)의 용액을 트리에틸아민 (2.50 mL, 17.9 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (2.08 mL, 8.95 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (65 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃으로 3회 세척하였다. 유기 상을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (0-30%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 tert-부틸 4-브로모이소인돌린-2-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (1.70 g, 91% 수율).

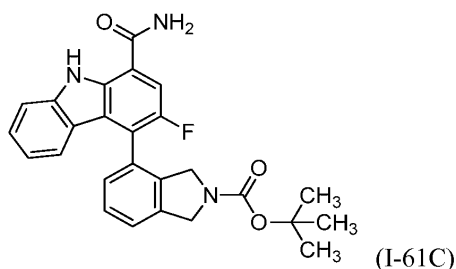
[0758] 중간체 61B: tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-카르복실레이트



[0759]

[0760] 1,4-디옥산 (25 mL) 중 tert-부틸 4-브로모이소인돌린-2-카르복실레이트 (1.70 g, 5.70 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (1.74 g, 6.84 mmol), 아세트산칼륨 (1.68 g, 17.1 mmol), 및 PdCl₂(dppf) DCM 부가물 (0.466 g, 0.570 mmol)의 혼합물을 질소로 버블링하고, 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (0-30%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (1.50 g, 76% 수율).

[0761] 중간체 61C: tert-부틸 4-(1-카르바모일-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)이소인돌린-2-카르복실레이트



[0762]

[0763] THF (1.00 mL) 및 물 (0.250 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 [중간체 8] (40 mg, 0.130 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-카르복실레이트 (47.2

mg, 0.137 mmol), K_2HPO_4 (68.1 mg, 0.391 mmol), 및 1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드 (4.24 mg, 6.51 μ mol)의 혼합물을 질소로 버블링하고, 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (0-100%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 tert-부틸 4-(1-카르바모일-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)이소인돌린-2-카르복실레이트를 담황색 오일로서 수득하였다 (41 mg, 71% 수율).

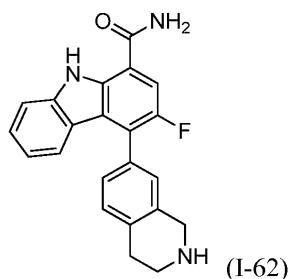
[0764] 중간체 61:

[0765] DCM (1 mL) 중 tert-부틸 4-(1-카르바모일-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)이소인돌린-2-카르복실레이트 (41 mg, 0.092 mmol) 및 TFA (0.500 mL, 6.49 mmol)의 용액을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 3-플루오로-4-(이소인돌린-4-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염을 황색 고체로서 수득하였다 (38.9 mg, 92% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 346 ($M+H$)⁺.

[0766] 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.86 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.39 (ddd, $J=8.3, 6.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.98-6.90 (m, 2H), 4.82-4.79 (m, 2H), 4.43 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J=14.7$ Hz, 1H).

[0767] 중간체 62

[0768] 3-플루오로-4-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염



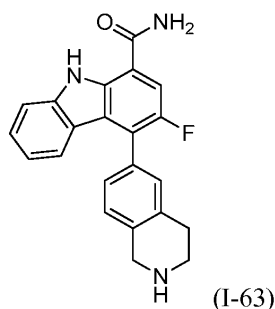
[0769]

[0770] 중간체 61을 제조하는데 사용된 절차에 따라, tert-부틸 7-브로모-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트를 3-플루오로-4-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염으로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 360 ($M+H$)⁺.

[0771] 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.82 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (ddd, $J=8.2, 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.89 (ddd, $J=8.1, 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.76-3.57 (m, 2H), 3.48-3.20 (m, 2H) [잔류 MeOH 피크 아래에 숨겨짐].

[0772] 중간체 63

[0773] 3-플루오로-4-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염



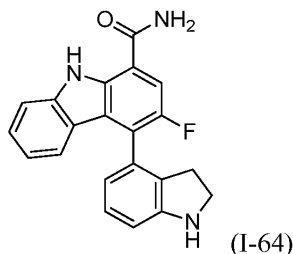
[0774]

[0775] 중간체 61을 제조하는데 사용된 절차에 따라, 6-브로모-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드를 3-플루오로-4-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염으로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 360 ($M+H$)⁺.

[0776] ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.80 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.48 (s, 3H), 7.36 (ddd, $J=8.3$, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.86 (td, $J=7.6$, 1.0 Hz, 1H), 4.54 (ABq, $J=17.1$ Hz, 2H), 3.72-3.55 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H).

[0777] 중간체 64

[0778] 3-플루오로-4-(인돌린-4-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염



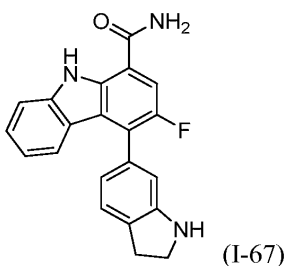
[0779]

[0780] 중간체 61을 제조하는데 사용된 절차에 따라, 4-브로모인돌린을 3-플루오로-4-(인돌린-4-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염으로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 346 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0781] ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.88 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 7.78-7.61 (m, 4H), 7.40 (ddd, $J=8.3$, 5.3, 3.0 Hz, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H).

[0782] 중간체 67

[0783] 3-플루오로-4-(인돌린-6-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염



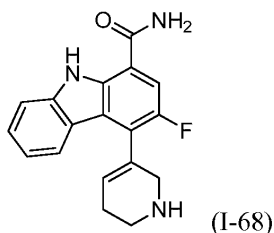
[0784]

[0785] 중간체 61을 제조하는데 사용된 절차에 따라, 6-브로모인돌린 [하기의 절차에 따라 제조됨: PCT 공개 번호 WO 2010/093949, 실시예 82, 단계 1]을 3-플루오로-4-(인돌린-6-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염으로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 346 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0786] ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.85 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.63 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 2H).

[0787] 중간체 68

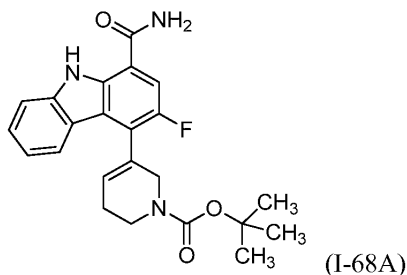
[0788] 3-플루오로-4-(1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염



[0789]

[0790] 중간체 68A: tert-부틸 3-(1-카르바모일-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

트



[0791]

[0792]

THF (1.5 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 [중간체 8] (120 mg, 0.391 mmol), tert-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (169 mg, 0.547 mmol), 2 M 수성 K_3PO_4 (0.391 mL, 0.781 mmol) 및 1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드 (20 mg, 0.031 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼징하고, 60°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (0-50%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 tert-부틸 3-(1-카르바모일-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 담황색 고체로서 수득하였다 (73 mg, 46% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 354 ($M+H-C_4H_8$)⁺.

[0793]

중간체 68:

[0794]

중간체 33B를 중간체 33C로 전환시키는데 사용된 절차에 따라, tert-부틸 3-(1-카르바모일-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 3-플루오로-4-(1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염으로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 310 ($M+H$)⁺.

[0795]

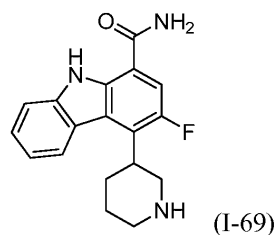
1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 8.19-8.09 (m, 1H), 7.76 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J=8.2, 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.19 (ddd, $J=8.0, 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 6.31 (dt, $J=3.9, 2.0$ Hz, 1H), 4.14-4.01 (m, 2H), 3.64-3.53 (m, 2H), 2.76 (br. s., 2H).

[0796]

중간체 69

[0797]

(RS)-3-플루오로-4-(피페리딘-3-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염



[0798]

[0799]

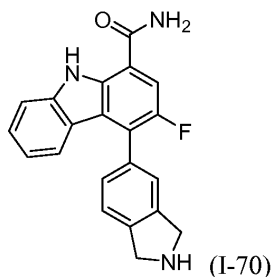
MeOH (6 mL) 중 tert-부틸 3-(1-카르바모일-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 [중간체 68A] (88 mg, 0.215 mmol) 및 목탄 상 5% Pd (46 mg, 0.021 mmol)의 혼합물을 수소 분위기 (50 psi) 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)로 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 역상 HPLC (페노메덱스® 루나(Luna) 약시아 C_{18} 칼럼, 5 m, 30 × 100 mm, 0.1% TFA 함유 메탄올-물, 20-100%로의 구배, 40 mL/분으로 용리시킴)로 처리하여 (RS)-3-플루오로-4-(피페리딘-3-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염을 백색 고체로서 수득하였다 (44 mg, 49% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 312 ($M+H$)⁺.

[0800]

1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 8.30-8.24 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.35-7.23 (m, 1H), 4.41-4.30 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.30-2.04 (m, 4H).

[0801] 중간체 70

[0802] 3-플루오로-4-(이소인돌린-5-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드, TFA 염



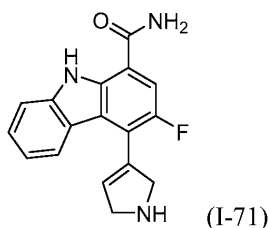
[0803]

[0804] 중간체 35를 제조하는데 사용된 절차에 따라, tert-부틸 5-(1-카르바모일-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)이소인돌린-2-카르복실레이트를 3-플루오로-4-(이소인돌린-5-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염으로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 346 ($M+H$)⁺.

[0805] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.81 (d, J=10.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 3H), 7.36 (ddd, J=8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.86 (td, J=7.6, 0.9 Hz, 1H), 4.81 (s, 4H).

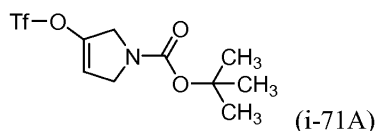
[0806] 중간체 71

[0807] 4-(2,5-디히드로-1H-피롤-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드, TFA 염



[0808]

[0809] 중간체 71A: tert-부틸 3-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트

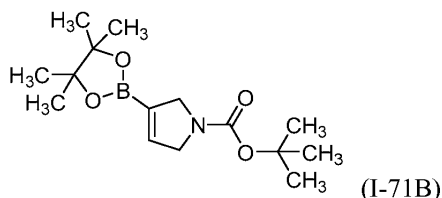


[0810]

[0811] 톨루엔 중 1M LHMDS (30.9 mL, 30.9 mmol)를 -60℃에서 THF (75 mL) 중 tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (5.2 g, 28.1 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 15분 동안 교반한 다음, THF (25 mL) 중 N,N-비스(트리플루오로메틸술포닐)아닐린 (11.03 g, 30.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온이 되도록 하고, 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기상을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔/헥산-DCM 100:0에서 0:100로의 구배)로 처리하여 tert-부틸 3-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트를 수득하였다 (3.1 g, 34.8% 수율).

[0812] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 5.96-5.60 (m, 1H), 4.44-4.05 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

[0813] 중간체 71B: tert-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트



[0814]

[0815]

디옥산 (50 mL) 중 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.399 g, 0.489 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (2.48 g, 9.77 mmol), tert-부틸 3-(((트리플루오로메틸)술폰닐)옥시)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (3.1 g, 9.77 mmol) 및 아세트산칼륨 (1.92 g, 19.5 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼징하고, 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔/헥산-EtOAc 100:0에서 0:100로의 구배)로 처리하여 tert-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트를 황색 오일로서 수득하였다 (1.3 g, 45.1% 수율).

[0816]

^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.54-6.36 (m, 1H), 4.36-4.02 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.32-1.17 (m, 12H).

[0817]

중간체 71:

[0818]

중간체 68을 제조하는데 사용된 절차에 따라, tert-부틸 3-(1-카르바모일-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트를 4-(2,5-디히드로-1H-피롤-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복사미드 TFA 염으로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 295 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0819]

^1H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.13-8.07 (m, 1H), 7.78 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J=8.3, 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.19 (ddd, $J=8.1, 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 6.35 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.56-4.46 (m, 4H).

[0820]

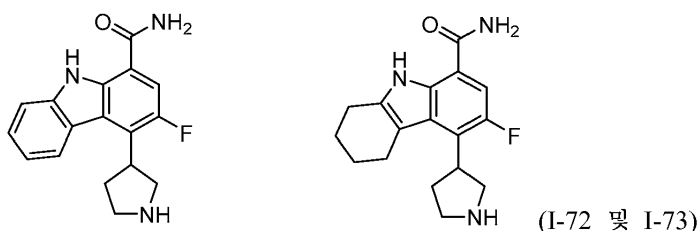
중간체 72 및 73

[0821]

(RS)-3-플루오로-4-(피롤리딘-3-일)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 TFA 염, 및

[0822]

(RS)-6-플루오로-5-(피롤리딘-3-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 TFA 염



[0823]

[0824]

MeOH (10 mL) 및 DMF (0.5 mL) 중 tert-부틸 3-(1-카르바모일-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (54 mg, 0.14 mmol) 및 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (47.9 mg, 0.068 mmol)의 혼합물을 수소 분위기 (50 psi) 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)로 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 역상 HPLC (YMC ODS 5 μ 30 $\times$ 250 mm 칼럼, 0.1% TFA 함유 메탄올-물, 10-100%로의 구배, 40 mL/분으로 용리시킴)로 처리하여 하기를 수득하였다: (RS)-3-플루오로-4-(피롤리딘-3-일)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 TFA 염 [중간체 72] (32 mg, 61% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 298 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0825]

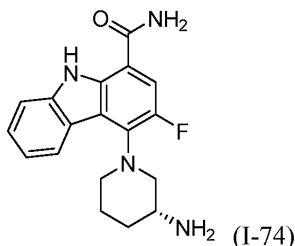
^1H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.29 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.49 (td, $J=7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.26 (ddd, $J=8.1, 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 3.91-3.73 (m, 2H), 3.72-3.53 (m, 2H), 2.79-2.63 (m, 1H), 2.58-2.42 (m, 1H).

[0826] 및 (RS)-6-플루오로-5-(피롤리딘-3-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 TFA 염 [중간체 73] (15 mg, 28.7% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 302 ($M+H$)⁺.

[0827] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.41 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.40 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.77-3.57 (m, 3H), 3.55-3.43 (m, 1H), 2.97 (br. s., 2H), 2.82 (t, J=4.6 Hz, 2H), 2.60-2.34 (m, 2H), 2.03-1.86 (m, 4H).

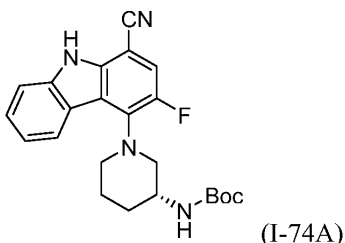
[0828] 중간체 74

[0829] (R)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



[0830]

[0831] 중간체 74A: tert-부틸 (R)-(1-(1-시아노-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)피페리딘-3-일) 카르바메이트



[0832]

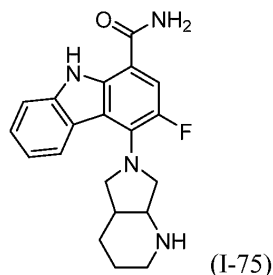
[0833] 중간체 29B를 제조하는데 사용된 절차에 따라, 4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르보니트릴을 tert-부틸 (R)-(1-(1-시아노-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)피페리딘-3-일)카르바메이트로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 409 ($M+H$)⁺.

[0834] 중간체 74:

[0835] 중간체 30을 제조하는데 사용된 절차에 따라, tert-부틸 (R)-(1-(1-시아노-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)피페리딘-3-일)카르바메이트를 (R)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 327 ($M+H$)⁺.

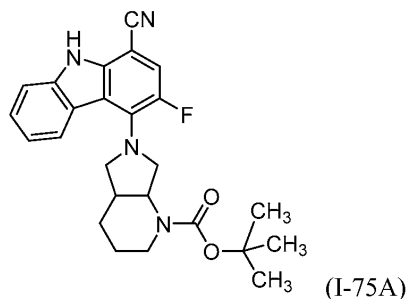
[0836] 중간체 75

[0837] (RS)-시스-3-플루오로-4-(옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염



[0838]

[0839] 중간체 75A: (RS)-시스-tert-부틸 6-(1-시아노-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)옥타히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트



[0840]

[0841]

중간체 29B를 제조하는데 사용된 절차에 따라, 4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르보니트릴을 (RS)-시스-tert-부틸 6-(1-시아노-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)옥타히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 435 (M+H)⁺.

[0842]

중간체 75:

[0843]

수성 H₂O₂ (35%, 0.13 mL, 1.49 mmol)를 DMSO (1.5 mL) 중 (RS)-시스-tert-부틸 6-(1-시아노-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)옥타히드로-1H-피롤로[3,4-b] 피리딘-1-카르복실레이트 (65 mg, 0.15 mmol) 및 30% 수성 KOH (0.140 mL, 0.75 mmol)의 용액에 적가하고, 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 TFA (1 mL, 12.98 mmol) 및 DCM (1 mL) 중에서 30분 동안 교반하고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (페노메넥스® 루나 악시아 C₁₈ 5 μ ; 30 × 100 mm 칼럼, 0.1% TFA 함유 메탄올-물, 30-100%, 40 mL/분으로 용리시킴)를 사용하여 정제하여 (RS)-시스-3-플루오로-4-(옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염을 담갈색 고체로서 수득하였다 (46.3, 66.4% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 353 (M+H)⁺.

[0844]

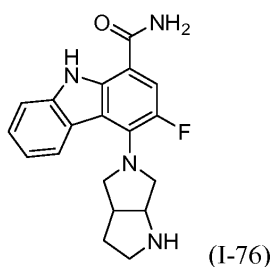
¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.20 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J=14.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J=8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.55 (t, J=8.9 Hz, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.97 (d, J=4.9 Hz, 1H), 2.13-1.96 (m, 3H), 1.92-1.81 (m, 1H).

[0845]

중간체 76

[0846]

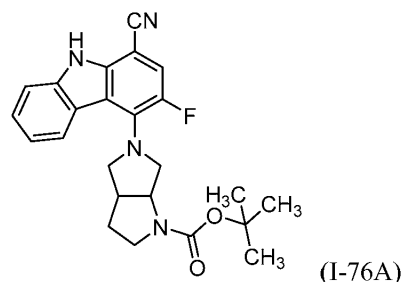
(RS)-시스-3-플루오로-4-(헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염



[0847]

[0848]

중간체 76A: (RS)-시스-tert-부틸 5-(1-시아노-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일) 헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카르복실레이트



[0849]

[0850] 디옥산 (2 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르보니트릴 (100 mg, 0.34 mmol), 헥사히드로피롤로 [3,4-b]피롤-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (81 mg, 0.380 mmol), 탄산세슘 (282 mg, 0.87 mmol), BINAP (10.77 mg, 0.017 mmol), 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15.84 mg, 0.017 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼징하고, 105℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 이스코 플래쉬 크로마토 그래피 (실리카 겔 / 헥산/에틸 아세테이트 100:0에서 50:50로의 구배)를 사용하여 정제하여 tert-부틸 5-(1-시아노-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-카르복실레이트를 담황색 고체로서 수득하였다 (65 mg, 44.7% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 421 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

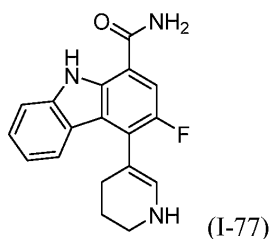
[0851] 중간체 76: (RS)-시스-3-플루오로-4-(헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드, TFA 염

[0852] 수성 H_2O_2 (35% 0.135 mL, 1.546 mmol)를 DMSO (1.5 mL) 중 (RS)-시스-tert-부틸 5-(1-시아노-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)헥사히드로피롤로[3,4-b] 피롤-1(2H)-카르복실레이트 (65 mg, 0.155 mmol) 및 30% 수성 KOH (0.145 mL, 0.773 mmol)의 용액에 적가하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 물로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 TFA (1 mL, 12.98 mmol) 및 DCM (1 mL) 중에서 30분 동안 교반하고, 농축시켜 조 (RS)-시스-3-플루오로-4-(헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드, TFA를 갈색 고체로서 수득하였다 (62 mg, 89% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 339 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0853] ¹H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 4.60-4.49 (m, 1H), 4.12 (dd, $J=10.6$, 7.5 Hz, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.64-3.34 (m, 5H), 2.41-2.28 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H).

[0854] 중간체 77

[0855] 3-플루오로-4-(1,4,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염

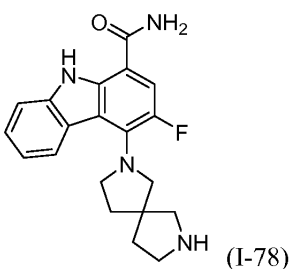


[0856]

[0857] 중간체 68을 제조하는데 사용된 절차에 따라, tert-부틸 5-(1-카르바모일-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)-3,4-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 3-플루오로-4-(1,4,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염으로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 310 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0858] 중간체 78

[0859] 3-플루오로-4-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염



[0860]

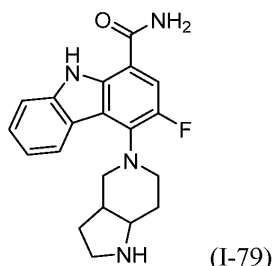
[0861] 중간체 75를 제조하는데 사용된 절차에 따라, tert-부틸 7-(1-카르바모일-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트를 3-플루오로-4-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-9H-카르바졸-1-카르

복스아미드 TFA 염으로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 353 ($M+H$)⁺.

[0862] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.11 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J=14.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.67-3.39 (m, 8H), 2.37-2.16 (m, 4H).

[0863] 중간체 79

[0864] (RS)-3-플루오로-4-(옥타히드로-5H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염

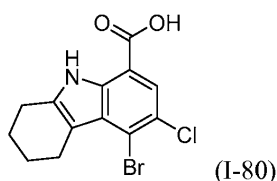


[0865]

[0866] 중간체 75를 제조하는데 사용된 절차에 따라, (RS)-tert-부틸 5-(1-카르바모일-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)옥타히드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-카르복실레이트를 (RS)-3-플루오로-4-(옥타히드로-5H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염으로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 353 ($M+H$)⁺.

[0867] 중간체 80

[0868] 5-브로모-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산



[0869]

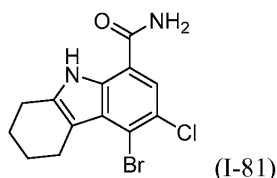
[0870] 진한 HCl (20 mL) 중 2-아미노-4-브로모-5-클로로벤조산 (1.0 g, 3.99 mmol)의 현탁액에, -10℃에서 물 (2.0 mL) 중 아질산나트륨 (0.289 g, 4.19 mmol)의 용액을 반응 온도가 0℃ 미만으로 유지되도록 하는 속도로 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 진한 HCl (5.0 mL) 중 염화주석(II) (1.590 g, 8.38 mmol)의 용액을 상기 혼합물에 반응 온도가 -5℃ 미만으로 유지되도록 하는 속도로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 공기-건조시켰다. 4-브로모-5-클로로-2-히드라지닐벤조산, HCl을 백색 고체로서 수득하였다 (752 mg, 1.868 mmol, 46.8% 수율).

[0871] HOAc (20 mL) 중 4-브로모-5-클로로-2-히드라지닐벤조산, HCl (1.0 g, 3.31 mmol) 및 시클로헥산 (0.650 g, 6.62 mmol)의 혼합물을 110℃에서 18시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, HOAc 및 DCM으로 세척하였다. 조 물질은 5-브로모-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산을 담녹색 고체로서 제공하였다 (893 g, 2582 mmol, 7.80E+04% 수율).

[0872] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 3.01 (br. s., 2H), 2.76 (br. s., 2H), 1.78 (br. s., 4H). LCMS: 1.21분, $M+H$ 329.

[0873] 중간체 81

[0874] 5-브로모-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드

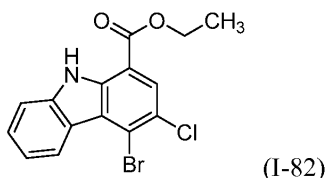


[0875]

[0876] DMF (5.0 mL) 중 5-브로모-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산 (100 mg, 0.304 mmol, I-80), 염화암모늄 (81 mg, 1.522 mmol), BOP (148 mg, 0.335 mmol) 및 TEA (0.297 mL, 2.130 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 수성 포화 중탄산나트륨의 용액 (2 × 15 mL) 및 수성 1.0 M HCl (15 mL)로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 5-브로모-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드를 담회색 고체로서 수득하였다 (106 mg, 0.291 mmol, 96% 수율). LCMS: 1.18분, M+H 328.

[0877] 중간체 82

[0878] 에틸 4-브로모-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복실레이트



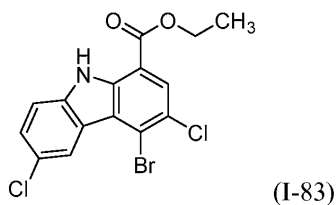
[0879]

[0880] THF (80 mL) 중 5-브로모-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산 (2.27 g, 6.91 mmol, I-80)의 용액에 DDQ (3.14 g, 13.82 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 4-브로모-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복실산을 수득하였다. EtOH (100 mL) 중 4-브로모-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복실산 및 황산 (0.736 mL, 13.82 mmol)의 혼합물을 환류 하에 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔/헥산-EtOAc 100:0에서 50:50로의 구배)로 처리하였다. 에틸 4-브로모-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복실레이트를 담갈색 고체로서 수득하였다 (760 mg, 2.048 mmol, 29.6% 수율).

[0881] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.12 (br. s., 1H), 8.82 (dd, J=8.1, 0.9 Hz, 1H), 8.23-8.08 (m, 1H), 7.65-7.48 (m, 2H), 7.37 (ddd, J=8.1, 6.6, 1.6 Hz, 1H), 4.52 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.55-1.47 (m, 3H).

[0882] 중간체 83

[0883] 에틸 4-브로모-3,6-디클로로-9H-카르바졸-1-카르복실레이트



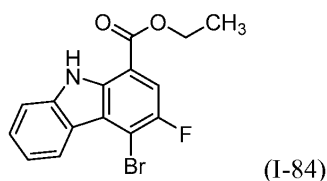
[0884]

[0885] 중간체 82를 제조하는데 사용된 절차에 따라 제조하였다.

[0886] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.59 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H), 4.48 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.46-1.38 (m, 3H).

[0887] 중간체 84

[0888] 에틸 4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복실레이트



[0889]

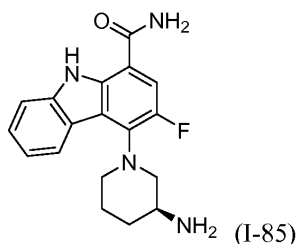
[0890] 중간체 82를 제조하는데 사용된 절차에 따라 제조하였다.

[0891] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.04 (br. s., 1H), 8.76 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.3 Hz, 1H),

7.64-7.48 (m, 2H), 7.35 (ddd, J=8.1, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 4.51 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.50 (t, J=7.2 Hz, 3H).

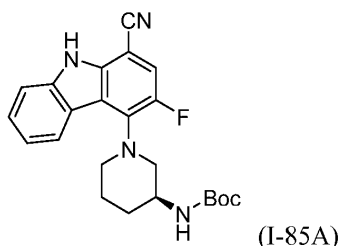
[0892] 중간체 85

[0893] (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



[0894]

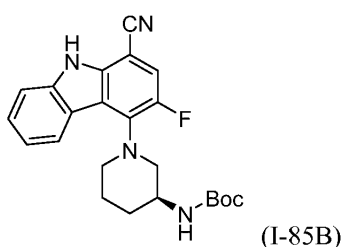
[0895] 중간체 85A: tert-부틸 (S)-(1-(1-시아노-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)피페리딘-3-일) 카르바메이트



[0896]

[0897] 1,4-디옥산 (80 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르보닐트릴 (2.8 g, 9.69 mmol), (S)-tert-부틸 피페리딘-3-일카르바메이트 (2.328 g, 11.62 mmol), 탄산세슘 (7.89 g, 24.21 mmol), BINAP (0.302 g, 0.484 mmol), 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.443 g, 0.484 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기하고, 105°C에서 19시간 동안 교반하였다. LC/MS는 90% 전환율을 나타내었다. 추가의 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.443 g, 0.484 mmol) 및 BINAP (0.030 g, 0.048 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 9시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트®를 통해 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 DCM 중에 용해시키고, 밤새 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, DCM으로 세척하여 (S)-tert-부틸 (1-(1-시아노-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)피페리딘-3-일)카르바메이트를 회백색 고체로서 수득하였다 (3.24 g, 82% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 409 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0898] 중간체 85B: tert-부틸 (S)-(1-(1-시아노-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)피페리딘-3-일) 카르바메이트



[0899]

[0900] 수성 H_2O_2 (30%, 5.95 mL, 58.3 mmol)를 DMSO 중 (S)-tert-부틸 (1-(1-시아노-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)피페리딘-3-일) 카르바메이트 (2.38 g, 5.83 mmol) 및 30% 수성 KOH (5.45 mL, 29.1 mmol)의 용액에 30분에 걸쳐 적가하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 전환율은 95%였다. 추가의 30% 수성 H_2O_2 (1 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 30분 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하였다. 이어서, 생성물을 DCM으로 연화처리하여 조 (S)-tert-부틸 (1-(1-카르바모일-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)피페리딘-3-일)카르바메이트를 담황색 고체로서 수득하였다 (2.56 g, 103% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 427 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

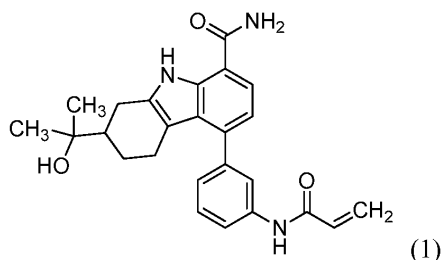
[0901] 중간체 85:

[0902] DCM (8 mL) 중 (S)-tert-부틸 (1-(1-카르바모일-3-플루오로-9H-카르바졸-4-일)피페리딘-3-일)카르바메이트 (3.09 g, 7.25 mmol) 및 TFA (8 mL, 104 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키

고, 포화 NaHCO_3 을 사용하여 중화시키고, EtOAc (3x)로 추출하고, 물로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켜 조 (S)-4-(3-아미노페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 담황색 발포체로서 수득하였다(2.43 g, 103% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 327 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0903] 실시예 1

[0904] (RS)-5-(3-아크릴아미도페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



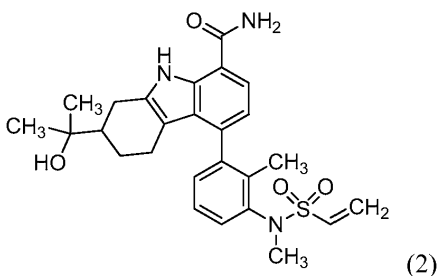
[0905]

[0906] 톨루엔 (1.87 mL) 및 에탄올 (623 μL) 중 (RS)-5-브로모-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [하기에 따라 제조됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 73-1] (35 mg, 0.100 mmol), N-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐) 아크릴아미드 [중간체 49] (28.6 mg, 0.105 mmol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (5.76 mg, 4.98 μmol)의 혼합물을 질소로 2-5분 동안 버블링하였다. 혼합물을 2 M 수성 Na_2CO_3 (126 μL , 0.252 mmol)으로 처리하고, 다시 질소로 버블링하고, 유리 튜브 내에 밀봉하였다. 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 역상 HPLC (워터스 엑스브리지 C_{18} 칼럼, 5 μm , 19 $\times$ 150 mm, 아세트니트릴-10 mM 수성 아세트산암모늄, 5-95%로의 구배, 20 mL/분으로 용리시킴)로 처리하였다. 적절한 유출물 분획을 고진공 하에 농축시켜 (RS)-5-(3-아크릴아미도페닐)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드를 수득하였다 (28.4 mg, 68% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 418 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0907] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.80 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.60 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.10 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J=17.1$, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, $J=16.8$, 1.5 Hz, 1H), 5.79-5.72 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 2.93 (dd, $J=16.8$, 5.0 Hz, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.28 (t, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.00 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.10 (d, $J=2.0$ Hz, 7H).

[0908] 실시예 2

[0909] (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(2-메틸-3-(N-메틸비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



[0910]

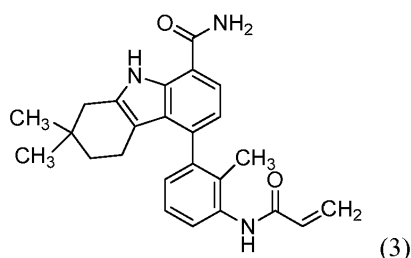
[0911] 4:1 THF-물 (3.32 mL) 중 (RS)-5-브로모-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [하기에 따라 제조됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 73-1] (35 mg, 0.100 mmol), N-메틸-N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에텐술폰아미드 [중간체 55] (33.6 mg, 0.100 mmol), 및 Cs_2CO_3 (81 mg, 0.249 mmol)의 혼합물을 질소로 버블링한 다음, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ DCM 부가물 (4.1 mg, 5.0 μmol)로 처리하였다. 혼합물을 질소로 추가로 버블링하고, 질소 하에 튜브 내에 밀봉하고, 50°C에서 가열하였다. 16시간 후, 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 역상 HPLC (워터스 엑스브리지 C_{18} 칼

럼, 5 μ m, 19 $\times$ 250 mm, 아세토니트릴-10 mM 수성 아세트산암모늄, 5-95%로의 구배, 20 mL/분으로 용리시킴)로 처리하였다. 적절한 유출물 분획을 고진공 하에 농축시켜 (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(2-메틸-3-(N-메틸비닐술폰아미도) 페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드를 수득하였다 (24.6 mg, 51% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 482 (M+H)⁺.

[0912] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (d, J=19.8 Hz, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.59 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.79-6.67 (m, 1H), 6.24-5.99 (m, 2H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 3H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.47-2.31 (m, 1H), 2.11-1.47 (m, 7H), 1.22-0.97 (m, 7H).

[0913] 실시예 3

[0914] 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-2,2-디메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



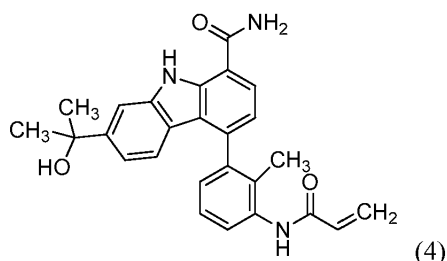
[0915]

[0916] THF (0.80 mL) 중 5-브로모-2,2-디메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [중간체 3] (35 mg, 0.109 mmol), N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아크릴아미드 [중간체 50] (37.5 mg, 0.131 mmol) 및 2.0 M 수성 K₃PO₄ (0.20 mL, 0.400 mmol)의 혼합물을 초음파처리하면서 아르곤으로 1 분 동안 버블링하였다. 혼합물을 PdCl₂(dppf) DCM 부가물 (6.67 mg, 8.17 μ mol)로 처리하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 아르곤을 사용하여 5회의 배기-충전 사이클로 처리하였다. 혼합물을 50℃에서 16.75시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, MeOH로 희석하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 역상 HPLC (페노메덱스® 악시아 C₁₈ 칼럼, 5 μ m, 30 $\times$ 100 mm, 0.1% TFA 함유 아세토니트릴-물, 10-100%로의 구배, 30 mL/분으로 용리시킴)에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 합하고, 포화 수성 NaHCO₃ (3-4 mL)으로 처리하고, 수현탁액으로 농축시켰다. 이를 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기 상을 건조시키고, 농축시켜 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-2,2-디메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드를 담갈색 고체로서 수득하였다 (16.7 mg, 36% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 402 (M+H)⁺.

[0917] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.61 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.30 (br. s., 1H), 7.24 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=17.2, 10.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J=17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=10.2, 1.9 Hz, 1H), 2.53 (br. s., 3H), 1.98-1.72 (m, 4H), 1.30 (t, J=2.0 Hz, 2H), 0.94 (d, J=4.2 Hz, 6H).

[0918] 실시예 4

[0919] 4-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



[0920]

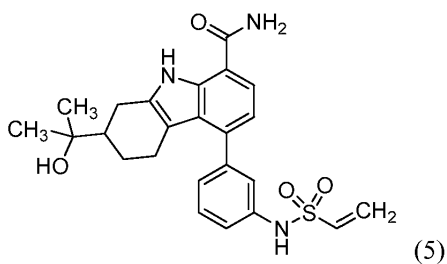
[0921] 톨루엔 (1.33 mL) 및 에탄올 (0.44 mL) 중 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보

롤란-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 [중간체 27] (35 mg, 0.089 mmol), N-(3-브로모-2-메틸페닐)아크릴아미드 [중간체 45] (30.1 mg, 0.107 mmol), 및 2 M 수성 Na_2CO_3 (89 μl , 0.178 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 5-10분 동안 버블링하였다. 혼합물을 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐 (5.1 mg, 4.44 μmol)으로 처리하고, 용기를 밀봉하고, 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, MeOH 및 DMSO로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 정제용 역상 HPLC (워터스 엑스브리지 C_{18} 칼럼, 5 μm , 19 $\times$ 250 mm, 아세토니트릴-10 mM 수성 아세트산암모늄, 5-95%의 구배, 20 mL/분으로 용리시킴)에 의해 정제하였다. 적절한 유출물 분획을 고진공 하에 농축시켜 4-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 수득하였다 (5.9 mg, 16% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 410 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺.

[0922] ^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.87 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.57-6.47 (m, 1H), 6.45-6.37 (m, 1H), 5.83-5.74 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.58 (s, 6H).

[0923] 실시예 5

[0924] (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



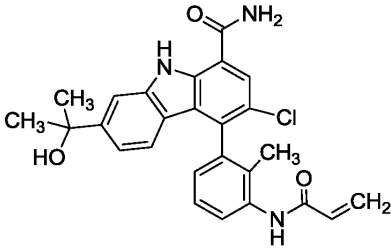
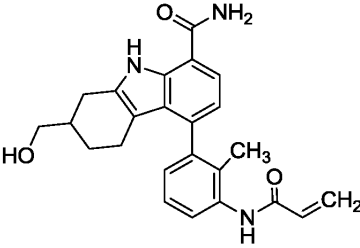
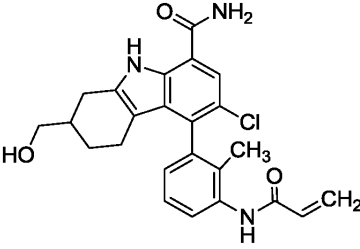
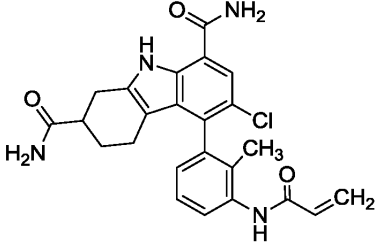
[0925]

[0926] 4:1 THF-물 (3.35 mL) 중 (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [중간체 28] (40 mg, 0.100 mmol), N-(3-브로모페닐)에텐술폰아미드 [중간체 48] (29 mg, 0.110 mmol), 및 Cs_2CO_3 (82 mg, 0.251 mmol)의 혼합물을 질소로 버블링한 다음, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ DCM 부가물 (4.10 mg, 5.02 μmol)로 처리하였다. 혼합물을 질소로 추가로 버블링하고, 반응 용기를 질소 분위기 하에 밀봉하고, 혼합물을 50°C에서 19시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 역상 HPLC (워터스 엑스브리지 C_{18} 칼럼, 5 μm , 19 $\times$ 250 mm, 아세토니트릴-10 mM 수성 아세트산암모늄, 5-95%의 구배, 20 mL/분으로 용리시킴)에 의해 정제하였다. 적절한 유출물 분획을 고진공 하에 농축시켜 (RS)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3-(비닐술폰아미도)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드를 수득하였다 (22.8 mg, 50% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 454 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺.

[0927] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.81 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.59 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.19 (dd, $J=8.2$, 1.2 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.11 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.85-6.76 (m, 2H), 6.13-6.00 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 2.92 (dd, $J=17.1$, 4.7 Hz, 1H), 2.44 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.65 (td, $J=11.9$, 4.0 Hz, 1H), 1.11 (s, 7H).

[0928] 실시예 1 내지 5에 기재된 절차 또는 유사한 절차에 의해 나타난 출발 물질을 사용하여 제조된 추가의 실시예는 표 2에 제시되어 있다.

[0929] 표 2

실시예, 설명	구조	출발 물질	질량 스펙트럼
6 (라세미체)		중간체 10, 50	m/z 444, 446 $(M+H-H_2O)^+$
7 (라세미체)		중간체 50; (b)	m/z 404 $(M+H)^+$
8 (부분입체이 성질체의 혼합물)		중간체 20, 50	m/z 438, 440 $(M+H)^+$
9 (부분입체이 성질체의 혼합물)		중간체 23, 50	m/z 451, 453 $(M+H)^+$

[0930]

실시예, 설명	구조	출발 물질	질량 스펙트럼
10 (라세미체)		중간체 50; (c)	m/z 432 (M+H) ⁺
11 (라세미체)		중간체 10, 51	m/z 458 (M+H-H ₂ O) ⁺
12 (비키랄)		중간체 1, 50	m/z 374 (M+H) ⁺
13 (라세미체)		중간체 57; (c)	m/z 468 (M+H) ⁺
14 (라세미체)		중간체 25, 50	m/z 417 (M+H) ⁺

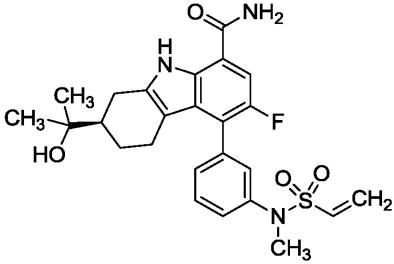
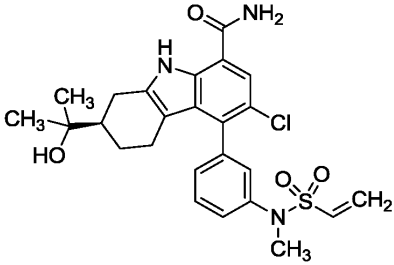
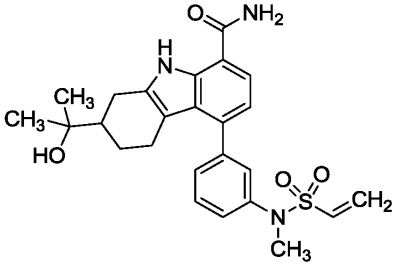
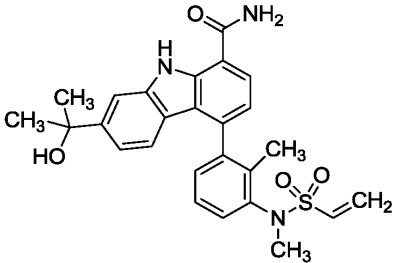
[0931]

실시예, 설명	구조	출발 물질	질량 스펙트럼
15 (비키랄)		중간체 7, 50	m/z 395 (M+H) ⁺
16 (라세미체)		중간체 50; (e)	m/z 429 (M+H-H ₂ O) ⁺
17 (비키랄)		중간체 50; (f)	m/z 427 (M+H) ⁺
18 (라세미체)		중간체 24, 50	m/z 445 (M+H) ⁺
19 (라세미체)		중간체 52; (c)	m/z 446 (M+H) ⁺

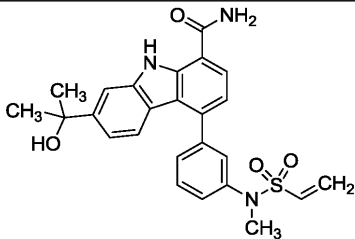
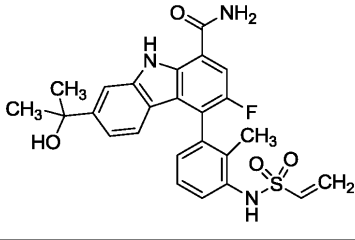
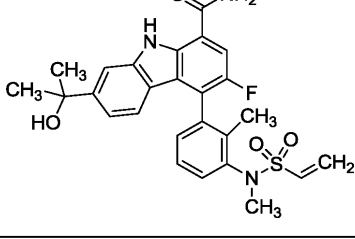
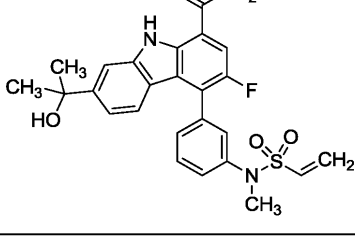
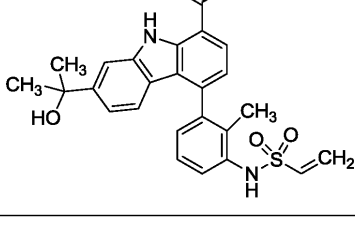
[0932]

실시예, 설명	구조	출발 물질	질량 스펙트럼
20 (라세미체)		중간체 52; (b)	m/z 418 (M+H) ⁺
21 (라세미체)		중간체 24, 52	m/z 459 (M+H) ⁺
22 (부분입체이 성질체의 혼합물)		중간체 17, 55	m/z 500 (M+H) ⁺
23 (부분입체이 성질체의 혼합물)		중간체 13, 55	m/z 516, 518 (M+H) ⁺

[0933]

실시예, 설명	구조	출발 물질	질량 스펙트럼
24 (단일 거울상이성질 체)		중간체 17, 56	m/z 486 (M+H) ⁺
25 (단일 거울상이성질 체)		중간체 13, 56	m/z 502, 504 (M+H) ⁺
26 (라세미체)		중간체 56; (c)	m/z 468 (M+H) ⁺
27 (비키랄)		중간체 55; (a)	m/z 478 (M+H) ⁺

[0934]

실시예, 설명	구조	출발 물질	질량 스펙트럼
28 (비키랄)		중간체 56; (a)	m/z 446 (M+H-H ₂ O) ⁺
29 (라세미체)		중간체 19, 57	m/z 464 (M+H-H ₂ O) ⁺
30 (라세미체)		중간체 19, 55	m/z 478 (M+H-H ₂ O) ⁺
31 (비키랄)		중간체 19, 56	m/z 464 (M+H-H ₂ O) ⁺
32 (비키랄)		중간체 57; (a)	m/z 446 (M+H-H ₂ O) ⁺

[0935]

실시예, 설명	구조	출발 물질	질량 스펙트럼
33 (비키랄)		중간체 58; (a)	m/z 432 (M+H-H ₂ O) ⁺
34 (비키랄)		중간체 19, 58	m/z 450 (M+H-H ₂ O) ⁺
35 (라세미체)		중간체 53; (c)	m/z 432 (M+H) ⁺
36 (단일 거울상이성질 체)		중간체 17, 53	m/z 450 (M+H) ⁺
37 (비키랄)		중간체 53; (a)	m/z 410 (M+H-H ₂ O) ⁺

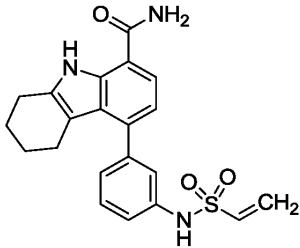
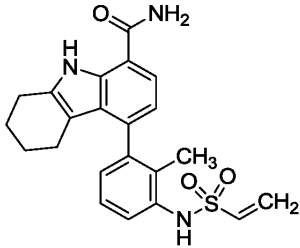
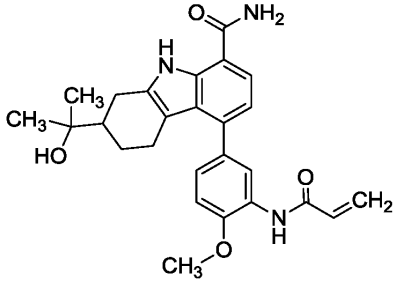
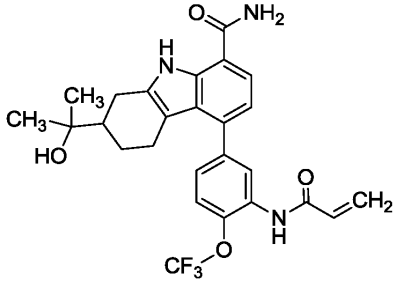
[0936]

실시예, 설명	구조	출발 물질	질량 스펙트럼
38 (비키랄)		중간체 19, 53	m/z 428 (M+H-H ₂ O) ⁺
39 (단일 거울상이성질 체)		중간체 13, 53	m/z 466, 468 (M+H) ⁺
40 (단일 거울상이성질 체)		중간체 15, 58	m/z 454 (M+H) ⁺
41 (단일 거울상이성질 체)		중간체 16, 58	m/z 454 (M+H) ⁺
42 (라세미체)		중간체 54; (c)	m/z 450 (M+H) ⁺

[0937]

실시예, 설명	구조	출발 물질	질량 스펙트럼
43 (단일 부분입체이성 질체)		중간체 17, 58	m/z 472 (M+H) ⁺
44 (부분입체이 성 질체의 혼합물)		중간체 13, 57	m/z 502, 504 (M+H) ⁺
45 (라세미체)		중간체 59; (c)	m/z 486 (M+H) ⁺
46 (라세미체)		중간체 60; (c)	m/z 502, 504 (M+H) ⁺
47 (부분입체이 성 질체의 혼합물)		중간체 17, 57	m/z 486 (M+H) ⁺

[0938]

실시예, 설명	구조	출발 물질	질량 스펙트럼
48 (비키랄)		중간체 1, 58	m/z 396 (M+H) ⁺
49 (비키랄)		중간체 1, 57	m/z 410 (M+H) ⁺
50 (라세미체)		중간체 28, 44	m/z 448 (M+H) ⁺
51 (라세미체)		중간체 28, 46	m/z 502 (M+H) ⁺

[0939]

실시예, 설명	구조	출발 물질	질량 스펙트럼
52 (라세미체)		중간체 28, 47	m/z 436 (M+H) ⁺
53 (라세미체)		중간체 2, 50	m/z 388 (M+H) ⁺
54 (라세미체)		중간체 4, 50	m/z 442 (M+H) ⁺
4* (비키랄)		중간체 50; (a)	m/z 410 (M+H-H ₂ O) ⁺

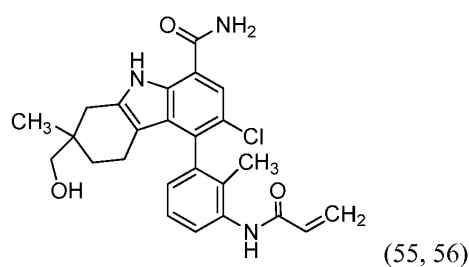
[0940]

[0941] (a) 미국 특허 번호 8,084,620의 실시예 73-2; (b) 미국 특허 번호 8,084,620의 실시예 30-3; (c) 미국 특허 번호 8,084,620의 실시예 73-1; (d) 미국 특허 번호 8,084,620의 실시예 1-3; (e) 미국 특허 번호 8,084,620의 실시예 68-1; (f) 미국 특허 번호 8,084,620의 실시예 61-5.

[0942] * 실시예 4의 대안적 제조

[0943] 실시예 55 및 56

[0944] 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-6-클로로-2-(히드록시메틸)-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (2종의 부분입체이성질체 라세미체)



[0945]

[0946] 톨루엔 (1.77 mL) 및 에탄올 (0.59 mL) 중 (RS)-5-브로모-6-클로로-2-(히드록시메틸)-2-메틸-2,3,4,9-테트라히

드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [중간체 21] (35 mg, 0.094 mmol), N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아크릴아미드 [중간체 50] (29.7 mg, 0.104 mmol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (5.44 mg, 4.71 μ mol)의 혼합물을 아르곤으로 약 2-5분 동안 버블링하였다. 혼합물을 2 M 수성 Na_2CO_3 (0.12 mL, 0.24 mmol)으로 처리하고, 아르곤을 다시 버블링하고, 반응 용기를 아르곤 분위기 하에 밀봉하고, 90°C에서 가열하였다. 16시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 정제용 역상 HPLC (워터스 엑스브리지 C_{18} 칼럼, 5 μ m, 19 $\times$ 250 mm, 아세트니트릴-10 mM 수성 아세트산암모늄, 5-95%로의 구배, 20 mL/분으로 용리 시킴)에 의해 정제하여 2종의 생성물을 수득하였으며, 이는 5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-6-클로로-2-(히드록시메틸)-2-메틸-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드의 부분입체이성질체 라세미체였다.

[0947] 실시예 55 (7.8 mg, 18% 수율): 질량 스펙트럼 m/z 452, 454 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0948] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.26 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=16.8$, 10.4 Hz, 1H), 6.26 (dd, $J=17.3$, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, $J=10.2$, 1.7 Hz, 1H), 4.55 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.61 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.22-1.13 (m, 1H), 0.82 (s, 3H).

[0949] 실시예 56 (8.9 mg, 21% 수율): 질량 스펙트럼 m/z 452, 454 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0950] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.45 (br. s., 1H), 7.26 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=17.1$, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, $J=16.8$, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, $J=10.2$, 1.7 Hz, 1H), 4.56 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.64 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.69 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 1.33 (dt, $J=13.9$, 6.9 Hz, 1H), 1.24-1.14 (m, 1H), 0.80 (s, 3H).

[0951] 실시예 55 및 56에 대한 C2에서의 상대 배위 및 회전장애이성질체 결합은 할당되지 않았다.

[0952] 실시예 55 및 56에 대해 기재된 절차 또는 유사한 절차에 의해 나타난 출발 물질을 사용하여 제조된 추가의 실시예는 표 3에 제시되어 있다. 라세미 부분입체이성질체의 쌍에 대한 C2에서의 상대 배위 및 회전장애이성질체 결합은 할당되지 않았다.

[0953] 표 3

실시예, 설명	구조	출발 물질	질량 스펙트럼
57 (단일 라세미 부분입체이성 질체)		중간체 22, 50	m/z 479, 481 (M+H) ⁺
58 (단일 라세미 부분입체이성 질체)		중간체 22, 50	m/z 479, 481 (M+H) ⁺
59 (단일 라세미 부분입체이성 질체)		중간체 11, 50	m/z 466, 468 (M+H) ⁺
60 (단일 라세미 부분입체이성 질체)		중간체 11, 50	m/z 466, 468 (M+H) ⁺

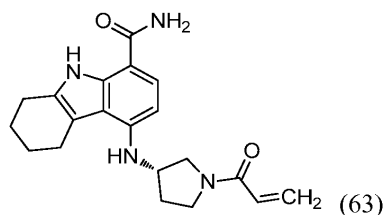
[0954]

실시예, 설명	구조	출발 물질	질량 스펙트럼
61 (단일 라세미 부분입체이성 질체)		중간체 26, 50	m/z 480, 482 (M+H) ⁺
62 (단일 라세미 부분입체이성 질체)		중간체 26, 50	m/z 480, 482 (M+H) ⁺

[0955]

[0956] 실시예 63

[0957] (S)-5-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



[0958]

[0959] THF (9 mL) 및 DCM (2 mL) 중 (S)-5-(피롤리딘-3-일아미노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 [중간체 33] (120 mg, 0.362 mmol)의 용액을 DIEA (0.190 mL, 1.09 mmol)로 처리하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, THF (1 mL) 중 아크릴로일 클로라이드 (0.024 mL, 0.290 mmol)의 용액으로 3분에 걸쳐 적가 처리하였다. 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (24 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc-헥산에 이어서 MeOH-DCM으로 용리시키면서 정제하여 (S)-5-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (35 mg, 27% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 353 (M+H)⁺.

[0960] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.46 (dd, J=8.1, 1.3 Hz, 1H), 6.88 (br. s., 1H), 6.69-6.51 (m, 1H), 6.23-6.09 (m, 2H), 5.67 (ddd, J=13.4, 10.6, 2.4 Hz, 1H), 5.01 (dd, J=8.6, 6.8 Hz, 1H), 4.34-4.12 (m, 1H), 3.82-3.39 (m, 4H), 2.92 (br. s., 2H), 2.69 (d, J=3.7 Hz, 2H), 2.39-2.17 (m, 1H), 2.15-1.89 (m, 1H), 1.76 (br. s., 4H).

[0961] 실시예 63에 대해 기재된 절차 또는 유사한 절차에 의해 나타낸 출발 물질 및 적절한 카르복실산 클로라이드를 사용하여 제조된 추가의 실시예는 표 4에 제시되어 있다.

[0962] 표 4

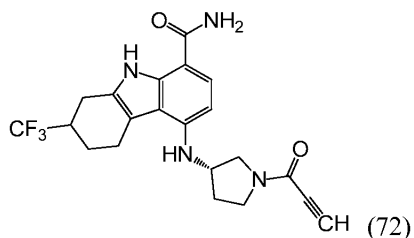
실시예, 설명	구조	출발 물질	질량 스펙트럼
64 (비키랄)		(a)	m/z 424 (M+H-H ₂ O) ⁺
65 (부분입체이성 질체 혼합물)		중 간 체 34	m/z 421 (M+H) ⁺
66 (호모키랄)		중 간 체 32	m/z 421 (M+H) ⁺
69 (호모키랄)		중 간 체 30	m/z 381 (M+H) ⁺

[0963]

[0964] (a) 미국 특허 번호 8,084,620에서의 실시예 76-36.

[0965] 실시예 72

[0966] 5-(((S)-1-프로피올로일피롤리딘-3-일)아미노)-2-(RS)-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (부분입체이성질체의 혼합물)



[0967]

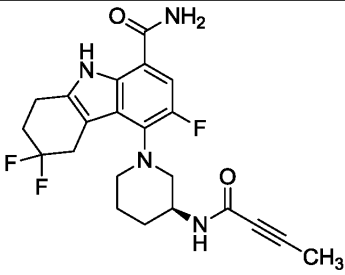
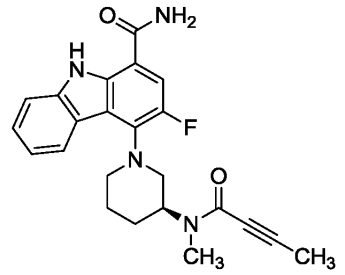
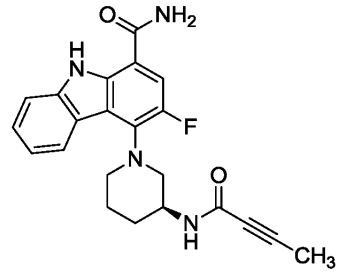
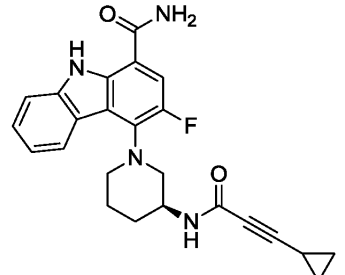
[0968] DMF (3 mL) 중 프로피올산 (16.8 mg, 0.240 mmol) 및 HATU (108 mg, 0.285 mmol)의 용액을 DMF (1 mL) 중 5-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-2-(RS)-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드, 부분입체이성질체의 혼합물 [중간체 34] (55 mg, 0.150 mmol) 및 DIEA (0.131 mL, 0.751 mmol)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 1 M 수성 HCl (1 mL)로 처리하고, 10% 수성 LiCl로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 역상 HPLC (워터

스 엑스브리지 C₁₈ 칼럼, 5 μ m, 19 $\times$ 200 mm, 0.1% TFA 함유 아세토니트릴-물, 15-55%로의 구배, 20 mL/분으로 용리시킴)에 의해 정제하여 5-(((S)-1-프로피올로일피롤리딘-3-일)아미노)-2-(RS)-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드, 부분입체이성질체의 혼합물을 수득하였다 (4.0 mg, 5.9% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 419 (M+H)⁺.

[0969] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (br. s., 1H), 7.94 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.30-6.97 (m, 2H), 6.18 (dd, J=18.7, 8.2 Hz, 1H), 4.52-4.39 (m, 1H), 4.23 (d, J=19.9 Hz, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.57 (br. s., 1H), 3.47-3.29 (m, 1H), 3.15 (d, J=10.1 Hz, 1H), 3.05 (d, J=12.5 Hz, 1H), 2.96 (br. s., 1H), 2.73 (s, 1H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.28 (d, J=6.1 Hz, 1H), 2.12 (br. s., 1H), 2.03 (br. s., 1H), 1.64 (d, J=6.4 Hz, 1H).

[0970] 실시예 72에 대해 기재된 절차 또는 유사한 절차에 의해 나타낸 출발 물질 및 적절한 카르복실산을 사용하여 제조된 추가의 실시예는 표 5에 제시되어 있다.

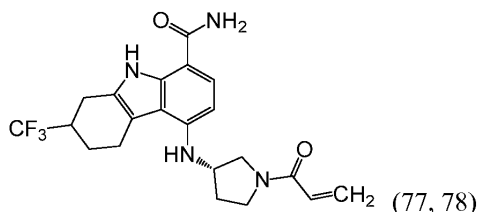
[0971] 표 5

실시예, 설명	구조	출발 물질	질량 스펙트럼
73 (호모키랄)		중간체 32	m/z 433 (M+H) ⁺
74 (호모키랄)		중간체 31	m/z 407 (M+H) ⁺
75 (호모키랄)		중간체 30	m/z 393 (M+H) ⁺
76 (호모키랄)		중간체 30	m/z 419 (M+H) ⁺

[0972]

[0973] 실시예 77 및 78

[0974] 5-(((S)-1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (단일 부분입체이성질체)



[0975]

[0976] 5-(((S)-1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (2종의 부분입체이성질체의 혼합물) [실시예 65]의 샘플 (40 mg)을 키랄 초임계 유체 크로마토그래피 (칼럼: 키랄셀(CHIRALCEL)® OD-H (3 × 25 cm, 5 μm); 이동상: CO₂-MeOH (60:40), 85 mL/분에서; 샘플 제조: MeOH-아세트니트릴 중 4 mg/mL; 주입: 3 mL)에 의해 분리하였다. 칼럼으로부터 용리시킨 제1 피크는 5-(((S)-1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드의 1종의 부분입체이성질체 [실시예 77]를 제공하였다 (11.5 mg). 질량 스펙트럼 m/z 421 (M+H)⁺.

[0977] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (s, 1H), 7.49 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.67-6.51 (m, 1H), 6.24-6.12 (m, 2H), 5.69 (ddd, J=12.8, 10.3, 2.4 Hz, 1H), 5.07(m, ¹H), 4.1-4.3(m, 1H), 3.79-3.62 (m, 2H), 3.62-3.39 (m, 2H), 3.17-2.92 (m, 3H), 2.69 (d, J=14.2 Hz, 2H), 2.33 -2.11 (m., 3H).

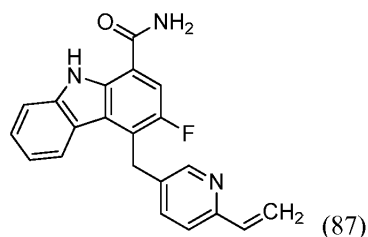
[0978] 칼럼으로부터 용리시킨 제2 피크는 5-(((S)-1-아크릴로일피롤리딘-3-일)아미노)-2-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드의 다른 부분입체이성질체 [실시예 78]를 제공하였다 (13.0 mg). 질량 스펙트럼 m/z 421 (M+H)⁺.

[0979] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (s, 1H), 7.49 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.67-6.51 (m, 1H), 6.24-6.12 (m, 2H), 5.69 (ddd, J=12.8, 10.3, 2.4 Hz, 1H), 5.07(m, ¹H), 4.1-4.3(m, 1H), 3.79-3.62 (m, 2H), 3.62-3.39 (m, 2H), 3.17 -3.01 (m, 3H), 2.69 (d, J=14.2 Hz, 2H), 2.33 -2.11 (m., 3H).

[0980] 실시예 77 및 78의 테트라히드로카르바졸 고리 2-위치에서의 절대 입체화학은 할당되지 않았다.

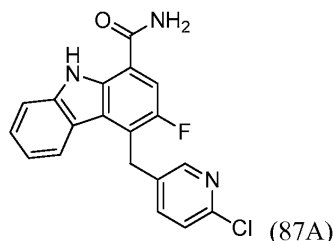
[0981] 실시예 87

[0982] 3-플루오로-4-((6-비닐피리딘-3-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



[0983]

[0984] 중간체 87A: 4-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염



[0985]

[0986] THF (1 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 [중간체 8] (100 mg, 0.326 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (75 mg, 0.065 mmol)의 용액을 65℃에서 5분 동안 교반한 다음, ((6-클로로피리딘-3-일)메틸)아연(II) 클로라이드 (THF 중 0.5 M; 1.95 mL, 0.977 mmol)로 적가 처리하였다. 가열을 밤새 계속하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스® 악시아 C₁₈, 5 μ; 30 × 100 mm)로 0.1% TFA 함유 MeOH-물 (10-90%로의 구배)로 용리시키면서 처리하여 4-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염을 황색 고체로서 수득하였다 (33 mg, 22% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 354, 356 (M+H)⁺.

[0987] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.32 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J=10.9 Hz, 1H), 7.72-7.59 (m, 2H), 7.46 (td, J=7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.17 (ddd, J=8.1, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 4.76-4.73 (m, 2H).

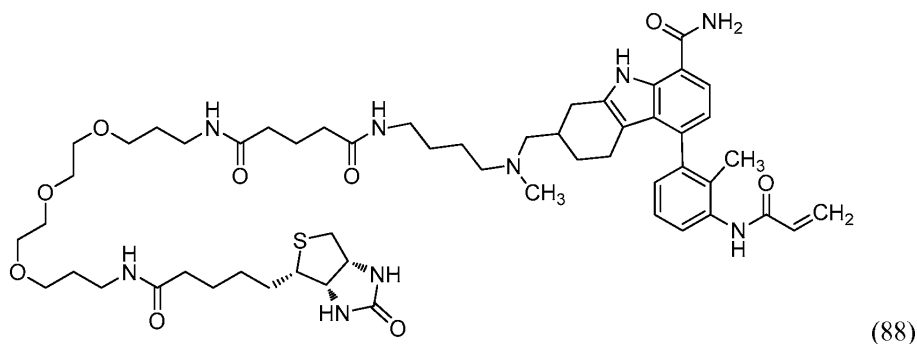
[0988] 실시예 87:

[0989] DMF (1 mL) 중 4-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 TFA 염 (33 mg, 0.071 mmol), 트리-n-부틸(비닐)스탄난 (67.1 mg, 0.212 mmol), LiCl (9.0 mg, 0.212 mmol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (4.1 mg, 3.53 μmol)의 혼합물을 질소로 버블링한 다음, 90℃에서 밤새 교반하였다. 냉각된 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃으로 3회 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 MeOH-DCM (0-5%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 3-플루오로-4-((6-비닐피리딘-3-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (14.3 mg, 57% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 346 (M+H)⁺.

[0990] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.42 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.14 (ddd, J=8.1, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=17.6, 11.0 Hz, 1H), 6.07 (dd, J=17.7, 1.0 Hz, 1H), 5.44 (dd, J=11.0, 1.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H).

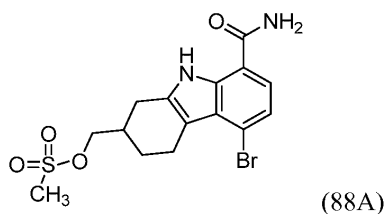
[0991] 실시예 88

[0992] N¹-(4-(((5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-8-카르바모일-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-(RS)-일)메틸)(메틸)아미노)부틸)-N⁵-(15-옥소-19-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사히드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트리옥사-14-아자노나데실)글루타르아미드 TFA 염, 부분입체이성질체의 혼합물



[0993]

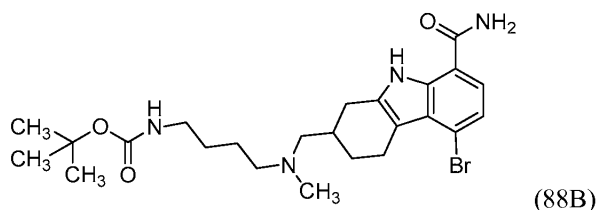
[0994] 중간체 88A: (RS)-(5-브로모-8-카르바모일-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-일) 메틸 메탄술포네이트



[0995]

[0996] 빙수조 상에서 교반되는 THF (10 mL) 중 (RS)-5-브로모-2-(히드록시메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 [하기의 절차에 따라 제조됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 73-2] (250 mg, 0.774 mmol)의 현탁액을 트리에틸아민 (0.270 mL, 1.93 mmol)에 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (0.072 mL, 0.928 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 추가의 트리에틸아민 (0.270 mL, 1.93 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.072 mL, 0.928 mmol)를 첨가하고, 교반을 추가로 90분 동안 계속하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 포화 수성 NaHCO₃ 및 포화 염수로 순차적으로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 조 (RS)-(5-브로모-8-카르바모일-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-일)메틸 메탄술포네이트를 오렌지색-갈색 검으로서 수득하였으며 (332 mg), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 질량 스펙트럼 m/z 401, 403 (M+H)⁺.

[0997] 중간체 88B: tert-부틸 (RS)-(4-(((5-브로모-8-카르바모일-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-일)메틸)(메틸)아미노)부틸)카르바메이트

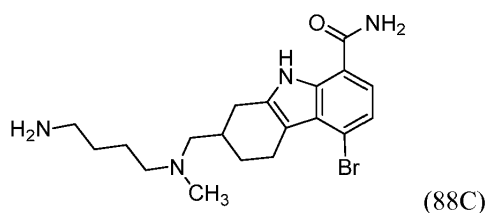


[0998]

[0999] 아세트니트릴 (10 mL) 중 조 (RS)-(5-브로모-8-카르바모일-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-일)메틸 메탄술포네이트 (310 mg, 0.773 mmol) 및 tert-부틸 (4-(메틸아미노)부틸)카르바메이트, 메탄술포산 염 [하기의 절차에 따라 제조됨: 미국 특허 번호 7,989,465 실시예 45, 단계 1-3] (461 mg, 1.55 mmol)의 용액을 DIEA (0.810 mL, 4.64 mmol)로 처리하고, 오일 조 상에서 70°C에서 70시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 환류 하에 95시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (40 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (25-100%로의 구배)으로 용리시킨 다음, 추가로 MeOH-DCM (0-20%로의 구배)으로 용리시키고, 이어서 추가로 5% 트리에틸아민 함유 MeOH-DCM (20%)으로 용리시키면서 처리하였다. 생성물-함유 유출물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 역상 HPLC (칼럼: 페노메넥스® 약시아 C₁₈ 30 × 100 mm, 0.1% TFA 함유 아세트니트릴-물, 10-100%의 구배로 용리시킴)에 의해 정제하였다. 적절한 유출물 분획을 합하고, 포화 수성 NaHCO₃으로 처리하고, 수성 잔류물로 농축시켰다. 이를 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기 상을 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸 (RS)-(4-(((5-브로모-8-카르바모일-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-일)메틸)(메틸)아미노)부틸)카르바메이트를 황갈색 유리질 고체로서 수득하였다 (102 mg, 25% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 507, 509 (M+H)⁺, 451, 453 (M+H-C₄H₈)⁺.

[1000] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.04 (br. s., 1H), 7.21 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 5.91 (br. s., 2H), 4.90 (br. s., 1H), 3.37-3.22 (m, 1H), 3.16 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.08-2.81 (m, 2H), 2.54-2.30 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.58-1.40 (m+s, 14H).

[1001] 중간체 88C: (RS)-2-(((4-아미노부틸)(메틸)아미노)메틸)-5-브로모-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 디히드로클로라이드



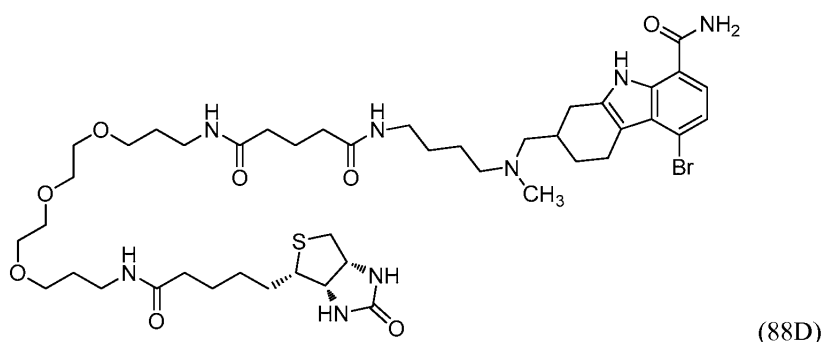
[1002]

[1003] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 tert-부틸 (RS)-(4-(((5-브로모-8-카르바모일-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-일)메틸)(메틸)아미노)부틸)카르바메이트 (77 mg, 0.152 mmol)의 용액을 1,4-디옥산 중 4 M HCl (1 mL, 4.00 mmol)로 처리하였으며, 갈색 검이 형성되었다. 혼합물을 초음파처리하고, 실온에서 100분 동안 교반하였다. 생성된 황색 현탁액을 에테르로 희석하고, 초음파처리하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과

에 의해 수집하고, 에테르로 행구고, 건조시켜 (RS)-2-(((4-아미노부틸)(메틸)아미노)메틸)-5-브로모-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 디히드로클로라이드를 담황색-황갈색 흡습성 고체로서 수득하였다 (76.6 mg, 정량적 수율). 질량 스펙트럼 m/z 407, 409 (M+H)⁺.

[1004] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07-10.94 (m, 1H), 10.25 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 4H), 7.49 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (br. s., 1H), 7.17 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.27-2.72 (m, 13H), 2.43-2.07 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.69-1.49 (m, 3H).

[1005] 중간체 88D: N¹-(4-(((5-브로모-8-카르바모일-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-(RS)-일)메틸)(메틸)아미노)부틸)-N⁵-(15-옥소-19-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사히드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트리옥사-14-아자노나데실)글루타르아미드 TFA 염, 부분입체이성질체의 혼합물



[1006]

[1007] DMF (1 mL) 중 (RS)-2-(((4-아미노부틸)(메틸)아미노)메틸)-5-브로모-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 디히드로클로라이드 (73.2 mg, 0.152 mmol), 5,21-디옥소-25-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사히드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-10,13,16-트리옥사-6,20-디아자펜타코산-1-오에이트, 디이소프로필메틸아민 염 (103 mg, 0.152 mmol) 및 HOAT (24.9 mg, 0.183 mmol)의 용액을 DIEA (0.093 mL, 0.533 mmol) 및 EDC (35.1 mg, 0.183 mmol)로 처리하고, 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 역상 HPLC (칼럼: 페노메넥스® 악시아 C₁₈ 30 × 100 mm, 0.1% TFA 함유 아세토니트릴-물, 10-100%로의 구배, 30 mL/분으로 용리시킴)에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 합하고, 농축시키고, 잔류물을 아세토니트릴-물로부터 동결건조시켜 N¹-(4-(((5-브로모-8-카르바모일-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-(RS)-일)메틸)(메틸)아미노)부틸)-N⁵-(15-옥소-19-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사히드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트리옥사-14-아자노나데실)글루타르아미드 TFA 염, 부분입체이성질체의 혼합물을 황갈색 무정형 고체로서 수득하였다 (121 mg, 75% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 949, 951 (M+H)⁺.

[1008] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 복잡하지만 정확한 개수의 하기를 가짐: NH 양성자를 가짐 [δ 11.05 (2s, 1H), 9.08 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.83 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J=4.6 Hz, 2H), 7.40 (br. s., 1H), 6.41 (br. s., 2H), 방향족 양성자 [δ 7.48 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.9 Hz, 1H)] 및 CH₂O 양성자 [δ 3.54-3.49 (m, 4H), 3.49-3.44 (m, 4H), 3.39 (td, J=6.4, 2.2 Hz, 4H)].

[1009] 실시예 88:

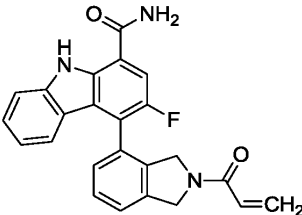
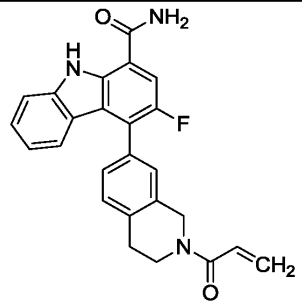
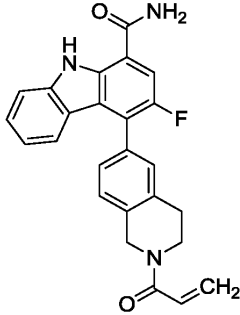
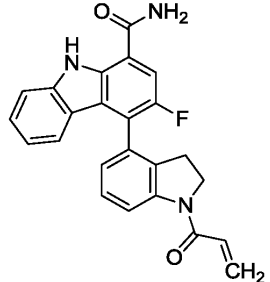
[1010] THF (1 mL) 중 N¹-(4-(((5-브로모-8-카르바모일-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-(RS)-일)메틸)(메틸)아미노)부틸)-N⁵-(15-옥소-19-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사히드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트리옥사-14-아자노나데실)글루타르아미드 TFA 염, 부분입체이성질체의 혼합물 (116.5 mg, 0.109 mmol), N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아크릴아미드 [중간체 50] (47.2 mg, 0.164 mmol), 및 2.0 M 수성 K₃PO₄ (0.274 mL, 0.547 mmol)의 혼합물을 초음파처리하면서 아르곤으로 약 1분 동안 버블링하였다. 혼합물을 1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드 (4.47 mg, 5.47 μmol)로 처리하고, 반응 용기를 밀봉하고, 50°C에서 15.75시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 역상 HPLC (칼럼: 페노메넥스® 악시아 C₁₈ 30 × 100 mm, 0.1% TFA 함유 아세토니트릴-물, 10-100%로의 구배, 10

분, 30 mL/분으로 용리시킴)에 의해 정제하였다. 적절한 유출물 분획을 합하고, 농축시키고, 잔류물을 아세트 니트릴-물로부터 동결건조시켜 N^1 -(4-(((5-(3-아크릴아미도-2-메틸페닐)-8-카르바모일-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-(RS)-일)메틸)(메틸)아미노)부틸)- N^5 -(15-옥소-19-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사히드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)-4,7,10-트리옥사-14-아자노나데실)글루타르아미드 TFA 염, 부분입체이성질체의 혼합물을 얻 황색 무정형 고체로서 수득하였다 (79.9 mg, 59% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 1031 ($M+H$)⁺.

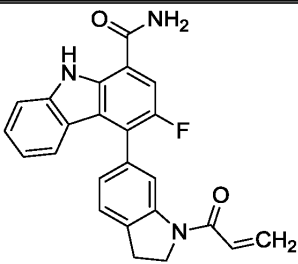
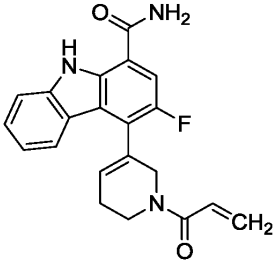
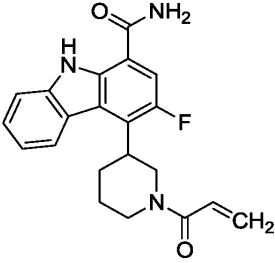
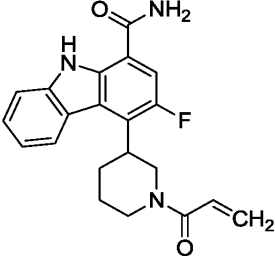
[1011] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 복잡하지만 예상 생성물과 일치함. 방향족, 비닐 및 NH 양성자: δ 10.92-10.79 (m, 1H), 9.59 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 9.08-8.89 (m, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.81 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.73 (br. s., 2H), 7.64 (dd, $J=7.6$, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.24 (td, $J=7.7$, 3.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, $J=10.5$, 7.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, $J=7.6$, 2.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=16.9$, 10.3 Hz, 1H), 6.46-6.31 (m, 2H), 6.26 (dd, $J=17.1$, 2.1 Hz, 1H), 5.76 (dd, $J=10.2$, 1.9 Hz, 1H). 또한 CH_2O 양성자: δ 3.56-3.43 (m, 8H), 3.39 (td, $J=6.3$, 3.0 Hz, 4H). 다른 양성자 카운트 약 49, 이론치 50.

[1012] 상기 기재된 절차에 의해 나타낸 출발 물질(들) 및 절차를 사용하여 제조된 추가의 실시예는 표 6에 제시되어 있다.

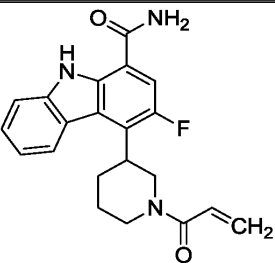
[1013] 표 6

실시예	구조	출발 물질	절차	질량 스펙트럼
89		중 간 체 61	(a)	m/z 400 (M+H) ⁺
90		중 간 체 62	(a)	m/z 414 (M+H) ⁺
91		중 간 체 63	(a)	m/z 414 (M+H) ⁺
92		중 간 체 64	(a)	m/z 400 (M+H) ⁺

[1014]

실시예	구조	출발 물질	절차	질량 스펙트럼
95		중간체 67	(a)	m/z 400 (M+H) ⁺
96		중간체 68	(a)	m/z 364 (M+H) ⁺
97 (라세미)		중간체 69	(a)	m/z 366 (M+H) ⁺
98 단일 거울상이성 질체 (피크 1)		실시예 97	(b)	m/z 366 (M+H) ⁺

[1015]

실시예	구조	출발 물질	절차	질량 스펙트럼
99 단일 거울상이성 질체 (피크 2)		실시예 97	(b)	m/z 366 (M+H) ⁺

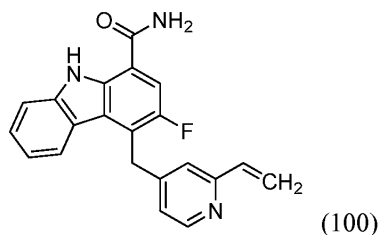
[1016]

[1017] (a) 실시예 63을 제조하는데 사용된 절차 또는 유사한 절차에 따라 제조됨.

[1018] (b) 라세미 화합물의 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 제조됨. 절대 배위는 할당되지 않았음.

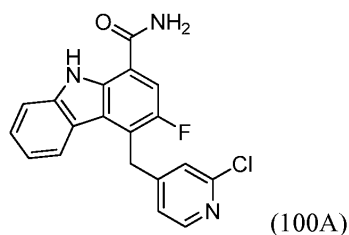
[1019] 실시예 100

[1020] 3-플루오로-4-((2-비닐피리딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복사미드



[1021]

[1022] 중간체 100A: 4-((2-클로로피리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복사미드



[1023]

[1024] THF (2 mL) 중 아연 (55 mg, 0.834 mmol)의 현탁액을 클로로트리메틸실란 (2.7 μ L, 0.021 mmol) 및 1,2-디브로모에탄 (3.9 mg, 0.021 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 65°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, THF (0.5 mL) 중 2-클로로-4-(클로로메틸)피리딘 (101 mg, 0.625 mmol)의 용액으로 처리하고, 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 THF (1 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복사미드 [중간체 8] (64 mg, 0.208 mmol) 및 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐 (21.3 mg, 0.042 mmol)의 용액으로 처리하고, 실온으로 가온한 다음, 65°C에서 밤새 교반하였다. 추가의 2-클로로-4-(클로로메틸)피리딘 (101 mg, 0.625 mmol) 및 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐 (21.3 mg, 0.042 mmol)을 첨가하고, 교반을 70°C에서 밤새 계속하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여과물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 물로 순차적으로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (0-100%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 4-((2-클로로피리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복사미드를 황색 고체로서 수득하였다 (27 mg, 37% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 354, 356 (M+H)⁺.

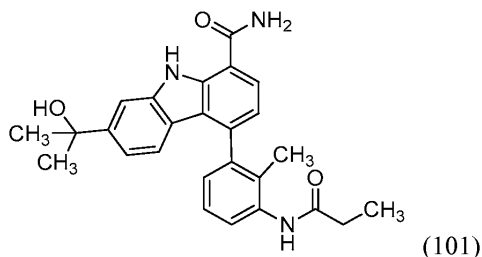
[1025] 실시예 100:

[1026] 중간체 87A를 실시예 87로 전환시키는데 사용된 절차에 따라, 정제용 역상 크로마토그래피 (페노메넥스® 루나 악시아 C₁₈ 칼럼, 5 μ m, 0.1% TFA 함유 아세토니트릴-물, 10-90%로의 구배로 용리시킴)에 의해 정제하고, EtOAc와 포화 수성 NaHCO₃ 사이에 분배함으로써 유리 염기로 전환시킨 후, 4-((2-클로로피리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복사미드를 3-플루오로-4-((2-비닐피리딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복사미드로 백색 고체로서 31% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 346 (M+H)⁺.

[1027] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.30 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.17-7.06 (m, 2H), 6.72 (dd, J=17.6, 11.0 Hz, 1H), 6.02 (dd, J=17.6, 1.1 Hz, 1H), 5.43 (dd, J=11.0, 1.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H).

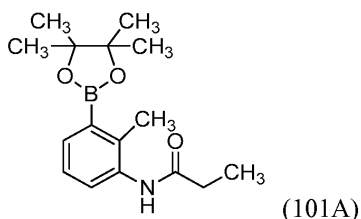
[1028] 비교 실시예 101

[1029] 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(2-메틸-3-프로피온아미도페닐)-9H-카르바졸-1-카르복사미드



[1030]

[1031] 비교 중간체 101A: N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로피온아미드



[1032]

[1033] 중간체 49를 제조하는데 사용된 절차에 따르지만 아크릴로일 클로라이드를 프로피온산 무수물 대신에 치환하여, 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 [하기에 따라 제조됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 중간체 50-1]을 N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로피온아미드로 88% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 290 ($M+H$)⁺.

[1034] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.52-7.34 (m, 2H), 7.14 (t, J=7.6 Hz, 1H), 2.37-2.30 (m, 5H), 1.30 (s, 12H), 1.10 (t, J=7.6 Hz, 3H).

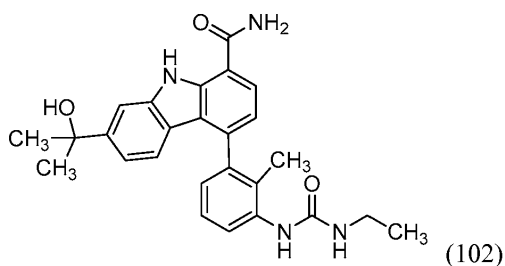
[1035] 비교 실시예 101:

[1036] 실시예 1을 제조하는데 사용된 절차에 따라, 4-브로모-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 [하기에 기재된 절차에 따라 합성됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 73-2] 및 N-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로피온아미드를 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(2-메틸-3-프로피온아미도페닐)-9H-카르바졸-1-카르복사미드로 94% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 412 ($M+H-H_2O$)⁺.

[1037] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.16 (br. s., 1H), 7.95 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.47 (br. s., 1H), 7.33 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 2.37 (q, J=7.4 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.11 (t, J=7.7 Hz, 3H).

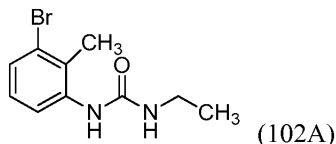
[1038] 비교 실시예 102

[1039] 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(3-(3-에틸우레이도)-2-메틸페닐)-9H-카르바졸-1-카르복사미드



[1040]

[1041] 비교 중간체 102A: 1-(3-브로모-2-메틸페닐)-3-에틸우레아



[1042]

[1043] 톨루엔 (26.9 mL) 중 트리포스겐 (2.249 g, 7.58 mmol)의 용액을 빙수조 상에서 교반하고, 톨루엔 (5.37 mL) 중 3-브로모-2-메틸아닐린 (3 g, 16.12 mmol) 및 DIEA (5.63 mL, 32.2 mmol)의 용액으로 천천히 처리하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 여과하고, 침전물을 EtOAc로 세척하였다. 합한 여과물을 염수로 신속하게 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 1-브로모-3-이소시아네이트-2-메틸벤젠을 갈색 고체/오일 혼합물로서 수득하였다 (3.36 g). 상기 조 물질의 부분을 에탄올로 처리하여 1-(3-브로모-2-메틸페닐)-3-에틸우레아를 회백색 고체로서 수득하였다. 질량 스펙트럼 m/z 357, 259 ($M+H$)⁺.

[1044] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.50 (t, J=5.4 Hz, 1H), 3.11 (qd, J=7.2, 5.6 Hz, 2H), 1.07 (t, J=7.3 Hz, 3H).

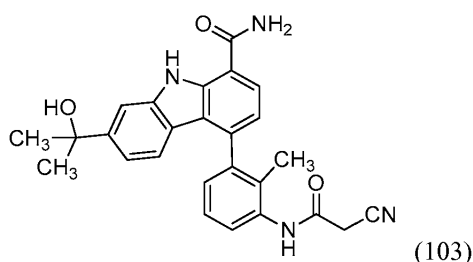
[1045] 비교 실시예 102:

[1046] 실시예 4를 제조하는데 사용된 절차에 따라, 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복사미드 [중간체 27] 및 1-(3-브로모-2-메틸페닐)-3-에틸우레아를 7-(2-히드록시프로판-2-일)-4-(3-(3-에틸우레이도)-2-메틸페닐)-9H-카르바졸-1-카르복사미드로 33% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 427 ($M+H-H_2O$)⁺.

[1047] ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.28 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.18 (t, J=7.2 Hz, 3H).

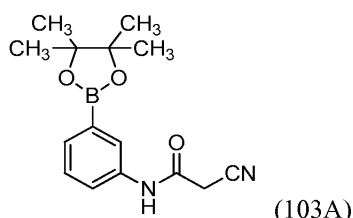
[1048] 비교 실시예 103

[1049] 4-(3-(2-시아노아세트아미도)-2-메틸페닐)-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복사미드



[1050]

[1051] 비교 중간체 103A: 2-시아노-N-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아미드



[1052]

[1053] THF (10.7 mL) 및 DCM (10.7 mL) 중 2-시아노아세트산 (0.115 g, 1.35 mmol), EDC (0.370 g, 1.93 mmol), HOBT (0.296 g, 1.93 mmol), 및 DIEA (0.562 mL, 3.22 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 [하기에 따라 제조됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 중간체 50-1] (0.300 g, 1.29 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다.

추가 시아노아세트산 (0.115 g)을 첨가하고, 추가로 6시간 후, 추가 EDC (0.370 g) 및 HOBt (0.296 g)를 첨가하였다. 실온에서 2일 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc와 포화 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 유기 상을 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (24 g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 EtOAc-헥산 (30-50%로의 구배)으로 용리시키면서 처리하여 2-시아노-N-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (344 mg, 89% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 301 (M+H)⁺.

[1054] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).

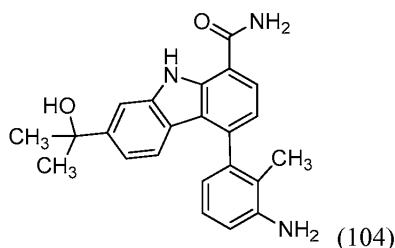
[1055] 비교 실시예 103:

[1056] 실시예 1을 제조하는데 사용된 절차에 따라, 4-브로모-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 [하기에 기재된 절차에 따라 합성됨: 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 73-2] 및 2-시아노-N-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아미드를 4-(3-(2-시아노아세트아미도)-2-메틸페닐)-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드로 19% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 441 (M+H)⁺.

[1057] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.42 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.16 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.47 (br. s., 1H), 7.34 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.43 (s, 6H).

[1058] 비교 실시예 104

[1059] 4-(3-아미노-2-메틸페닐)-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드

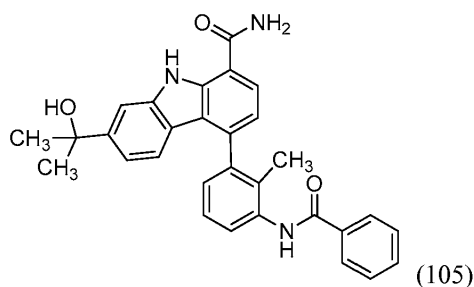


[1060]

[1061] 비교 실시예 104를 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 76-36에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[1062] 비교 실시예 105

[1063] 4-(3-벤즈아미도-2-메틸페닐)-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



[1064]

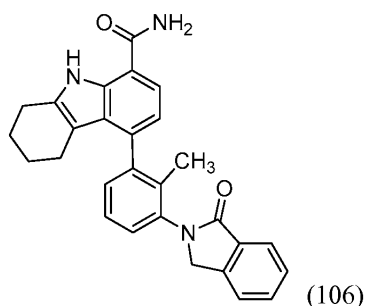
[1065] 실시예 63을 제조하는데 사용된 절차에 따르지만 벤조일 클로라이드를 아크릴로일 클로라이드 대신에 치환하여, 4-(3-아미노-2-메틸페닐)-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 [비교 실시예 104]를 4-(3-벤즈아미도-2-메틸페닐)-7-(2-히드록시프로판-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드로 68% 수율로 전환시켰다. 질량 스펙트럼 m/z 460 (M+H-H₂O)⁺.

[1066] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.01 (m, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64-7.49 (m, 5H), 7.43

(td, J=7.7, 3.5 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.13-6.98 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 3H), 1.59 (s, 6H).

[1067] 비교 실시예 106

[1068] 5-(2-메틸-3-(1-옥소이소인돌린-2-일)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드

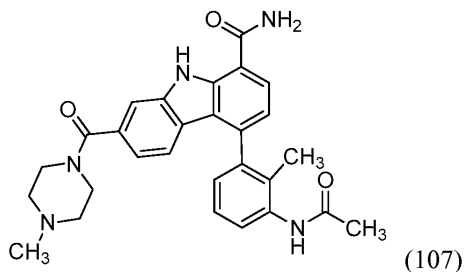


[1069]

[1070] 비교 실시예 106을 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 3-99에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[1071] 비교 실시예 107

[1072] 4-(3-아세트아미도-2-메틸페닐)-7-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드

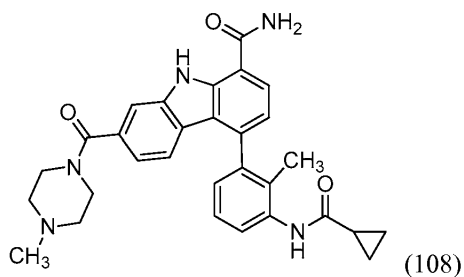


[1073]

[1074] 비교 실시예 107을 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 5-2에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[1075] 비교 실시예 108

[1076] 4-(3-(시클로프로판카르복스아미도)-2-메틸페닐)-7-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드

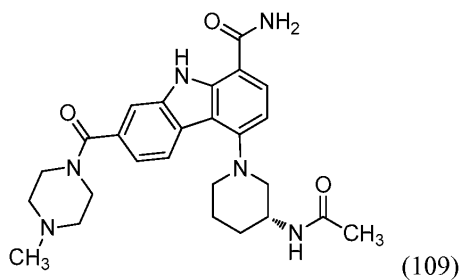


[1077]

[1078] 비교 실시예 108을 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 5-49에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[1079] 비교 실시예 109

[1080] (R)-4-(3-아세트아미도피페리딘-1-일)-7-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드

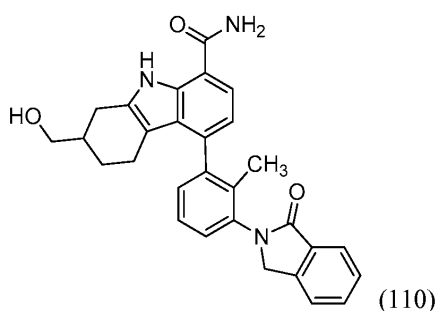


[1081]

[1082] 비교 실시예 109를 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 18-1에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[1083] 비교 실시예 110

[1084] (RS)-2-(히드록시메틸)-5-(2-메틸-3-(1-옥소이소인돌린-2-일)페닐)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드

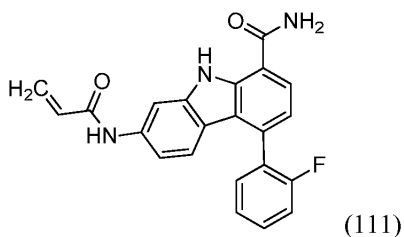


[1085]

[1086] 비교 실시예 110을 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 31-1에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[1087] 비교 실시예 111

[1088] 7-아크릴아미도-4-(2-플루오로페닐)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드

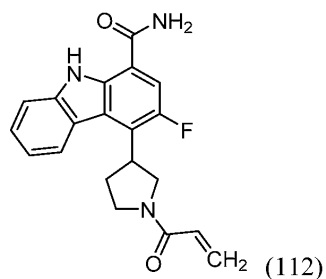


[1089]

[1090] 비교 실시예 111을 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 57-10에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[1091] 실시예 112

[1092] 4-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (라세미)



[1093]

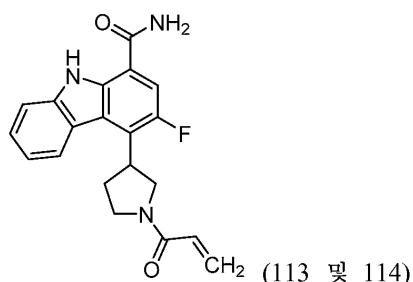
[1094] 아크릴로일 클로라이드 (4.94 μ l, 0.061 mmol)를 THF (1 mL) 중 3-플루오로-4-(피롤리딘-3-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드, TFA (중간체 72) (25 mg, 0.061 mmol) 및 DIPEA (0.053 mL, 0.304 mmol)의 용액에

첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 정제용 HPLC (페노메닉스® 루나 악시아 C₁₈ 5 μ ; 30 $\times$ 100 mm 칼럼; 220 nm에서 검출; 유량 = 40mL/분; 10분에 걸친 20% B에서 100% B로의 연속식 구배 + 100% B에서 5분 유지, 여기서 A = 10:90:0.1 MeOH-H₂O-TFA이고, B = 90:10:0.1 MeOH-H₂O-TFA임)를 사용하여 정제하여 4-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (11.1 mg, 50.9% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 352 (M+H)⁺.

[1095] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.22 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=13.1, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.23 (tt, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.80-6.59 (m, 1H), 6.34 (ddd, J=16.8, 6.1, 2.1 Hz, 1H), 5.86-5.71 (m, 1H), 4.79-4.63 (m, 1H), 4.25-3.70 (m, 4H), 2.71-2.47 (m, 2H).

[1096] 실시예 113 및 114

[1097] 4-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (단일 거울상이성질체)



[1098]

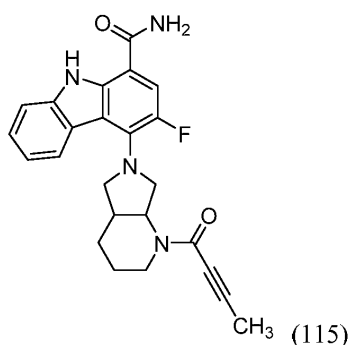
[1099] (RS)-4-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (실시예 112)의 샘플 (20 mg)을 키랄 초임계 유체 크로마토그래피 (칼럼: 키랄셀® OJ-H (3 $\times$ 25 cm, 5 μ m); 이동상: CO₂-MeOH (55-45), 130 mL/분에서, 100 bar, 35°C; 샘플 제조: 25 mL MeOH-DCM-ACN-THF-DMF 중 10 mg/mL; 주입: 4.5 mL)에 의해 분리하였다. 칼럼으로부터 용리시킨 제1 피크는 1종의 거울상이성질체 (실시예 113)를 제공하였다 (2.1 mg). 질량 스펙트럼 m/z 352 (M+H)⁺.

[1100] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.22 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=13.0, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.52-7.41 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 1H), 6.81-6.59 (m, 1H), 6.34 (ddd, J=16.8, 6.1, 2.1 Hz, 1H), 5.87-5.70 (m, 1H), 4.79-4.58 (m, 1H), 4.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.12-3.85 (m, 2H), 3.74 (d, J=12.3 Hz, 1H), 2.80-2.45 (m, 2H).

[1101] 칼럼으로부터 용리시킨 제2 피크는 1종의 거울상이성질체 (실시예 114)를 제공하였다 (2.6 mg). 질량 스펙트럼 m/z 352 (M+H)⁺. 실시예 113 및 114의 절대 배위는 할당되지 않았다.

[1102] 실시예 115

[1103] 시스-4-(1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (라세미)



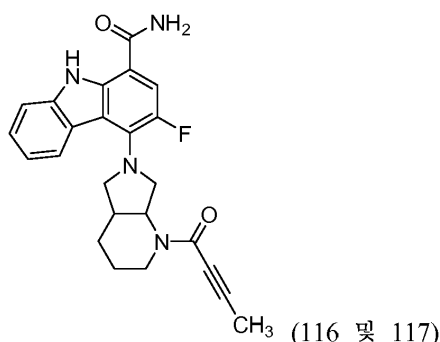
[1104]

[1105] DMF (1 mL) 중 3-플루오로-4-(헥사히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드,

TFA (19 mg, 0.041 mmol) [중간체 75], 부트-2-인산 (3.42 mg, 0.041 mmol), DIPEA (7.11 μ l, 0.041 mmol), 및 HATU (15.49 mg, 0.041 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (YMC ODS C_{18} 5 μ ; 30 $\times$ 100 mm 칼럼; 220 nm에서 검출; 유량 = 30mL/분; 40분에 걸친 10% B에서 100% B로의 연속식 구배 + 100% B에서 5분 유지, 여기서 A = 05:95:0.1 ACN- H_2O -TFA이고, B = 95:05:0.1 ACN- H_2O -TFA임)를 사용하여 정제하여 (RS)-시스 4-(1-(부트-2-이노일)헥사히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (12.3 mg, 70.7% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 419 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1106] 실시예 116 및 117

[1107] 시스-4-(1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (단일 거울상이성질체)



[1108]

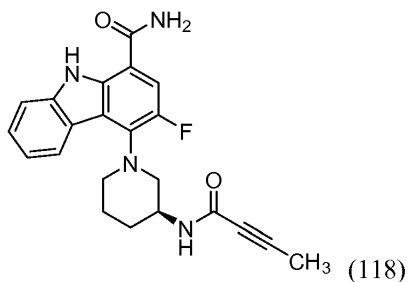
[1109] (RS)-시스-4-(1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (실시예 115)의 샘플 (85 mg)을 키랄 초임계 유체 크로마토그래피 (칼럼: OD-H (5 $\times$ 25cm, 5 μ m); 이동상: CO_2 -MeOH (65:35), 300 mL/분에서; 100 bar, 35°C; 샘플 제조: 18 mL MeOH-DCM (1:1) 중 85 mg; 주입: 4.72 mg/mL)에 의해 분리하였다. 칼럼으로부터 용리시킨 제1 피크는 시스-4-(1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드의 1종의 거울상이성질체 (실시예 116)를 백색 고체로서 제공하였다 (31.5 mg). 칼럼으로부터 용리시킨 제2 피크는 4-(1-(부트-2-이노일) 옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드의 다른 거울상이성질체 (실시예 117)를 회백색 고체로서 제공하였다 (31 mg). 질량 스펙트럼 m/z 419 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1110] ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.39 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.47 (br. s., 1H), 8.18-8.11 (m, J=10.5 Hz, 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.91 (dd, J=14.2, 6.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.1, 2.8 Hz, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.22 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.21 (dq, J=16.9, 8.5 Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 3.74-2.77 (m, 3H), 2.70-2.29 (m, J=15.0 Hz, 1H), 2.08 (d, J=19.0 Hz, 3H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.87 (br. s., 3H), 1.61-1.34 (m, 1H).

[1111] ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 회전이성질체의 혼합물로 인해 복잡함. 둘 다의 거울상이성질체에 대한 질량 스펙트럼 및 NMR 스펙트럼은 동일하였다. 실시예 116 및 117의 절대 입체화학은 할당되지 않았다.

[1112] 실시예 118

[1113] (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



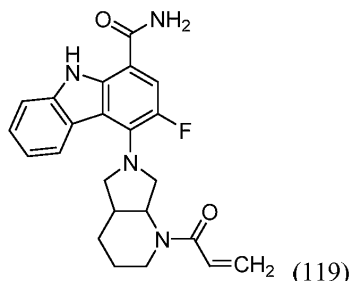
[1114]

[1115] DIPEA (2.62 mL, 15.01 mmol)를 DMF (15 mL) 중 (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 수득하였다 (중간체 85) (0.98 g, 3.00 mmol), 부트-2-인산 (0.265 g, 3.15 mmol), 및 HATU (1.199 g, 3.15 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃, 물 (3x)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔/헥산/에틸 아세테이트 100:0에서 0:100로의 구배)를 사용하여 정제하여 수득하였다 (0.520 g, 51% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 393 (M+H)⁺.

[1116] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.38 (s, 1H), 8.56 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.85 (d, J=14.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 4.03 (br. s., 1H), 3.26-3.16 (m, 2H), 2.99 (br. s., 2H), 2.03-1.79 (m, 6H), 1.43 (br. s., 1H).

[1117] 실시예 119

[1118] 시스-4-(1-아크릴로일옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (단일 거울상이성질체)

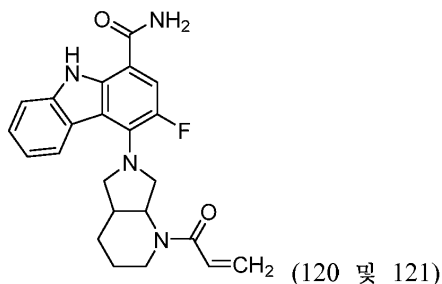


[1119]

[1120] 아크릴로일 클로라이드 (3.48 μl, 0.043 mmol)를 THF (1 mL) 중 3-플루오로-4-(헥사히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드, TFA (20 mg, 0.043 mmol) (중간체 75), 및 DIPEA (7.49 μl, 0.043 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 정제용 HPLC (YMC ODS C₁₈ 5 μ; 30 × 100 mm 칼럼; 220 nm에서 검출; 유량 = 30mL/분; 40분에 걸친 10% B에서 100% B로의 연속식 구배 + 100% B에서 5분 유지, 여기서 A = 05:95:0.1 ACN-H₂O-TFA이고, B = 95:05:0.1 ACN-H₂O-TFA임)를 사용하여 정제하여 (RS)-시스-4-(1-아크릴로일헥사히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (10.9 mg, 61.3% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 407 (M+H)⁺.

[1121] 실시예 120 및 121

[1122] 시스-4-(1-아크릴로일옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (단일 거울상이성질체)



[1123]

[1124]

(RS)-시스-4-(1-아크릴로일옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (실시예 119)의 샘플 (76 mg)을 키랄 초임계 유체 크로마토그래피 (칼럼: AS-H (3 × 25cm, 5 μm); 이동상: CO₂-MeOH (70:30), 180 mL/분에서; 100 bar, 35℃; 샘플 제조: 8 mL MeOH 중 76 mg; 주입: 9.5 mg/mL)에 의해 분리하였다. 칼럼으로부터 용리시킨 제1 피크는 시스-4-(1-아크릴로일옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드의 1종의 거울상이성질체 (실시예 120)를 백색 고체로서 제공하였다 (26.3 mg). 칼럼으로부터 용리시킨 제2 피크는 시스-4-(1-아크릴로일옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드의 다른 거울상이성질체 (실시예 121)를 회백색 고체로서 제공하였다 (26.5 mg). 질량 스펙트럼 m/z 407 (M+H)⁺.

[1125]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.38 (s, 1H), 8.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.89 (d, J=14.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.21 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J=12.2 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.70 (br. s., 1H), 5.33-4.86 (m, 1H), 4.50-3.92 (m, 1H), 3.81-2.71 (m, 5H), 2.46-2.35 (m, 1H), 1.97-1.74 (m, 3H), 1.43 (br. s., 1H).

[1126]

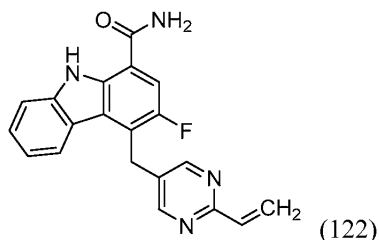
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 회전이성질체의 혼합물로 인해 복잡함. 둘 다의 거울상이성질체에 대한 질량 스펙트럼 및 NMR 스펙트럼은 동일하였다. 실시예 120 및 121의 절대 입체화학은 할당되지 않았다.

[1127]

실시예 122

[1128]

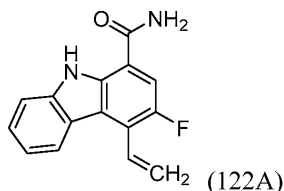
3-플루오로-4-((2-비닐피리미딘-5-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



[1129]

[1130]

중간체 122A: 3-플루오로-4-비닐-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



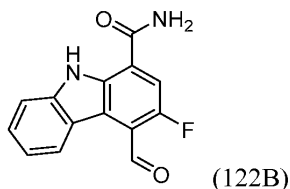
[1131]

[1132]

THF (3 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (100 mg, 0.326 mmol), 2,4,6-트리비닐시클로트리보록산 피리딘 착물 (94 mg, 0.39 mmol), 2M 삼염기성 인산칼륨 (0.41 mL, 0.81 mmol), 1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노) 페로센 팔라듐 디클로라이드 (10.61 mg, 0.016 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼징하고, 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 조 물질을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔/헥산/에틸 아세테이트 100:0에서 0:100로의 구배)를 사용하여 정제하여 3-플루오로-4-비닐-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 황색 고체로서 수득하였다 (70 mg, 85% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 255 (M+H)⁺.

[1133] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.23 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.49–7.37 (m, 2H), 7.19 (td, $J=7.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.08 (dt, $J=17.9, 1.7$ Hz, 1H), 5.90 (dt, $J=11.7, 1.7$ Hz, 1H).

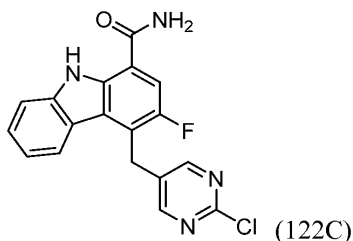
[1134] 중간체 122B: 3-플루오로-4-포르밀-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



[1135]

[1136] 물 중 2% 사산화오스륨의 용액 (0.35 mL, 0.03 mmol)을 디옥산 (0.8 mL) 중 3-플루오로-4-비닐-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (70 mg, 0.26 mmol; 중간체 8) 및 2,6-디메틸피리딘 (0.06 mL, 0.55 mmol)의 용액에 첨가하였다. 다음에, 물 (0.3 mL) 중 과아이오딘산나트륨 (236 mg, 1.10 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔/헥산/에틸 아세테이트 100:0에서 0:100로의 구배)를 사용하여 정제하여 3-플루오로-4-포르밀-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 황색 고체로서 수득하였다 (60 mg, 85% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 257 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1137] 중간체 122C: 4-((2-클로로피리미딘-5-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



[1138]

[1139] 디옥산 (1 mL) 중 3-플루오로-4-포르밀-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (10 mg, 0.04 mmol) 및 4-메틸벤젠설포닐드라지드 (7.99 mg, 0.04 mmol)의 용액을 80°C에서 90분 동안 교반하였다. LCMS는 토실히드라존의 형성을 나타내었다. 2-클로로피리딘-4-보론산 (9.21 mg, 0.06 mmol) 및 탄산칼륨 (8.09 mg, 0.06 mmol)을 첨가하고, 110°C에서 2시간 동안 교반하였다 (참조: Nature Chem., Vol. 1 (Sep. 2009), doi: 10.1038/NCHEM.328). 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (페노메넥스® 루나 악시아 C_{18} 5 μm ; 30 $\times$ 100 mm 칼럼, 0.1% TFA 함유 메탄올-물, 20-100%로의 구배, 40 mL/분으로 용리시킴)를 사용하여 정제하여 4-((2-클로로피리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 담황색 고체로서 수득하였다 (2.3 mg, 16.66% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 355 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1140] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 10.44 (br. s., 1H), 8.32 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.61–7.57 (m, 1H), 7.55–7.49 (m, 1H), 7.45 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.25–7.22 (m, 2H), 7.21–7.16 (m, 1H), 6.51 (br. s., 1H), 4.71 (s, 2H).

[1141] 실시예 122:

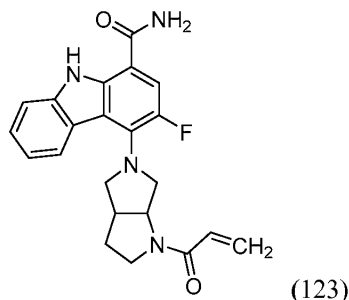
[1142] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 4-((2-클로로피리미딘-5-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (10 mg, 0.028 mmol), 피리딘과의 2,4,6-트리비닐-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난 화합물 (1:1) (10.18 mg, 0.042 mmol), 2M 탄산칼륨 (0.042 mL, 0.085 mmol 포함), 및 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (3.26 mg, 2.82 μmol)의 용액을 90°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 정제용 LC/MS (엑스브리지 C_{18} , 19 $\times$ 200 mm, 5- μm 입자 칼럼, 10-mM 아세트산암모늄 함유 95 아세토니트릴-물, 20-60%로의 구배, 20 mL/분으로 용리시킴)에 의해 정제하여 3-플루오로-4-((2-비닐피리미딘-5-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 수득하였다. 질량 스펙

트럼 m/z 347 ($M+H$)⁺.

[1143] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.44 (br. s., 1H), 8.32 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.45 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.51 (br. s., 1H), 4.71 (s, 2H).

[1144] 실시예 123

[1145] 시스-4-(1-아크릴로일헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드

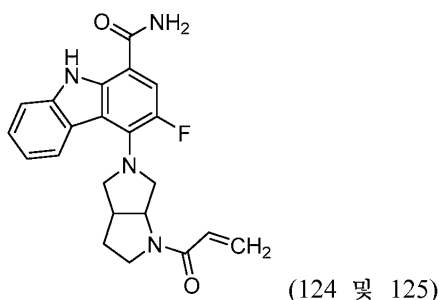


[1146]

[1147] 아크릴로일 클로라이드 (4.49 μ l, 0.055 mmol)를 THF (0.5 mL) 중 3-플루오로-4-(헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드, TFA (중간체 76) (25 mg, 0.055 mmol) 및 DIPEA (9.65 μ l, 0.055 mmol)의 용액에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 정제용 HPLC (YMC ODS C₁₈ 5 μ ; 30 $\times$ 100 mm 칼럼; 220 nm에서 검출; 유량 = 30mL/분; 40분에 걸친 10% B에서 100% B로의 연속 식 구배 + 100% B에서 2분 유지, 여기서 A = 05:95:0.1 ACN-H₂O-TFA이고, B = 95:05:0.1 ACN-H₂O-TFA임)를 사용하여 정제하여 (RS)-시스-4-(1-아크릴로일헥사히드로피롤로[3,4-b] 피롤-5(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 담갈색 고체로서 수득하였다 (8.9 mg, 39.8% 수율). 질량 스펙트럼 m/z 393 ($M+H$)⁺.

[1148] 실시예 124 및 125

[1149] 시스-4-(1-아크릴로일헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (단일 거울상이성질체)



[1150]

[1151] (RS)-시스-4-(1-아크릴로일헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (실시예 123)의 샘플 (108 mg)을 키랄 초임계 유체 크로마토그래피 (칼럼: AS-H (3 $\times$ 25cm, 5 μ m); 이동상: CO₂-MeOH (75:25), 140 mL/분에서; 100 bar, 40°C; 샘플 제조: MeOH 중 108 mg; 주입: 1.35 mg/mL)에 의해 분리하였다. 칼럼으로부터 용리시킨 제1 피크는 시스-4-(1-아크릴로일헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드의 1종의 거울상이성질체 (실시예 124)를 백색 고체로서 제공하였다 (42 mg). 칼럼으로부터 용리시킨 제2 피크는 시스-4-(1-아크릴로일헥사히드로피롤로[3,4-b] 피롤-5(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드의 다른 거울상이성질체 (실시예 125)를 회백색 고체로서 제공하였다 (35 mg). 질량 스펙트럼 m/z 393 ($M+H$)⁺.

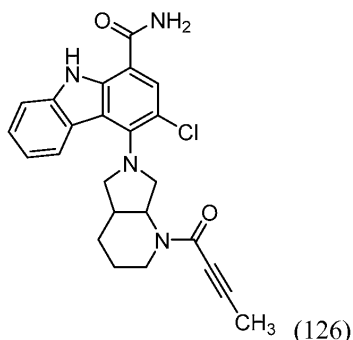
[1152] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.07-7.98 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.22-7.05 (m, 1H), 6.88-6.56 (m, 1H), 6.38-6.25 (m, 1H), 5.90-5.66 (m, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H),

4.10-3.74 (m, 4H), 3.64 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.41-3.18 (m, 1H), 2.41-2.03 (m, 2H).

[1153] ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) 회전이성질체의 혼합물로 인해 복잡함. 둘 다의 거울상이성질체에 대한 질량 스펙트럼 및 NMR 스펙트럼은 동일하였다. 실시예 124 및 125의 절대 입체화학은 할당되지 않았다.

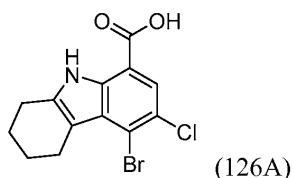
[1154] 실시예 126

[1155] 4-(1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (라세미)



[1156]

[1157] 중간체 126A: 5-브로모-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산



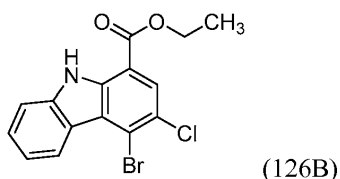
[1158]

[1159] 진한 HCl (20 mL) 중 2-아미노-4 브로모-5-클로로벤조산 (1.0 g, 3.99 mmol)의 현탁액에 -10°C 에서 물 (2.0 mL) 중 아질산나트륨 (0.289 g, 4.19 mmol)의 용액을 반응 온도가 0°C 미만으로 유지되도록 하는 속도로 적가하였다. 혼합물을 0°C 에서 15분 동안 교반하였다. 진한 HCl (5.0 mL) 중 염화주석(II) (1.590 g, 8.38 mmol)의 용액을 상기 혼합물에 반응 온도가 -5°C 미만으로 유지되도록 하는 속도로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 공기-건조시켜 4-브로모-5-클로로-2-히드라지닐벤조산, HCl을 백색 고체로서 수득하였다 (752 mg, 1.868 mmol, 46.8% 수율).

[1160] HOAc (20 mL) 중 4-브로모-5-클로로-2-히드라지닐벤조산, HCl (1.0 g, 3.31 mmol) 및 시클로헥산 (0.650 g, 6.62 mmol)의 혼합물을 110°C 에서 18시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, HOAc 및 DCM으로 세척하였다. 조 물질은 5-브로모-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산을 담녹색 고체로서 제공하였다 (893 g, 2582 mmol, 7.80E+04% 수율).

[1161] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 3.01 (br. s., 2H), 2.76 (br. s., 2H), 1.78 (br. s., 4H). LCMS: 1.21분, M+H 329.

[1162] 중간체 126B: 에틸 4-브로모-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복실레이트



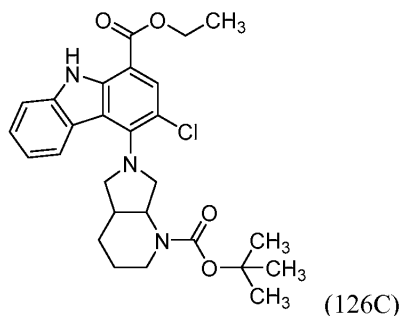
[1163]

[1164] THF (80 mL) 중 5-브로모-6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복실산, (중간체 126A) (2.27 g, 6.91 mmol)의 용액에 DDQ (3.14 g, 13.82 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C 에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 4-브로모-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복실산을 제공하였다. EtOH (100 mL) 중 4-브로모-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복실산 및 황산 (0.736 mL, 13.82 mmol)의 혼합물을 환류 하에 18시간 동안 교반하였

다. 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔/헥산-EtOAc 100:0에서 50:50로의 구배)로 처리하여 에틸 4-브로모-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복실레이트를 담갈색 고체로서 수득하였다 (760 mg, 2.048 mmol, 29.6% 수율).

[1165] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.12 (br. s., 1H), 8.82 (dd, $J=8.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.23-8.08 (m, 1H), 7.65-7.48 (m, 2H), 7.37 (ddd, $J=8.1, 6.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.52 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.55-1.47 (m, 3H).

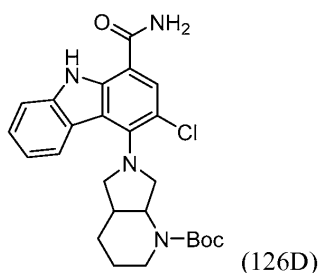
[1166] 중간체 126C: 에틸 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)헥사히드로-1H-피롤로[3,4-b] 피리딘-6(2H)-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복실레이트



[1167]

[1168] 탈기된 1,4-디옥산 (3 mL) 중 에틸 4-브로모-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.567 mmol, I-80), tert-부틸 옥타히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트 (141 mg, 0.624 mmol), 탄산세슘 (425 mg, 1.305 mmol), BINAP (17.66 mg, 0.028 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26.0 mg, 0.028 mmol)의 혼합물을 질소 하에 105°C 에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 수성 포화 중탄산나트륨의 용액 (2×15 mL) 및 수성 1.0 M HCl (15 mL)로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔/헥산-EtOAc 100:0에서 50:50로의 구배)로 처리하여 에틸 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)헥사히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복실레이트를 담갈색 검으로서 수득하였다 (198 mg, 0.358 mmol, 63.1% 수율). LCMS: 1.36분, M+H 498.

[1169] 중간체 126D: tert-부틸 6-(1-카르바모일-3-클로로-9H-카르바졸-4-일)옥타히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트

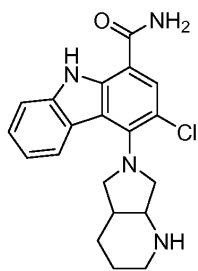


[1170]

[1171] MeOH (15 mL) 중 에틸 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)헥사히드로-1H-피롤로[3,4-b] 피리딘-6(2H)-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복실레이트 (198 mg, 0.398 mmol) 및 2.0 M 수산화나트륨 (1.988 mL, 3.98 mmol)의 혼합물을 60°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1.0 N 수성 HCl의 용액 (60 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복실산을 수득하였다. LCMS: 1.17분, M+H 470.

[1172] DMF (5.0 mL) 중 4-(1-(tert-부톡시카르보닐)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복실산, 염화암모늄 (213 mg, 3.98 mmol), BOP (176 mg, 0.398 mmol) 및 TEA (0.277 mL, 1.988 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 수성 포화 중탄산나트륨의 용액 (2×15 mL) 및 수성 1.0 M HCl (15 mL)로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔/헥산-EtOAc 100:0에서 0:100로의 구배)로 처리하여 tert-부틸 6-(1-카르바모일-3-클로로-9H-카르바졸-4-일)옥타히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (125 mg, 0.240 mmol, 60.3% 수율). LCMS: 1.13분, M+H 469.

[1173] 중간체 126E: 3-클로로-4-(옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



(126E)

[1174]

[1175] DCM (1.0 mL) 중 tert-부틸 6-(1-카르바모일-3-클로로-9H-카르바졸-4-일)옥타히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트 (75 mg, 0.160 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 3-클로로-4-(옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 수득하였다.

[1176] 실시예 126:

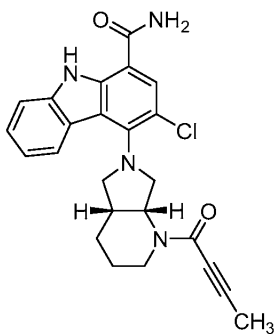
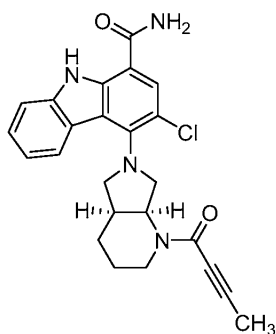
[1177] DMF (3.0 mL) 중 3-클로로-4-(옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드, 부트-2-인산 (13.45 mg, 0.160 mmol) 및 BOP (70.7 mg, 0.160 mmol)에 TEA (0.111 mL, 0.800 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 수성 포화 중탄산나트륨의 용액 (2 × 15 mL) 및 수성 1.0 M HCl (15 mL)로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔/헥산-EtOAc 100:0에서 0:100로의 구배)로 처리하여 실시예 126을 백색 고체로서 수득하였다 (65 mg, 0.142 mmol, 89% 수율).

[1178] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.33-8.14 (m, 2H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.62-7.49 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.25 (t, J=7.5 Hz, 1H), 5.49-5.29 (m, 1H), 4.40-4.21 (m, 1H), 3.67-3.39 (m, 2H), 3.34-3.08 (m, 2H), 2.95-2.64 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.15-1.78 (m, 6H), 1.62-1.31 (m, 1H). LCMS: 0.94분, M+H 435.

[1179] 실시예 127 및 128

[1180] 4-((4aS,7aS)-1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드, 및

[1181] 4-((4aR,7aR)-1-(부트-2-이노일)옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (단일 이성질체)



(127 및 128)

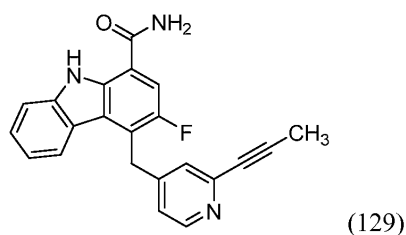
[1182]

[1183] 4-(1-(부트-2-이노일)헥사히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드 (65 mg)를 키랄 초임계 유체 크로마토그래피 (키랄셀® OJ (3 × 25cm, 5 μm); 이동상: 0.1% NH₄OH 포함 CO₂-MeOH (67/33), 160 mL/분에서; 100 bar, 40°C; 샘플 제조: 0.1% NH₄OH 포함 6 mL MeOH 중 85 mg)에 의해 분리하였다. 칼럼으로부터 용리시킨 제1 피크는 4-(1-(부트-2-이노일)헥사히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드의 1중의 거울상이성질체를 백색 분말로서 제공하였다 (18 mg). 칼럼으로부터 용리시킨 제2 피크는 4-(1-(부트-2-

이노일)헥사히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(2H)-일)-3-클로로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드의 제2 거울상이 성질체를 백색 분말로서 제공하였다 (17 mg).

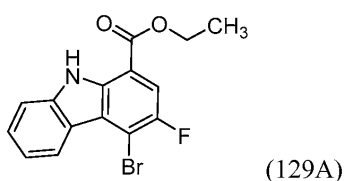
[1184] 실시예 129

[1185] 3-플루오로-4-((2-(프로프-1-인-1-일)피리딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드



[1186]

[1187] 중간체 129A: 에틸 4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복실레이트

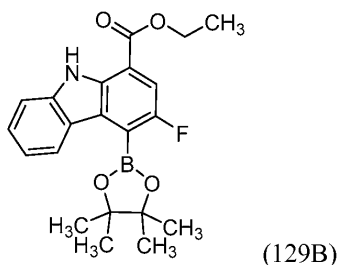


[1188]

[1189] 중간체 129A를 중간체 8의 제조에서의 산 중간체 (4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복실산)를 사용하여 중간체 126B에서의 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[1190] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.04 (br. s., 1H), 8.76 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.64-7.48 (m, 2H), 7.35 (ddd, J=8.1, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 4.51 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.50 (t, J=7.2 Hz, 3H).

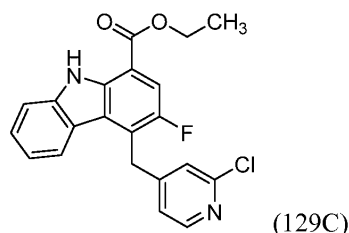
[1191] 중간체 129B: 에틸 3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복실레이트



[1192]

[1193] 디옥산 (10 mL) 중 에틸 4-브로모-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복실레이트 (700 mg, 2.082 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (555 mg, 2.186 mmol), 아세트산칼륨 (613 mg, 6.25 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (85 mg, 0.104 mmol)의 혼합물을 85°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 수성 포화 중탄산나트륨의 용액 (2×15 mL) 및 수성 1.0 M HCl (15 mL)로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔/헥산-EtOAc 100:0에서 0:100로의 구배)로 처리하여 에틸 3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복실레이트를 회백색 고체로서 수득하였다 (522 mg, 1.226 mmol, 58.9% 수율). LCMS: 1.18분, M+H 384.

[1194] 중간체 129C: 에틸 4-((2-클로로피리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복실레이트

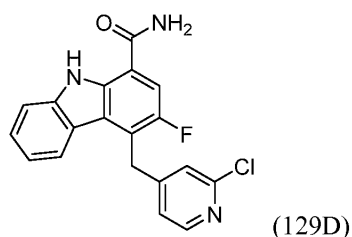


[1195]

[1196] THF (1.0 mL) 중 에틸 3-플루오로-4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-9H-카르바졸-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.261 mmol), 1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노) 페로센 팔라듐 디클로라이드 (8.50 mg, 0.013 mmol) 및 2.0 M 삼염기성 인산칼륨 (0.391 mL, 0.783 mmol)의 용액에 2-클로로-4-(클로로메틸) 피리딘 (42.3 mg, 0.261 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 밀봉된 바이알 내에서 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 수성 포화 중탄산나트륨의 용액 (15 mL)으로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔/헥산-EtOAc 100:0에서 60:40로의 구배)로 처리하여 에틸 4-((2-클로로피리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다 (75 mg, 0.186 mmol, 71.3% 수율).

[1197] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.12 (br. s., 1H), 8.25 (dd, $J=5.1, 0.5$ Hz, 1H), 7.97-7.82 (m, 2H), 7.62-7.45 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 7.11 (dd, $J=5.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.53 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.56-1.45 (m, 3H). LCMS: 1.14분, M+H 383.

[1198] 중간체 129D: 4-((2-클로로피리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복사미드



[1199]

[1200] THF (2.0 mL) 중 에틸 4-((2-클로로피리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복실레이트 (75 mg, 0.196 mmol) 및 수산화리튬 (0.392 mL, 0.392 mmol)의 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 교반하였다. 수성 1.0 N HCl의 용액 (0.4 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 농축시켜 4-((2-클로로피리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복실산을 수득하였다. LCMS 5: 0.94분, M+H 355.

[1201] DMF (2.0 mL) 중 4-((2-클로로피리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복실산, 염화암모늄 (52.4 mg, 0.980 mmol), BOP (87 mg, 0.196 mmol) 및 TEA (0.137 mL, 0.980 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 수성 포화 중탄산나트륨의 용액 (2 × 15 mL) 및 수성 1.0 M HCl (15 mL)로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔/헥산-EtOAc 100:0에서 0:100로의 구배)로 처리하여 4-((2-클로로피리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복사미드를 희백색 고체로서 수득하였다 (67 mg, 0.170 mmol, 87% 수율). LCMS: 0.88분, M+H 354.

[1202] 실시예 129:

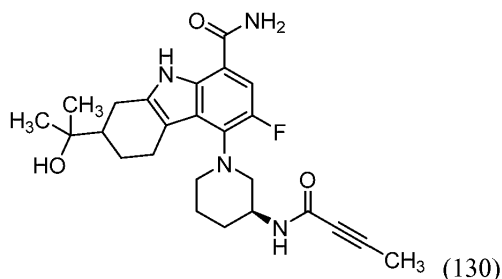
[1203] DMF (1.0 mL) 중 4-((2-클로로피리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복사미드 (20 mg, 0.057 mmol), 트리부틸 (1-프로필) 주석 (55.8 mg, 0.170 mmol), 염화리튬 (7.19 mg, 0.170 mmol) 및 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐(0) (3.27 mg, 2.83 μ mol)의 혼합물을 질소 하에 밀봉된 바이알 내에서 90°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 수성 포화 중탄산나트륨의 용액 (2 × 15 mL)으로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C₁₈, 19 × 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 25-55% B에 이어서

55% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하여 3-플루오로-4-((2-(프로프-1-인-1-일)피페리딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드를 수득하였다 (14.1 mg, 0.037 mmol, 66.3% 수율).

[1204] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 8.00-7.88 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.62 (br. s., 1H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.24-7.04 (m, 3H), 4.65 (br. s., 2H), 1.97 (s, 3H). LCMS: 0.71분, M+H 358.

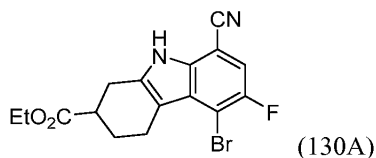
[1205] 실시예 130

[1206] 5-((S)-3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (라세미)



[1207]

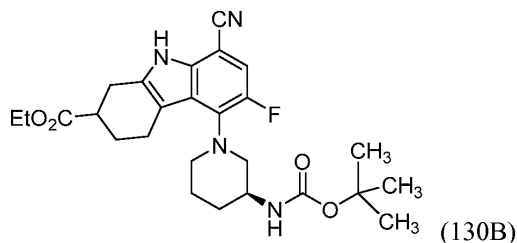
[1208] 중간체 130A: 에틸 5-브로모-8-시아노-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트



[1209]

[1210] 실온에서 테트라히드로푸란 (6 mL) 중 에틸 5-브로모-8-카르바모일-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트 (1.00 g, 2.61 mmol)의 균질 용액에 포스포릴 트리클로라이드 (0.485 mL, 5.22 mmol)를 시린지를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반하였다. 불균질 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 생성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시켜 에틸 5-브로모-8-시아노-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트를 황색 고체로서 수득하였다 (0.699 g, 1.91 mmol, 73% 수율). 생성물은 UPLC 체류 시간 = 1.40분을 가졌다. - 칼럼: 페노메넥스® 키네텍스(Kinetex) C_{18} 2.1 $\times$ 50 mm (1.5분 구매); 용매 A = 10% MeCN, 90% H_2O , 0.1% TFA; 용매 B = 90% MeCN, 10% H_2O , 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 365.2 및 367.1.

[1211] 중간체 130B: 에틸 5-((S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)-8-시아노-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트

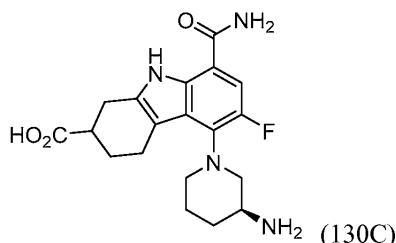


[1212]

[1213] 디옥산 (10 mL) 중 에틸 5-브로모-8-시아노-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트 (0.699 g, 1.91 mmol), (S)-tert-부틸 피페리딘-3-일카르바메이트 (0.460 g, 2.30 mmol), 및 (S)-tert-부틸 피페리딘-3-일카르바메이트 (0.460 g, 2.30 mmol)의 혼합물을 진공 및 질소로 (3x) 탈기하였다. BINAP (0.060 g, 0.096 mmol)를 첨가하고, 이어서 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.088 g, 0.096 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 (3x) 탈기하였다. 반응 혼합물을 오일 조 내에서 103°C에서 담그고, ~24시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합

물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, 수성 층을 순차적으로 에틸 아세테이트 (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (40 g 칼럼; 헥산 중 0%-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 에틸 5-((S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)-8-시아노-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트를 연황색 고체로서 수득하였다 (0.718 g, 1.48 mmol, 77% 수율). 생성물은 UPLC 체류 시간 = 1.48분을 가졌다. - 칼럼: 페노메넥스® 키네틱스 C₁₈ 2.1 × 50 mm (1.5분 구배); 용매 A = 10% MeCN, 90% H₂O, 0.1% TFA; 용매 B = 90% MeCN, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 485.5.

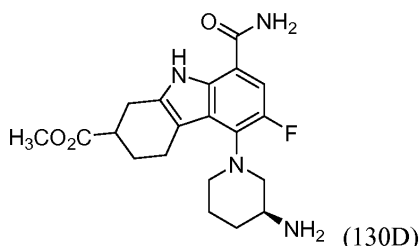
[1214] 중간체 130C: 5-((S)-3-아미노피페리딘-1-일)-8-카르바모일-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실산



[1215]

[1216] 에틸 5-((S)-3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)-8-시아노-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트 (0.699 g, 1.348 mmol) 및 90% 수성 황산 (9.98 ml, 168 mmol)의 혼합물을 오일 조 내에서 60°C에서 담그고, 60분 동안 교반하였다. 0°C로 냉각된 교반 반응 혼합물에 수산화나트륨의 수용액 (10M) (33.7 ml, 337 mmol)을 적가하였다. 약간의 추가의 방울의 수산화나트륨 용액을 pH가 ~9일 때까지 첨가하였다. 이어서, pH를 염산을 사용하여 ~5로 강하시키고, 현탁액을 감압 하에 여과하였다. 고체를 물로 세척하고, 잘 건조시켜 5-((S)-3-아미노피페리딘-1-일)-8-카르바모일-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실산을 담갈색 고체로서 수득하였다 (0.400 g, 1.07 mmol, 79% 수율). 생성물은 UPLC 체류 시간 = 0.723분을 가졌다. - 칼럼: 페노메넥스® 키네틱스 C₁₈ 2.1 × 50 mm (1.5분 구배); 용매 A = 10% MeCN, 90% H₂O, 0.1% TFA; 용매 B = 90% MeCN, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 375.2.

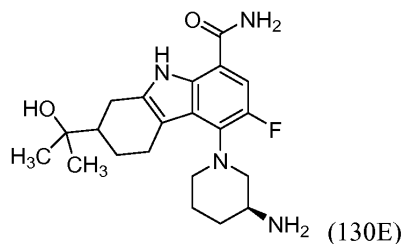
[1217] 중간체 130D: 메틸 5-((S)-3-아미노피페리딘-1-일)-8-카르바모일-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트



[1218]

[1219] 실온에서 메탄올 (2.5 mL) 및 디클로로메탄 (2.5 mL)의 혼합물 중 5-((S)-3-아미노피페리딘-1-일)-8-카르바모일-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실산 (0.380 g, 1.02 mmol)의 용액에 트리메틸실릴디아조메탄 (에테르 중 2M; 0.558 mL, 1.12 mmol)을 HPLC에 의해 모니터링하면서, 반응이 거의 완결될 때까지 적가하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 중탄산나트륨의 포화 수용액으로 세척하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 후처리 동안 형성된 침전물을 수집하였으며, 이는 산 출발 물질인 것으로 밝혀졌다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 메틸 5-((S)-3-아미노피페리딘-1-일)-8-카르바모일-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트를 연황색 고체로서 수득하였다 (0.269 g, 0.693 mmol, 68% 수율). 생성물은 UPLC 체류 시간 = 0.753분을 가졌다. - 칼럼: 페노메넥스® 키네틱스 C₁₈ 2.1 × 50 mm (1.5분 구배); 용매 A = 10% MeCN, 90% H₂O, 0.1% TFA; 용매 B = 90% MeCN, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 389.2.

[1220] 중간체 130E: 5-((S)-3-아미노피페리딘-1-일)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드



[1221]

[1222]

테트라히드로푸란 (5 mL) 중 메틸 5-((S)-3-아미노피페리딘-1-일)-8-카르바모일-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-2-카르복실레이트 (0.269 g, 0.693 mmol)의 용액에 -78℃에서 메틸리튬 (에테르 중 1.6 M) (3 당량; 1.3 mL, 78 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 교반하였다. 추가의 3 당량의 메틸리튬 (1.3 mL)을 25분에 걸쳐 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 -78℃에서 염화암모늄의 포화 수용액을 사용하여 키펀팅하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였으며, 고체가 생성되었다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 잘 건조시켰다. 여과물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 둘 다의 회수된 생성물을 합하여 5-((S)-3-아미노피페리딘-1-일)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드를 연황색 고체로서 수득하였다 (0.105 g, 0.270 mmol, 39.0% 수율). 생성물은 UPLC 체류 시간 = 0.745분을 가졌다. - 칼럼: 크로모리스(CHROMOLITH)® 스피드ROD(SpeedROD) 4.6 × 50 mm (4분); 용매 A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.1% TFA; 용매 B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 389.2.

[1223]

실시예 130:

[1224]

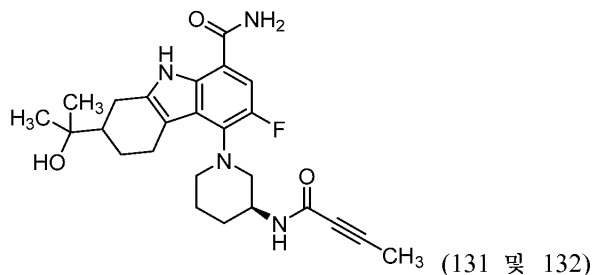
N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL) 중 5-((S)-3-아미노피페리딘-1-일)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (0.079 g, 0.203 mmol), 부트-2-인산 (0.021 g, 0.244 mmol), HATU (0.108 g, 0.285 mmol), 및 휘니그(Hunig) 염기 (0.124 mL, 0.712 mmol)의 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% 수성 염화리튬 (2x)으로 세척하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, 수성 층을 순차적으로 에틸 아세테이트 (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (4 g 칼럼; 디클로로메탄 중 0%-5% 메탄올)에 의해 정제하여 생성물을 연황색 고체로서 수득하였다. 화합물을 초음파처리하면서 메탄올로 연화처리하고, 건조시켜 5-((S)-3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드를 회백색 고체로서 수득하였다 (0.0072 g, 0.015 mmol, 7.2% 수율). 생성물은 UPLC 체류 시간 = 0.965분을 가졌다. - 칼럼: 페노메덱스® 키네틱스 C₁₈ 2.1 × 50 mm (1.5분 구배); 용매 A = 10% MeCN, 90% H₂O, 0.1% TFA; 용매 B = 90% MeCN, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 455.4.

[1225]

실시예 131 및 132

[1226]

5-((S)-3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (단일 이성질체)



[1227]

[1228]

실시예 130으로부터의 여과물을 역상, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 2종의 호모키랄 이성질체를 수득하였다:

[1229]

백색 고체로서의 실시예 131 (부분입체이성질체 1). 생성물은 UPLC 체류 시간 = 0.967분을 가졌다. - 칼럼: 페노메덱스® 키네틱스 C₁₈ 2.1 × 50 mm (1.5분 구배); 용매 A = 10% MeCN, 90% H₂O, 0.1% TFA; 용매 B = 90%

MeCN, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 455.3.

[1230] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.51 (br. s., 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 2H), 3.06 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.88 (dd, J=16.9, 4.5 Hz, 3H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.09 (d, J=7.9 Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.85 (br. s., 1H), 1.78-1.60 (m, 3H), 1.36-1.26 (m, 2H), 및 1.13 (d, J=3.8 Hz, 6H).

[1231] 백색 고체로서의 실시예 132 (부분입체이성질체 2). 생성물은 UPLC 체류 시간 = 0.973분을 가졌다. - 칼럼: 페노메넥스® 키네텍스 C₁₈ 2.1 × 50 mm (1.5분 구배); 용매 A = 10% MeCN, 90% H₂O, 0.1% TFA; 용매 B = 90% MeCN, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 455.3.

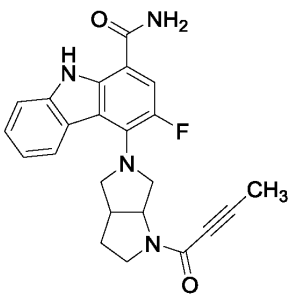
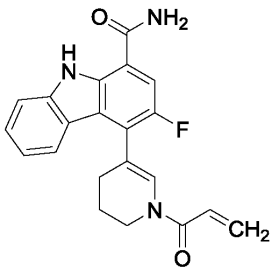
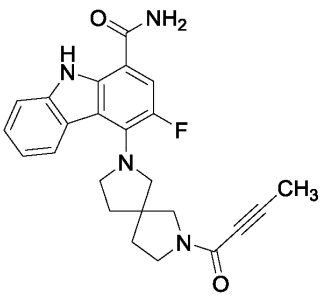
[1232] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 8.46 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 4.23 (s, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 2H), 3.02 (br. s., 2H), 2.87 (dd, J=16.8, 4.7 Hz, 1H), 2.71 (d, J=10.7 Hz, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.86 (br. s., 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 1H), 및 1.13 (s, 6H).

[1233]

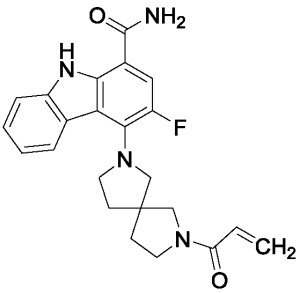
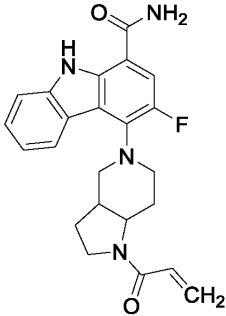
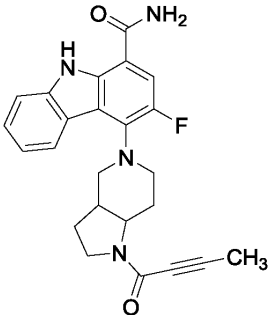
표 7

실시예	구조	출발 물질	명칭	질량 스펙트럼
133		중간체 70	4-(2- 아크릴로일-인 돌린-5-일)-3- 플루오로-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 400 (M+H) ⁺
134		중간체 71	4-(1-아크릴로일- 2,5-디히드로-1H- 피롤-3-일)-3- 플루오로-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 350 (M+H) ⁺
135 (라세미체)		중간체 73	5-(1- 아크릴로일-피롤리 딘-3-일)-6- 플루오로-2,3,4,9- 테트라히드로-1H- 카르바졸-8- 카르복스아미드	m/z 356 (M+H) ⁺
136 호모키랄		중간체 74	(R)-4-(3-(부트-2- 인아미도)피페리딘- 1-일)-3-플루오로- 9H-카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 393 (M+H) ⁺

[1234]

실시예	구조	출발 물질	명칭	질량 스펙트럼
137 (라세미체)		중간체 76	4-(1-(부트-2-이노일) 헥사하이드로피콜로 [3,4-b]피콜-5(1H)- 일)-3-플루오로-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 405 (M+H) ⁺
138		중간체 77	4-(1-아크릴로일- 1,4,5,6- 테트라하이드로피리 딘-3-일)-3- 플루오로-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 364 (M+H) ⁺
139 (라세미체)		중간체 78	4-(7-(부트-2-이노일)-2,7- 디아자스피로[4.4] 노난-2-일)-3- 플루오로-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 419 (M+H) ⁺

[1235]

실시예	구조	출발 물질	명칭	질량 스펙트럼
140 (라세미체)		중간체 78	4-(7-아크릴로일- 2,7- 디아자스피로[4.4] 노난-2-일)-3- 플루오로-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 407 (M+H) ⁺
141 (라세미체)		중간체 79	4-(1- 아크릴로일옥타히 드로-5H- 피롤로[3,2-c] 피리딘-5-일)-3- 플루오로-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 407 (M+H) ⁺
142 (라세미체)		중간체 79	4-(1-(부트-2- 이노일) 옥타히드로-5H- 피롤로[3,2-c] 피리딘-5-일)-3- 플루오로-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 419 (M+H) ⁺

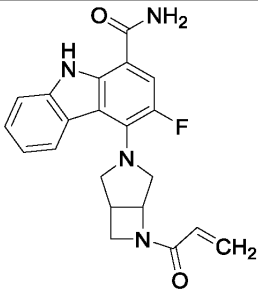
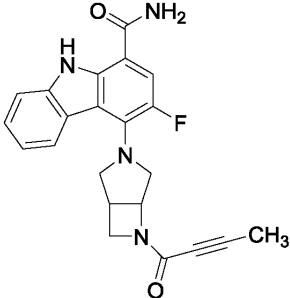
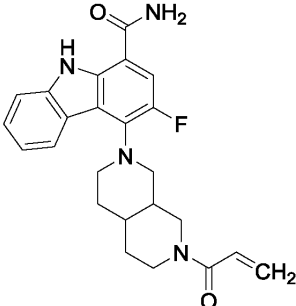
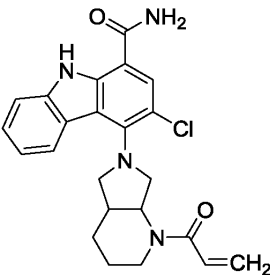
[1236]

[1237]

상기 기재된 절차 또는 관련 기술분야에 공지된 것들과 유사한 절차에 의해 적절한 출발 물질을 사용하여 제조된 추가의 실시예는 표 8에 제시되어 있다.

[1238]

표 8

실시예	구조	명칭	질량 스펙트럼
143		4-(6-아크릴로일-3,6- 디아자비시클로[3.2.0]헵 탄-3-일)-3-플루오로-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 379 (M+H) ⁺
144		4-(6-(부트-2-이노일)-3,6- 디아자비시클로[3.2.0]헵 탄-3-일)-3-플루오로-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 391 (M+H) ⁺
145		4-(7- 아크릴로일옥타히드로- 2,7-나프티리딘-2(1H)-일)- 3-플루오로-9H-카르바졸- 1-카르복스아미드	m/z 421 (M+H) ⁺
146		4-(1- 아크릴로일옥타히드로- 6H-피콜로[3,4-b]피리딘-6- 일)-3-클로로-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 423 (M+H) ⁺

[1239]

실시예	구조	명칭	질량 스펙트럼
147 (라세미 체)		4-(1-(부트-2-이노일)인돌린-4-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 412 (M+H) ⁺
148		4-(2-(부트-2-이노일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 426 (M+H) ⁺
149		4-(2-(부트-2-이노일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 426 (M+H) ⁺
150 (라세미 체)		4-(2-(부트-2-이노일)이소인돌린-4-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 412 (M+H) ⁺

[1240]

실시예	구조	명칭	질량 스펙트럼
151		4-(1-(부트-2-이노일)인돌린-6-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 412 (M+H) ⁺
152		3-플루오로-4-((6-비닐피라진-2-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 347 (M+H) ⁺
153		3-클로로-4-((6-비닐피라진-2-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 363 (M+H) ⁺
154		4-((6-에티닐피리딘-3-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 344 (M+H) ⁺
155		3-클로로-4-((6-비닐피리딘-3-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 362 (M+H) ⁺

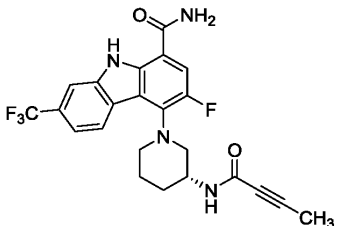
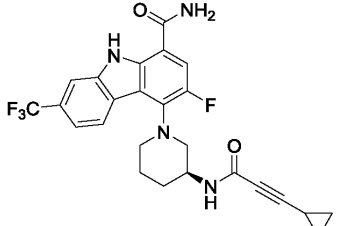
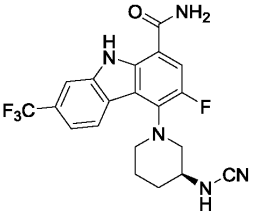
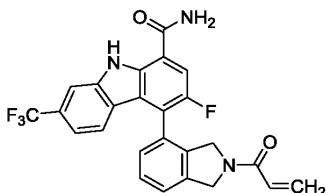
[1241]

실시예	구조	명칭	질량 스펙트럼
156		4-((2-에티닐피리딘-4-일)메틸)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 344 (M+H) ⁺
157		3-플루오로-4-((2-비닐티아졸-5-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 352 (M+H) ⁺
158		3-플루오로-4-((6-(프로프-1-인-1-일)피리딘-3-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 358 (M+H) ⁺
159		3-플루오로-4-((5-비닐피리진-2-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 347 (M+H) ⁺
160		4-(1-아크릴로일-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 432 (M+H) ⁺

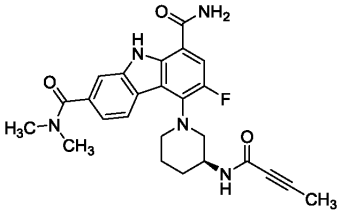
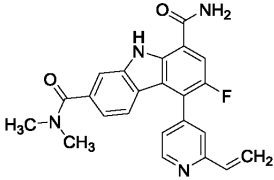
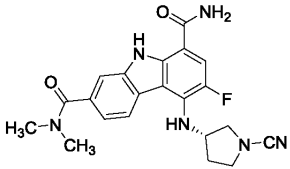
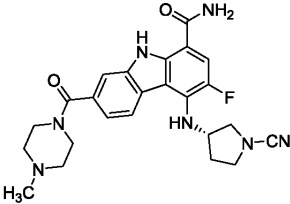
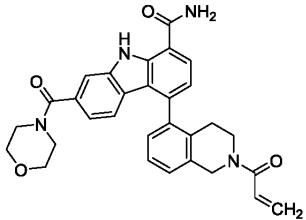
[1242]

실시예	구조	명칭	질량 스펙트럼
161		4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드, 이성질체 1	m/z 434 (M+H) ⁺
162		4-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드; 이성질체 2	m/z 434 (M+H) ⁺
163		(S)-4-(3-아크릴아미도피페리딘-1-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 449 (M+H) ⁺
164		(S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-3-플루오로-7-(트리플루오로메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 461 (M+H) ⁺

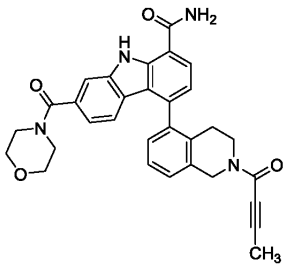
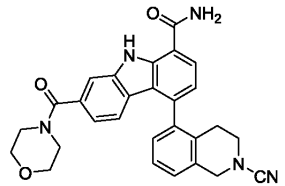
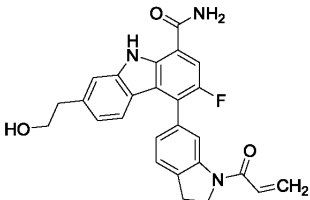
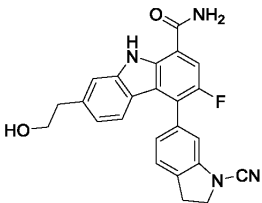
[1243]

실시예	구조	명칭	질량 스펙트럼
165		(R)-4-(3-(부트-2-인아미도) 피페리딘-1-일)-3- 플루오로-7- (트리플루오로메틸)-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 461 (M+H) ⁺
166		(S)-4-(3-(3- 시클로프로필프로피올 아미도) 피페리딘-1-일)-3- 플루오로-7- (트리플루오로메틸)-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 487 (M+H) ⁺
167		(S)-4-(3- 시아나미도피페리딘-1- 일)-3-플루오로-7- (트리플루오로메틸)-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 420 (M+H) ⁺
168		4-(2- 아크릴로일이소인돌린-4- 일)-3-플루오로-7- (트리플루오로메틸)-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 468 (M+H) ⁺

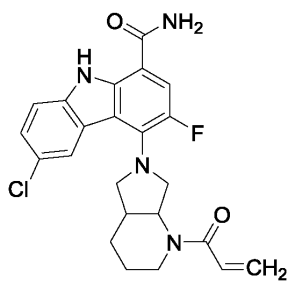
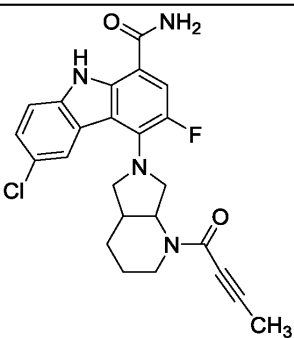
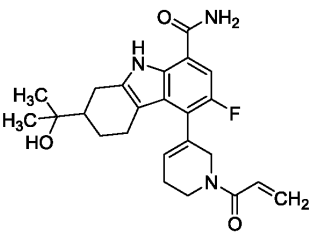
[1244]

실시예	구조	명칭	질량 스펙트럼
173		(S)-4-(3-(부트-2-인아미도) 피페리딘-1-일)-3- 플루오로-N7,N7-디메틸- 9H-카르바졸-1,7- 디카르복스아미드	m/z 465 (M+H) ⁺
174		3-플루오로-N7,N7-디메틸- 4-(2-비닐피리딘-4-일)-9H- 카르바졸-1,7- 디카르복스아미드	m/z 403 (M+H) ⁺
175		(S)-4-((1-시아노피롤리딘- 3-일)아미노)-3-플루오로- N7,N7-디메틸-9H- 카르바졸-1,7- 디카르복스아미드	m/z 409 (M+H) ⁺
176		(S)-4-((1-시아노피롤리딘- 3-일)아미노)-3-플루오로- 7-(4-메틸피페라진-1- 카르보닐)-9H-카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 465 (M+H) ⁺
177		4-(2-아크릴로일-1,2,3,4- 테트라히드로이소퀴놀린- 5-일)-7-(모르폴린-4- 카르보닐)-9H-카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 510 (M+H) ⁺

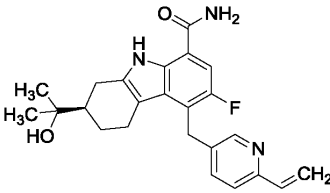
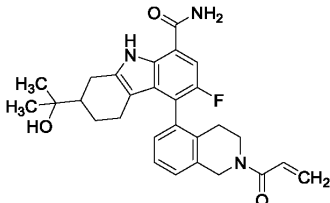
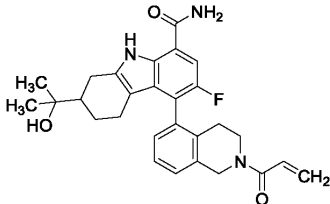
[1246]

실시예	구조	명칭	질량 스펙트럼
178		4-(2-(부트-2-이노일)- 1,2,3,4- 테트라히드로이소퀴놀린- 5-일)-7-(모르폴린-4- 카르보닐)-9H-카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 522 (M+H) ⁺
179		4-(2-시아노-1,2,3,4- 테트라히드로이소퀴놀린- 5-일)-7-(모르폴린-4- 카르보닐)-9H-카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 481 (M+H) ⁺
180		4-(1-아크릴로일인돌린-6- 일)-3-플루오로-7-(2- 히드록시에틸)-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 444 (M+H) ⁺
181		4-(1-시아노인돌린-6-일)- 3-플루오로-7-(2- 히드록시에틸)-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 415 (M+H) ⁺

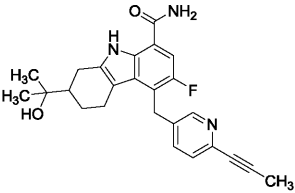
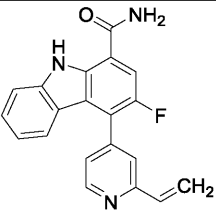
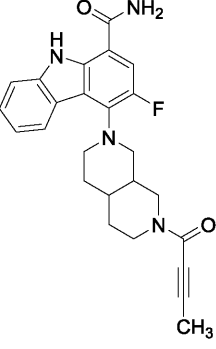
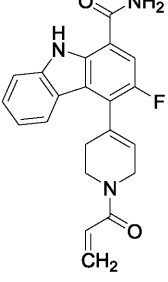
[1247]

실시예	구조	명칭	질량 스펙트럼
182 (라세미 체)		4-(1- 아크릴로일옥타히드로- 6H-피콜로[3,4-b]피리딘-6- 일)-6-클로로-3-플루오로- 9H-카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 441 (M+H) ⁺
183 (라세미 체)		4-(1-(부트-2-이노일) 옥타히드로-6H- 피콜로[3,4-b] 피리딘-6- 일)-6-클로로-3-플루오로- 9H-카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 453 (M+H) ⁺
184 라세미		5-(1-아크릴로일-1,2,5,6- 테트라히드로피리딘-3- 일)-6-플루오로-2-(2- 히드록시프로판-2-일)- 2,3,4,9-테트라히드로-1H- 카르바졸-8- 카르복스아미드	m/z 427 (M+H) ⁺

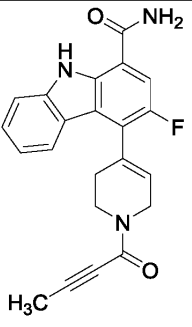
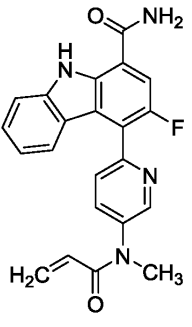
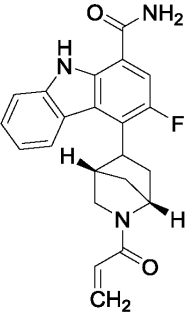
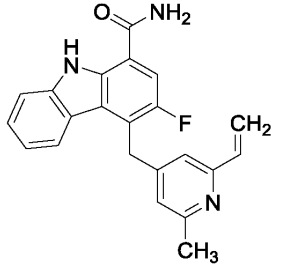
[1248]

실시예	구조	명칭	질량 스펙트럼
185		(R)-6-플루오로-2-(2- 히드록시프로판-2-일)-5- ((6-비닐피리딘-3- 일)메틸)-2,3,4,9- 테트라히드로-1H- 카르바졸-8- 카르복사미드	m/z 408 (M+H) ⁺
186 이성질체 1		5-(2-아크릴로일-1,2,3,4- 테트라히드로이소퀴놀린- 5-일)-6-플루오로-2-(2- 히드록시프로판-2-일)- 2,3,4,9-테트라히드로-1H- 카르바졸-8- 카르복사미드	m/z 459 (M+H) ⁺
187 이성질체 2		5-(2-아크릴로일-1,2,3,4- 테트라히드로이소퀴놀린- 5-일)-6-플루오로-2-(2- 히드록시프로판-2-일)- 2,3,4,9-테트라히드로-1H- 카르바졸-8- 카르복사미드	m/z 459 (M+H) ⁺

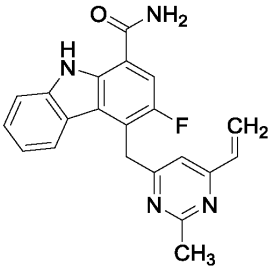
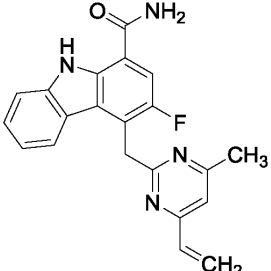
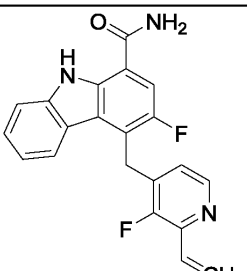
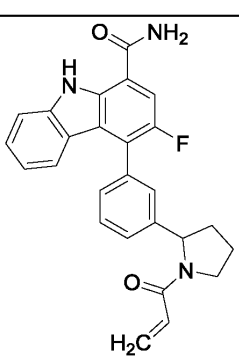
[1249]

실시예	구조	명칭	질량 스펙트럼
188		6-플루오로-2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-((6-(프로프-1-인-1-일)피리딘-3-일)메틸)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드	m/z 420 (M+H) ⁺
189		3-플루오로-4-(2-비닐피리딘-4-일)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 332 (M+H) ⁺
190		4-(7-(부트-2-이노일)옥타히드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 433 (M+H) ⁺
191		4-(1-아크릴로일-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 364 (M+H) ⁺

[1250]

실시예	구조	명칭	질량 스펙트럼
192		4-(1-(부트-2-이노일)- 1,2,3,6- 테트라히드로피리딘-4- 일)-3-플루오로-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 376 (M+H) ⁺
193		3-플루오로-4-(5-(N- 메틸아크릴아미도)피리딘 -2-일)-9H-카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 389 (M+H) ⁺
194		4-((1S,4S)-2-아크릴로일-2- 아자비시클로[2.2.1]헵탄- 5-일)-3-플루오로-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 379 (M+H) ⁺
195		3-플루오로-4-((2-메틸-6- 비닐피리딘-4-일)메틸)- 9H-카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 360 (M+H) ⁺

[1251]

실시예	구조	명칭	질량 스펙트럼
196		3-플루오로-4-((2-메틸-6-비닐피리미딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 361 (M+H) ⁺
197		3-플루오로-4-((4-메틸-6-비닐피리미딘-2-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 361 (M+H) ⁺
198		3-플루오로-4-((3-플루오로-2-비닐피리딘-4-일)메틸)-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 364 (M+H) ⁺
199		4-(3-(1-아크릴로일피롤리딘-2-일)페닐)-3-플루오로-9H-카르바졸-1-카르복스아미드	m/z 428 (M+H) ⁺

[1252]

실시예	구조	명칭	질량 스펙트럼
200		4-(3-(1-(부트-2-이노일) 피롤리딘-2-일)페닐)-3- 플루오로-9H-카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 440 (M+H) ⁺
201		(E)-3-플루오로-4-(3-(3- 모르폴리노-3-옥소프로프- 1-엔-1-일)페닐)-9H- 카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 444 (M+H) ⁺
202		(E)-3-플루오로-4-(3-(3- 옥소-3-(피롤리딘-1- 일)프로프-1-엔-1- 일)페닐)-9H-카르바졸-1- 카르복스아미드	m/z 428 (M+H) ⁺

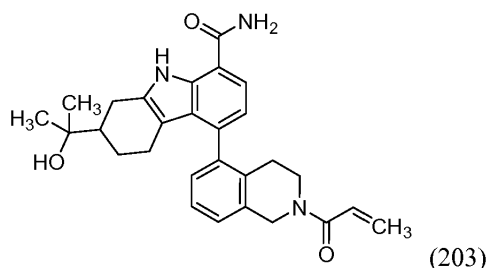
[1253]

[1254]

실시예 203

[1255]

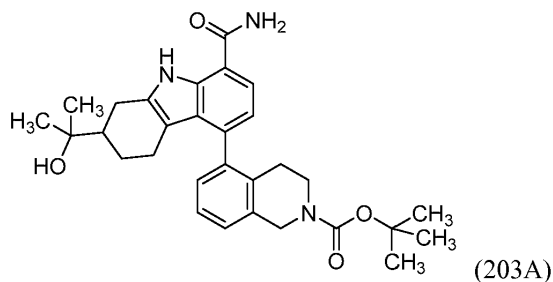
5-(2-아크릴로일-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



[1256]

[1257]

중간체 203A: tert-부틸 5-(8-카르바모일-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-5-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트



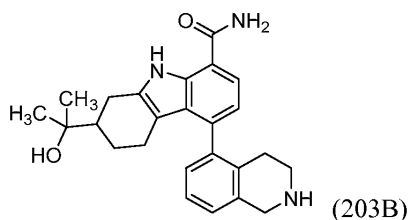
[1258]

[1259]

5-브로모-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (호모키랄 거울상이성질체 1, 참조: 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 73-1 0.177 g, 0.504 mmol), tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (0.217 g, 0.605 mmol), 인산삼칼륨 (물 중 2 M) (0.76 mL, 1.512 mmol), 및 테트라히드로푸란 (3 mL)의 혼합물을 진공 및 질소로 (3x) 탈기하였다. 1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노) 페로센 팔라듐 디클로라이드 (0.016 g, 0.025 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 (2x) 탈기하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에 농축시킨 다음, 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (12 g 칼럼; 헥산 중 0% - 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-(8-카르바모일-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-5-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트를 연황색 고체로서 수득하였다 (0.208 g, 0.409 mmol, 81% 수율). 생성물은 UPLC 체류 시간 = 1.22분을 가졌다. - 칼럼: 페노메넥스® 키네틱스 C₁₈ 2.1 × 50 mm (1.5분 구매); 용매 A = 10% MeCN, 90% H₂O, 0.1% TFA; 용매 B = 90% MeCN, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 504.4.

[1260]

중간체 203B: 2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드



[1261]

[1262]

tert-부틸 5-(8-카르바모일-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-5-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (0.208 g, 0.413 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (3 mL)의 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.5M 수성 인산칼륨 (이염기성) (2x)으로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, 수성 층을 순차적으로 에틸 아세테이트 (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에 농축시켜 2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드를 연황색 고체로서 수득하였다 (0.163 g, 0.404 mmol, 98% 수율). 생성물은 UPLC 체류 시간 = 0.777분을 가졌다. - 칼럼: 페노메넥스® 키네틱스 C₁₈ 2.1 × 50 mm (1.5분 구매); 용매 A = 10% MeCN, 90% H₂O, 0.1% TFA; 용매 B = 90% MeCN, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 404.3.

[1263]

실시예 203:

[1264]

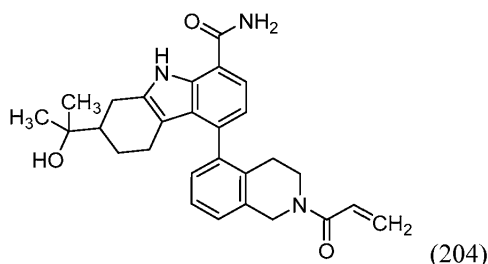
실온에서 테트라히드로푸란 (3.0 mL) 중 2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (0.163 g, 0.404 mmol) 및 휘니그 염기 (0.282 mL, 1.62 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드 (0.033 mL, 0.404 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에 농축시킨 다음, 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (12 g 칼럼; 구매: 디클로로메탄 중 0%-5% 메탄올)에 의해 정제하여 5-(2-아크릴로일-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (0.055 g, 0.118 mmol, 29% 수율). 생성물은 UPLC 체류 시간 = 0.958분을 가졌다. - 칼럼: 페노메넥스® 키네틱스 C₁₈ 2.1 × 50 mm (1.5분 구매);

용매 A = 10% MeCN, 90% H₂O, 0.1% TFA; 용매 B = 90% MeCN, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 458.3.

[1265] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.59 (dd, J=7.5, 4.7 Hz, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.08 (dd, J=5.5, 2.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=16.6, 10.5 Hz, 0.4H), 6.79 (dd, J=16.6, 10.4 Hz, 0.6H), 6.75-6.68 (m, 1H), 6.13 (dd, J=16.6, 2.1 Hz, 1H), 5.75-5.64 (m, 1H), 4.92-4.81 (m, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.67-3.52 (m, 1H), 2.88 (d, J=16.5 Hz, 1H), 2.47-2.23 (m, 3H), 1.93-1.69 (m, 3H), 1.61-1.50 (m, 1H), 및 1.07 (s, 6H).

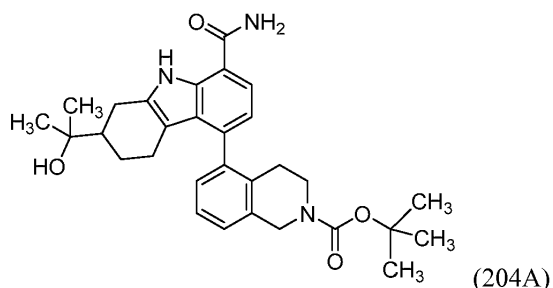
[1266] 실시예 204

[1267] 5-(2-아크릴로일-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드



[1268]

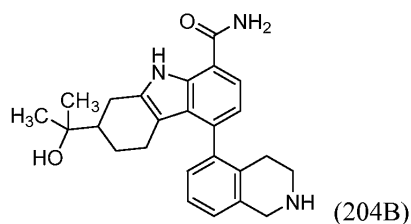
[1269] 중간체 204A: tert-부틸 5-(8-카르바모일-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-5-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트



[1270]

[1271] 5-브로모-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드 (호모키랄 거울상이성질체 2, 참조: 미국 특허 번호 8,084,620, 실시예 73-1, 0.185 g, 0.527 mmol), tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (0.227 g, 0.632 mmol), 인산삼칼륨 (물 중 2 M) (0.79 mL, 1.58 mmol), 및 테트라히드로푸란 (3 mL)의 혼합물을 진공 및 질소로 (3x) 탈기하였다. 1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드 (0.017 g, 0.026 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 (2x) 탈기하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에 농축시킨 다음, 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (12 g 칼럼; 헥산 중 0%-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 tert-부틸-5-(8-카르바모일-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-5-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트를 연황색 고체로서 수득하였다 (0.250 g, 0.491 mmol, 93% 수율). 생성물은 UPLC 체류 시간 = 1.22분을 가졌다. - 칼럼: 페노메넥스® 키네틱스 C₁₈ 2.1 × 50 mm (1.5분 구배); 용매 A = 10% MeCN, 90% H₂O, 0.1% TFA; 용매 B = 90% MeCN, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 504.4.

[1272] 중간체 204B: 2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복사미드



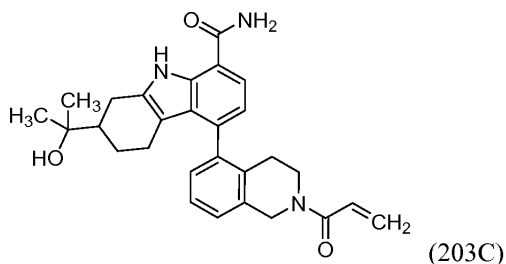
[1273]

[1274]

tert-부틸 5-(8-카르바모일-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-5-일)-3,4-디히드로 이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (0.250 g, 0.496 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (3 mL)의 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.5M 수성 인산칼륨 (이염기성) (2x)으로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, 수성 층을 순차적으로 에틸 아세테이트 (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에 농축시켜 2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드를 회백색 고체로서 수득하였다 (0.180 g, 0.446 mmol, 90% 수율). 생성물은 UPLC 체류 시간 = 0.777분을 가졌다. - 칼럼: 페노메넥스® 키네틱스 C₁₈ 2.1 × 50 mm (1.5분 구배); 용매 A = 10% MeCN, 90% H₂O, 0.1% TFA; 용매 B = 90% MeCN, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 404.3.

[1275]

실시예 204:



[1276]

[1277]

실온에서 테트라히드로푸란 (3.0 mL) 중 2-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드 (0.180 g, 0.446 mmol) 및 휘니그 염기 (0.312 mL, 1.784 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드 (0.036 mL, 0.446 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에 농축시킨 다음, 이스코 플래쉬 크로마토그래피 (12 g 칼럼; 구배: 디클로로메탄 중 0%-5% 메탄올)에 의해 정제하여 5-(2-아크릴로일-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)-2-(2-히드록시프로판-2-일)-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-8-카르복스아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (0.078 g, 0.167 mmol, 37.5% 수율). 생성물은 UPLC 체류 시간 = 0.962분을 가졌다. - 칼럼: 페노메넥스® 키네틱스 C₁₈ 2.1 × 50 mm (1.5분 구배); 용매 A = 10% MeCN, 90% H₂O, 0.1% TFA; 용매 B = 90% MeCN, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 458.4.

[1278]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.59 (dd, J=7.5, 4.7 Hz, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.08 (dd, J=5.5, 2.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=16.6, 10.5 Hz, 0.4H), 6.79 (dd, J=16.6, 10.4 Hz, 0.6H), 6.75-6.68 (m, 1H), 6.13 (dd, J=16.6, 2.1 Hz, 1H), 5.75-5.64 (m, 1H), 4.92-4.81 (m, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.67-3.52 (m, 1H), 2.88 (d, J=16.5 Hz, 1H), 2.47-2.23 (m, 3H), 1.93-1.69 (m, 3H), 1.61-1.50 (m, 1H), 및 1.07 (s, 6H).

[1279]

생물학적 검정

[1280]

본 발명의 화합물의 약리학적 특성은 다수의 생물학적 검정에 의해 확인될 수 있다. 하기 예시된 생물학적 검정은 본 발명의 화합물을 사용하여 수행된 바 있다.

[1281]

인간 재조합 Btk 효소 검정

[1282]

V-바닥 384-웰 플레이트에 시험 화합물, 인간 재조합 Btk (1 nM, 인비트로젠 코포레이션(Invitrogen Corporation)), 플루오레세인화 펩티드 (1.5 μM), ATP (20 μM), 및 검정 완충제 (1.6% DMSO 중 20 mM HEPES

pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 0.015% 브리즈(Brij) 35 계면활성제 및 4 mM DTT)를 30 μ L의 최종 부피로 첨가하였다. 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 후, 각각의 샘플에 45 μ L의 35 mM EDTA를 첨가함으로써 반응을 종결시켰다. 반응 혼합물을 형광 기질 및 인산화 생성물의 전기영동 분리에 의해 캘리퍼(Caliper) 랩칩(LABCHIP)® 3000 (캘리퍼, 매사추세츠주 홉킨톤) 상에서 분석하였다. 억제 데이터를 100% 억제에 대한 효소 무함유 대조군 반응 및 0% 억제에 대한 억제제 무함유 대조군과의 비교에 의해 계산하였다. 용량 반응 곡선을 생성하여 키나제 활성의 50%를 억제하는데 필요한 농도 (IC₅₀)를 결정하였다. 화합물을 DMSO 중에 10 mM으로 용해시키고, 11종의 농도에서 평가하였다.

[1283] 라모스 FLIPR 검정

[1284] 0.1% BSA (시그마(Sigma) A8577)를 함유하는 RPMI (페놀 레드 제외) (인비트로젠 11835-030) 및 50 mM HEPES (인비트로젠 15630-130) 중 2×10^6 개 세포/mL의 밀도의 라모스 RA1 B 세포 (ATCC CRL-1596)를 1/2 부피의 칼슘 로딩 완충제 (프로베네시드 감수성 검정을 위한 BD 벌크 키트, # 640177)에 첨가하고, 암실에서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 염료-로딩된 세포를 펠릿화시키고 (베크만(Beckmann) GS-CKR, 1200 rpm, 실온, 5분), 50 mM HEPES 및 10% FBS를 함유하는 RPMI (페놀 레드 제외) 중에 실온에서 1×10^6 개 세포/mL의 밀도로 재현탁시켰다. 150 μ L 분취량 (150,000개 세포/웰)을 96 웰 폴리-D-리신 코팅된 검정 플레이트 (BD 35 4640)에 플레이트팅하고, 간략하게 원심분리하였다 (베크만 GS-CKR 800 rpm, 5분, 제동 없음). 0.4% DMSO/RPMI (페놀 레드 제외) + 50 mM HEPES + 10% FBS 중 50 μ L 화합물 희석물을 웰에 첨가하고, 플레이트를 암실에서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 검정 플레이트를 상기와 같이 간략하게 원심분리한 후, 칼슘 수준을 측정하였다. FLIPR₁ (몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices))을 사용하여, 염소 항-인간 IgM (인비트로젠 AHI0601)을 2.5 μ g/mL까지 첨가함으로써 세포를 자극하였다. 세포내 칼슘 농도의 변화를 180초 동안 측정하고, 퍼센트 억제를 단지 자극만의 존재 하에 보여지는 피크 칼슘 수준에 대해 결정하였다. 라모스 검정은 세포 막을 통해 세포 내부로 통과하는 것에 대한 화합물의 능력을 측정한다. 더 낮은 IC₅₀ 값은 세포 내부로 이동하는 것에 대한 더 큰 능력을 나타낸다.

[1285] 표 9는 인간 재조합 Btk 효소 검정에서 실시예 1-66, 69, 72-100, 및 112-202의 평가로부터 수득된 Btk IC₅₀ 값 및 라모스 FLIPR 검정에서 실시예 1-12, 14-65, 69, 72, 74-90, 92-96, 98-100, 112-126, 128-129, 131-140, 144, 155-156, 159-170, 172, 174-177, 179-183, 및 186-187의 평가로부터 수득된 라모스 IC₅₀ 값을 제시하고 있다.

[1286] 표 9

실시 예	Btk IC ₅₀ 값 (nM)	라모스 IC ₅₀ 값 (nM)
1	0.17	5.1
2	0.27	6.0
3	0.86	58
4	0.46	7.1
5	0.31	28
6	0.13	3.7
7	0.21	12
8	0.078	5.4
9	0.43	150
10	0.21	4.6
11	0.43	27
12	0.11	9.8
13	0.079	-
14	0.21	420
15	0.076	4.8
16	0.088	240
17	0.10	6.0
18	0.20	16
19	1.1	15
20	0.66	43
21	1.1	33
22	0.26	5.9
23	0.32	5.7
24	0.15	11
25	0.43	17

실시 예	Btk IC ₅₀ 값 (nM)	라모스 IC ₅₀ 값 (nM)
115	0.1	19
116	0.4	9
117	0.2	56
118	0.07	3
119	0.09	1
120	0.2	45%, 0.3μM 에서
121	0.1	0.6
122	0.6	16
123	0.2	0.7
124	0.4	7
125	0.07	0.5
126	0.3	19
127	1.0	-
128	0.3	6
129	0.3	20
130	0.1	-
131	0.3	0.6
132	0.2	4
133	1.0	30%, 0.3μM 에서
134	0.2	1
135	2.0	35
136	0.8	26
137	0.6	66
138	0.5	2
139	0.4	54

[1287]

실시예	Btk IC ₅₀ 값 (nM)	라모스 IC ₅₀ 값 (nM)
26	0.18	8.8
27	0.14	18
28	0.11	17
29	0.12	8.8
30	0.12	12
31	0.069	27
32	0.16	32
33	0.046	110
34	0.051	200
35	0.24	28
36	0.25	19
37	0.16	23
38	0.061	6.8
39	0.52	31
40	0.33	17
41	0.16	41
42	1.1	16
43	0.52	84
44	1.9	30
45	0.19	9.5
46	0.099	6.0
47	0.095	7.9
48	0.095	25
49	0.11	19
50	0.29	27
51	0.34	91
52	0.27	5.0
53	0.21	9.8

실시예	Btk IC ₅₀ 값 (nM)	라모스 IC ₅₀ 값 (nM)
140	0.3	62
141	12.0	-
142	50.0	-
143	0.3	-
144	2.0	4
145	0.6	-
146	0.2	-
147	2.0	-
148	256.0	-
149	130.0	-
150	477.0	-
151	22.0	-
152	76.0	-
153	308.0	-
154	0.6	-
155	0.5	42
156	0.3	3
157	0.9	-
158	3.0	-
159	3.0	32
160	0.05	0.8
161	0.09	40%, 0.3μM 에서
162	0.8	17
163	0.1	4
164	0.2	24
165	2.0	58
166	0.2	9
167	8.0	72

[1288]

실시예	Btk IC ₅₀ 값 (nM)	라모스 IC ₅₀ 값 (nM)
54	1.1	18
55	0.26	15
56	0.27	10
57	0.075	11
58	0.10	7.9
59	0.13	1.9
60	0.047	3.4
61	0.77	26
62	0.97	13
63	0.38	2.4
64	1.2	68
65	0.58	35
66	0.37	-
69	0.073	2.8
72	0.67	47
73	0.12	-
74	0.21	38
75	0.067	2.9
76	0.052	6.4
77	0.48	26
78	0.35	12
87	0.10	30
88	0.51	580
89	0.23	14
90	0.19	19
91	0.19	-
92	0.17	9.0
95	0.049	3.0

실시예	Btk IC ₅₀ 값 (nM)	라모스 IC ₅₀ 값 (nM)
168	0.7	95
169	0.8	25
170	0.2	9
171	6.0	-
172	0.1	5
173	0.2	-
174	4.0	40%, 0.3μM 에서
175	0.8	70
176	0.8	87
177	0.2	8
178	5.0	-
179	1.0	193
180	0.1	12
181	1.0	14
182	0.2	5
183	0.8	62
184	0.6	-
185	0.4	-
186	0.5	3
187	0.6	5
188	6.0	-
189	8.0	-
190	51.0	-
191	0.4	-
192	1.0	-
193	2.0	-
194	9.0	-
195	0.3	-

[1289]

실시예	Btk IC ₅₀ 값 (nM)	라모스 IC ₅₀ 값 (nM)
96	0.10	9.4
97	0.087	-
98	0.35	10.7
99	0.050	2.8
100	0.12	2.2
112	0.2	18
113	0.3	81
114	0.3	10

실시예	Btk IC ₅₀ 값 (nM)	라모스 IC ₅₀ 값 (nM)
196	3.0	-
197	0.7	-
198	2.0	-
199	3.0	-
200	95.0	-
201	96.0	-
202	54.0	-

[1290]

[1291]

표 10은 인간 재조합 Btk 효소 검정의 비교 실시예 101 내지 111의 평가로부터의 Btk IC₅₀ 값 및 라모스 FLIPR 검정으로부터 수득된 비교 실시예 101 내지 105 및 110의 평가로부터의 라모스 IC₅₀ 값을 제시하고 있다.

[1292] 표 10

비교 실시예	Btk IC ₅₀ 값 (nM)	라모스 IC ₅₀ 값 (nM)
101	7.3	59
102	5.1	140
103	1.4	570
104	11	92
105	4.1	29
106	75	-
107	16	-
108	14	-
109	240	-
110	19	800
111	30	-

[1293]

[1294]

표 9에서 시험된 예에 의해 예시된 바와 같이 화학식 IIa의 화합물은 비교 실시예 101 내지 111과 비교되었으며, 특히 유리한 것으로 밝혀졌다. 각각 Btk IC₅₀ 값 및 라모스 IC₅₀ 값에 의해 특성화 시에, 표 9 및 10에 제시된 바와 같이, 보고된 시험에서, 본 발명의 실시예 1-12, 14-65, 69, 72, 74-78, 87, 89-90, 92, 95-96 및 98-100은 개선된 Btk 억제 활성 및 세포 내부로의 개선된 침투의 조합의 놀라운 이점을 나타낸다. 실시예 1-12, 14-65, 69, 72, 74-78, 87, 89-90, 92, 95-96 및 98-100은 보고된 Btk 검정에서 2 nM 미만의 Btk IC₅₀ 값 및 라모스 FLIPR 검정에서 450 nM 미만의 라모스 IC₅₀ 값의 조합을 가졌다. 대조적으로, 비교 실시예 101 내지 102 및 104 내지 111은 4.0 nM 초과와 Btk IC₅₀ 값을 갖는 것으로 밝혀졌다. 비교 실시예 103은 1.4 nM의 Btk IC₅₀ 값 및 570 nM의 라모스 IC₅₀ 값의 조합을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[1295]

인간 전혈 Btk 불활성화 검정

[1296]

항응고제로서 ACD-A를 함유하는 인간 전혈 (0.2 mL)을 60분 동안 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 용해물을 실시예 88의 화합물 40 nM을 함유하는 용해 완충제 (0.2 mL, 셀 시그널링(Cell Signaling), Cat. #9803)를 첨가함으로써 제조하였다. 실온에서 1시간 동안 진탕시킨 후, 용해물을 96-웰 스트랩타비딘-코팅된 플레이트 (피어스(Pierce), Cat. #15120)로 옮기고, 추가로 1시간 동안 인큐베이션하고, 0.05% 트윈 20을 함유하는 PBS로 3회 세척하였다. 마우스 항-Btk 항체 (비디 바이오사이언시스(BD Biosciences), Cat. #611116)를 첨가하고, 이어서 추가로 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 다시 세척한 다음, 양고추냉이 퍼옥시다제 (HRP)-연결된 염소 항-마우스 IgG (인비트로젠, Cat. #G21040)를 첨가하였다. 플레이트를 추가로 1시간 동안 인큐베이션하고, 상기 기재된 바와 같이 세척하였다. 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘을 플레이트에 첨가하고, 반응을 H₂SO₄의 첨가에 의해 15분 후에 정지시켰다. 흡광도를 측정하고, Btk의 양에 의해 측정 시에 실시예 88의 화합물과 복합되고 스트랩타비딘-코팅된 플레이트 상에서 포획되어 입수가능한 퍼센트 불활성화는 시험 화합물 없이 대조군 웰에 대비하여 계산하였다.

[1297]

인간 전혈 불활성화 검정에서 실시예 5의 평가로부터 수득된 결과는 표 11에 제시되어 있다.

[1298] 표 11

실시에 5 의 농도 (nM)	60 분에서 Btk 의 % 불활성화
0	0
0.7	0
3.1	25
12.5	33
50	70
200	98

[1299]

[1300]

[1301]

인간 재조합 Btk 해리 투석 검정

시험 화합물을 Btk 억제제의 IC₅₀의 25배 또는 200 nM의 농도 (어느 쪽이든 더 큰 것)에서 1.5시간 동안 인간 재조합 Btk (100 nM)와 함께 인큐베이션하였다. 인큐베이션을 검정 완충제 (20 mM HEPES pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 2 mM 디티오프레이톨, 50 µg /mL 소 혈청 알부민 및 0.015% 브리즈 35) 중에서 수행하였다. 이어서, 반응 혼합물을 검정 완충제의 1 L에 대해 6시간 동안 매번 2회 투석하였다. 투석된 반응 혼합물 (0.5 µL)을 최종 Btk 농도가 (여전히 결합되어 있는 임의의 억제제와 함께) 1 nM이도록 ATP (2 mM)의 용액 (100 µL) 및 기질 펩티드 (5 µM Src-티드, 아나스펙(AnaSpec))로 희석하였다. 검정을 매트릭스 폴리프로필렌 384-웰 플레이트에서 수행하였다. 반응 과정 곡선을 기질 및 인산화 생성물 (압력 -1.2 psi, 하류 전압 -500 V, 상류 전압 -2300 V)의 전기영동 분리에 의해 캐피라 랩칩® 상에서 모니터링하였다. 반응 속도를 선형 위상에서 측정하고, 인산화 펩티드 생성물의 분획을 실시에 억제제를 함유하지 않는 DMSO-처리된 Btk 대조군 반응에 대해 비교함으로써 Btk 활성의 퍼센트 회복을 2시간에서 평가하였다. Btk를 갖지 않는 대조군 반응을 또한 배경 신호를 측정하는데 사용하였다. 가역적 억제제는 Btk 활성의 거의 완전한 회복을 나타내는 반면에, 비가역적 억제제는 Btk 활성의 회복을 거의 또는 전혀 나타내지 않을 것이다.

[1302]

표 12

실시에	Btk IC ₅₀ 값 (nM)	Btk 억제 의 % 회복
18	0.2	4.5
37	0.16	3.5
101	7.3	101
102	5.1	75
103	1.4	77
104	11	97
105	4.1	99
106	75	102
107	16	95
108	14	117
109	240	100
110	19	102

[1303]

[1304]

인간 재조합 Btk 해리 투석 검정에서 비교 실시에 101-110 및 실시에 18 및 37의 평가로부터 수득된 결과는 표 12에 제시되어 있다. 이들 결과는 실시에 18 및 37이 5% 미만의 Btk 억제제의 회복으로 효소와 결합하는 것을 나

타내며, 이는 이들 화합물이 인간 제조합 Btk와 공유 결합을 형성하는 것 및 인간 제조합 Btk에 대한 결합이 비가역적인 것을 나타낸다. 대조적으로, 비교 실시예 101 내지 110은 Btk 억제 활성의 상당한 ($\geq 75\%$) 회복을 갖는 것으로 밝혀졌으며, 이는 인간 제조합 Btk에 대한 결합이 가역적인 것을 나타낸다.

도면

도면1

