



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0015588
(43) 공개일자 2011년02월16일

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/407 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7027222

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년05월05일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년12월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/042805

(87) 국제공개번호 WO 2009/137454
국제공개일자 2009년11월12일

(30) 우선권주장

61/050,743 2008년05월06일 미국(US)

(71) 출원인

브리스톨-마이어스 스클럽 컴퍼니

미합중국 뉴저지주 08540 프린스톤 루트 206 앤드
프로빈스 라인 로드

(72) 발명자

마틴, 스콧 더블유.

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스클럽 컴퍼니

버그스트롬, 칼 피.

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스클럽 컴퍼니

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 이귀동

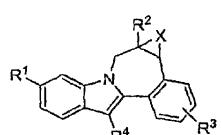
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) C형 간염의 치료를 위한 7H-인돌로 [2, 1-A] [2] 벤즈아제핀-10-카르복실산 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 상기 화합물을 사용한 조성물 및 방법을 포함한다. 상기 화합물은 C형 간염 바이러스 (HCV)에 대해 활성을 갖고, HCV로 감염된 것들의 치료에 유용하다.

<화학식 I>



(72) 발명자

딩, 민

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니

정, 샤오풍

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니

젠틀즈, 로버트 쥐.

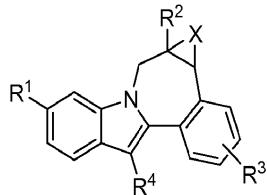
미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물:

<화학식 I>



상기 식에서:

R^1 은 CO_2R^5 또는 $CONR^6R^7$ 이고;

R^2 는 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라아졸릴이고; R^2 는 시클로알킬, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 페닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리디노닐, 벤즈이미다졸릴, 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환된 피페리디닐, 및 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환된 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R^2 는 CO_2R^5 , $CON(R^{12})_2$ 및 COR^{13} 으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R^2 는 옥소, 아미노, 알킬 및 할로알킬로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되고;

R^3 은 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 히드록시, 벤질옥시 또는 알콕시이고;

R^4 는 시클로알킬이고;

R^5 는 수소 또는 알킬이고;

R^6 은 수소, 알킬, 알킬 SO_2 , 시클로알킬 SO_2 , 할로알킬 SO_2 , $(R^9)(R^{10})NSO_2$ 또는 $(R^{11})SO_2O$ 이고;

R^7 은 수소 또는 알킬이고;

R^8 은 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 알킬카르보닐, 시클로알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬 SO_2 , 시클로알킬 SO_2 , 할로알킬 SO_2 , 아미노카르보닐, (알킬아미노)카르보닐, (디알킬아미노)카르보닐, 벤질, 벤질옥시카르보닐 또는 피리디닐이고;

R^9 는 수소 또는 알킬이고;

R^{10} 은 수소 또는 알킬이고;

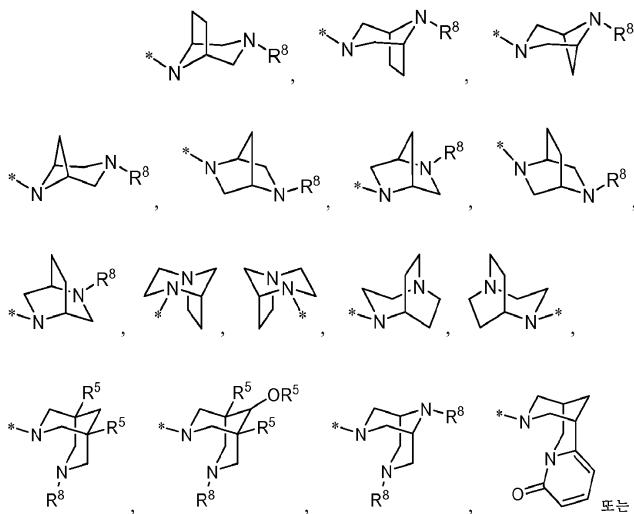
R^{11} 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환되고;

R^{12} 는 수소, 알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 (R^{11}) 알킬이고;

R^{13} 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 할로, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,

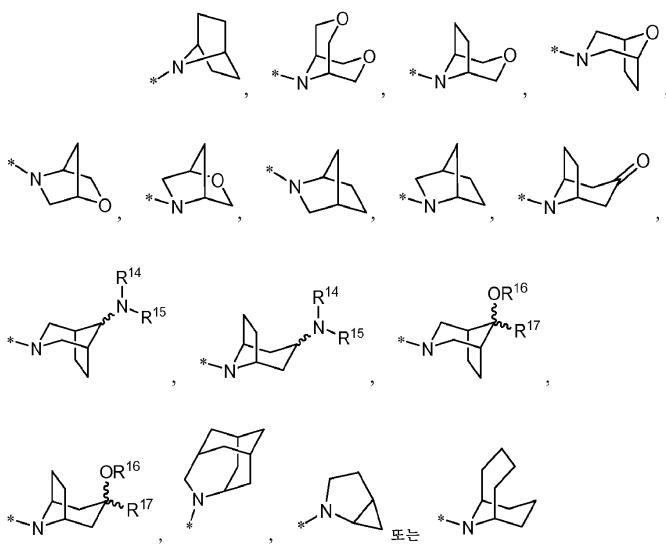
R^{11} , 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (R^{11}) 알킬 또는 CO_2R^5 로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되거나;

또는 R^{13} 은



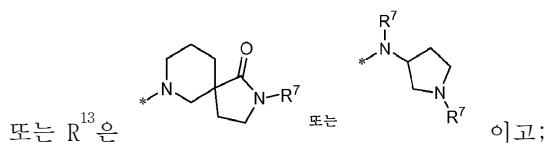
이거나;

또는 R^{13} 은



이거나;

또는 R^{13} 은 하나의 질소를 통해 카르보닐에 부착된 [4.3.0] 또는 [3.3.0] 바이시클릭 디아민이고, 0 내지 2개의 R^8 치환기로 치환되거나;



R^{14} 는 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 벤질이고;

R^{15} 는 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 벤질이거나;

또는 함께 취하여진 $NR^{14}R^{15}$ 는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, N-(알킬)피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐 또는 호모모르폴리닐이고;

R^{16} 은 수소 또는 알킬이고;

R^{17} 은 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고;

X는 메틸렌, 결합이거나 또는 부재하다.

청구항 2

제1항에 있어서,

$R^1\circ CO_2R^5$ 또는 $CONR^6R^7\circ$ 이고;

R^2 가 피라졸릴, 이속사졸릴 또는 이미다졸릴이고, 시클로알킬, 테트라하이드로피라닐, 폐닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리디노닐, 벤즈이미다졸릴, 1개의 알킬 치환기로 치환된 피페리디닐, 및 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환된 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R^2 가 CO_2R^5 , $CON(R^{12})_2$ 및 COR^{13} 으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R^2 가 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환되고;

R^3 이 알콕시이고;

R^4 가 시클로알킬이고:

\mathbb{R}^5 가 수소 또는 악취이고;

R^6 의 알킬 SO_3^- 시클로알킬 SO_3^- 또는 $(R^9)(R^{10})NSO_3^-$ 의 고:

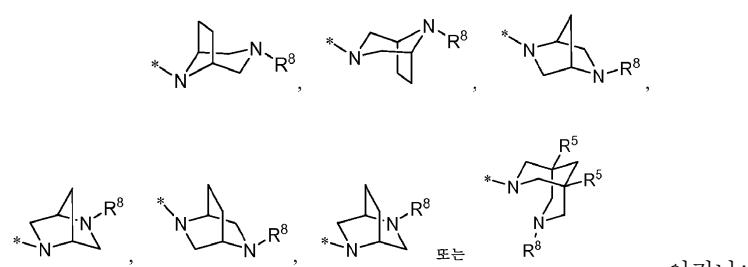
\mathbb{R}^7 의 속수이고.

R^8 의 속수 암키 또는 (시클로암키)암키이고:

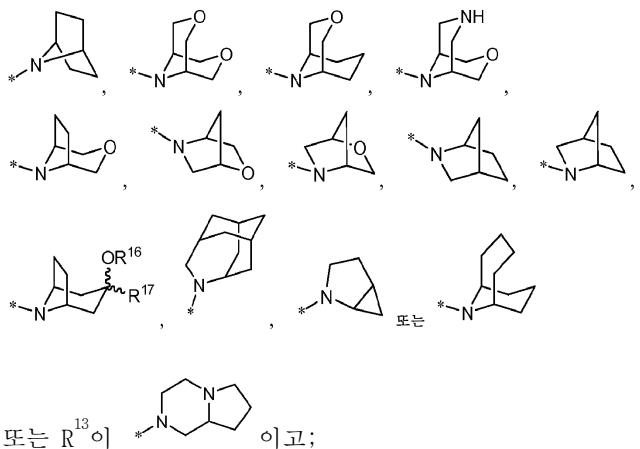
\mathbb{R}^{12} 가 악기 또는 악코시악기인가?

R^{13} 이 아제티디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 할로, 알킬, 시클로알킬 또는 암록시알킬로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되거나:

$$R^{13}\phi$$



$$\Pi \in \mathbb{R}^{13 \times 1}$$



청구항 3

제2항에 있어서,

R^1 이 CO_2R^5 또는 $CONR^6R^7$ 이고;

R^2 가 피라졸릴, 이속사졸릴 또는 이미다졸릴이고, 시클로프로필, 시클로부틸, 테트라하이드로피라닐, 페닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리디노닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸피페리디닐, 피리디닐 또는 메틸피리디닐로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R^2 가 CO_2R^5 , $CON(R^{12})_2$ 및 COR^{13} 으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R^2 가 0 내지 1개의 메틸 치환기로 치환되고;

R^3 이 메톡시이고;

R^4 가 시클로헥실이고;

R^5 가 수소 또는 알킬이고;

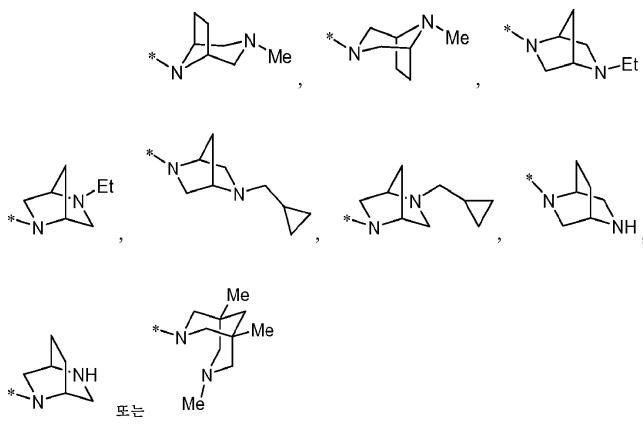
R^6 이 이소프로필 SO_2 , 이소부틸 SO_2 , 시클로프로필 SO_2 또는 Me_2NSO_2 이고;

R^7 이 수소이고;

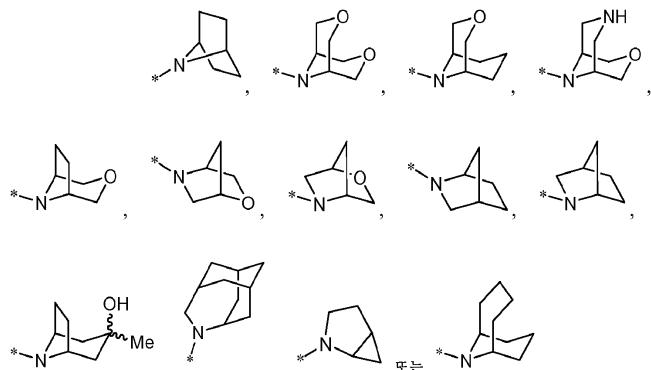
R^8 이 수소, 메틸, 에틸 또는 (시클로프로필)메틸이고;

R^{12} 가 이소프로필 또는 메톡시에틸이고;

R^{13} 이 디플루오로아제티디닐, 디플루오로피페리디닐, 메틸피페라지닐, 시클로펜틸피페라지닐, 트리메틸피페라지닐, 모르폴리닐, 디메틸모르폴리닐, (메톡시메틸)모르폴리닐, N-메틸호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이거나;
 또는 R^{13} 이



이거나;

또는 R^{13} 이

이거나;

또는 R^{13} 이 $*N$ 이고;

X가 결합인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

 R^1 이 CO_2R^5 또는 $CONR^6R^7$ 이고;

R^2 가 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴이고; R^2 가 시클로알킬, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환된 피페리디닐, 및 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환된 피리디닐로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R^2 가 CO_2R^5 , $CON(R^{12})_2$ 및 COR^{13} 으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R^2 가 옥소, 아미노, 알킬 및 할로알킬로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되고;

 R^3 이 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 히드록시, 벤질옥시 또는 알콕시이고; R^4 가 시클로알킬이고; R^5 가 수소 또는 알킬이고; R^6 이 수소, 알킬, 알킬 SO_2 , 시클로알킬 SO_2 , 할로알킬 SO_2 , (R^9) $(R^{10})NSO_2$ 또는 ($R^{11})SO_2$ 이고;

R^7 이 수소 또는 알킬이고;

R^8 이 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 알킬카르보닐, 시클로알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬SO₂, 시클로알킬SO₂, 할로알킬SO₂, 아미노카르보닐, (알킬아미노)카르보닐, (디알킬아미노)카르보닐, 벤질, 벤질옥시카르보닐 또는 피리디닐이고;

R^9 가 수소 또는 알킬이고;

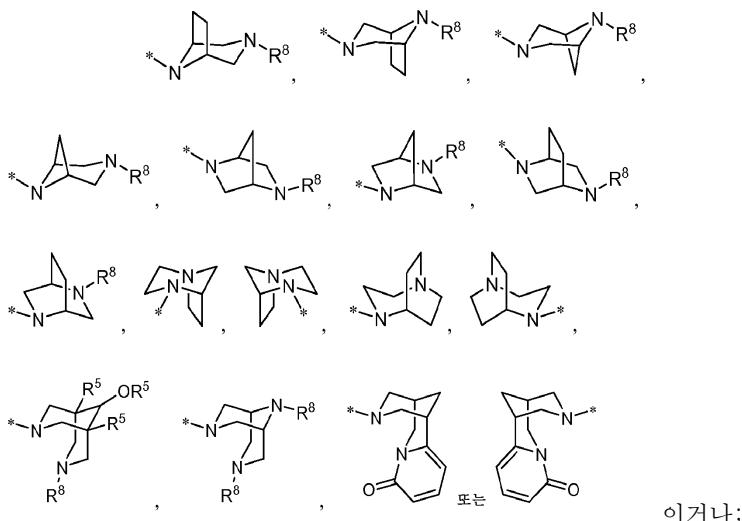
R^{10} 이 수소 또는 알킬이고;

R^{11} 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환되고;

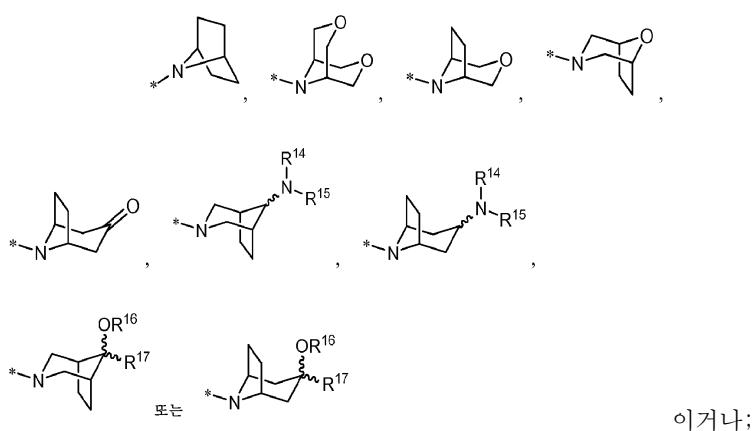
R^{12} 가 수소, 알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 (R^{11}) 알킬이고;

R^{13} 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 알킬, 알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, R^{11} , 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, $(R^{11})\text{알킬}$ 또는 CO_2R^5 로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되거나;

또는 $R^{13}\phi$

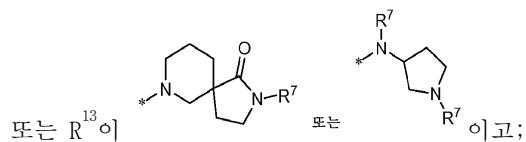


또는 R^{13} 이



또는 R^{13} 이 하나의 질소를 통해 카르보닐에 부착된 [4.3.0] 또는 [3.3.0] 바이시클릭 디아민이고, 0 내지 2개의

R^8 치환기로 치환되거나;



R^{14} 가 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 벤질이고;

R^{15} 가 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 벤질이고;

또는 함께 취하여진 $NR^{14}R^{15}$ 가 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, N-(알킬)피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐 또는 호모모르폴리닐이고;

R^{16} 이 수소 또는 알킬이고;

R^{17} 이 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고;

X가 메틸렌, 결합이거나 또는 부재한 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 이 $CONR^6R^7$ 이고; R^6 이 알킬 SO_2 , 시클로알킬 SO_2 , 할로알킬 SO_2 , $(R^9)_2NSO_2$ 또는 $(R^{10})SO_2$ 이고; R^7 이 수소인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R^2 가 시클로프로필, 시클로부틸, N-알킬피페리딘-4-일, 3-알킬피리딘-4-일 및 테트라하이드로페란-4-일로부터 선택된 1개의 치환기, $CON(R^{12})_2$ 및 COR^{13} 으로부터 선택된 1개의 치환기, 및 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환된 피라졸린인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R^3 이 수소인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^3 이 메톡시인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R^4 가 시클로헥실인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, X가 결합인 화합물.

청구항 11

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카

르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(2S)-2-(메톡시메틸)-4-모르폴리닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-(8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술포닐]-3-메톡시-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-3-메틸-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술포닐]-3-메톡시-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-3-메틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[1-시클로프로필-3-(1-메틸에틸)-4-[(3R,5S)-3,4,5-트리메틸-1-피페라지닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(2R)-2-(메톡시메틸)-4-모르폴리닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(1S,4S)-5-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술포닐]-3-메톡시-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(1S,4S)-5-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-3-메틸-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술포닐]-3-메톡시-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(1S,4S)-5-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-3-메틸-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술포닐]-3-메톡시-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-3-메틸-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술포닐]-3-메톡시-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-3-메틸-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-; 및

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-3-메틸-4-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-

로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 인터페론, 시클로스포린, 인터류킨, HCV 메틸로프로테아제 억제제, HCV 세린 프로테아제 억제제, HCV 폴리미라제 억제제, HCV 헬리카제 억제제, HCV NS4B 단백질 억제제, HCV 침투 억제제, HCV 어셈블리 억제제, HCV 방출 억제제, HCV NS5A 단백질 억제제, HCV NS5B 단백질 억제제 및 HCV 레플리콘 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는, HCV에 대해 치료학적 이점을 갖는 하나 이상의 추가 화합물을 더 포함하는 조성물.

청구항 14

치료 유효량의 제1항의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, C형 간염 감염의 치료 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 인터페론, 시클로스포린, 인터류킨, HCV 메탈로프로테아제 억제제, HCV 세린 프로테아제 억제제, HCV 폴리머라제 억제제, HCV 헬리카제 억제제, HCV NS4B 단백질 억제제, HCV 침투 억제제, HCV 어셈블리 억제제, HCV 방출 억제제, HCV NS5A 단백질 억제제, HCV NS5B 단백질 억제제 및 HCV 레플리콘 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는, HCV에 대해 치료학적 이점을 갖는 하나 이상의 추가 화합물을 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

명세서

기술 분야

[0001]

<관련 출원의 교차 참조>

[0002]

본원은 2008년 5월 6일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/050,743의 이익을 주장한다.

배경기술

[0003]

본 발명의 배경

[0004]

본 개시내용은 일반적으로 C형 간염 바이러스 (HCV)에 대해 활성을 갖고 HCV로 감염된 것들의 치료에 유용한 신규한 화학식 1의 화합물 및 그의 염에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 조성물 및 이를 화합물의 사용 방법에 관한 것이다.

[0005]

C형 간염 바이러스 (HCV)는 전세계적으로 대략 1억 7천만명 (인간 면역결핍 바이러스 1형에 의한 감염자수의 약 5배)을 감염시킨 주요한 인간 병원체이다. 대다수의 상기 HCV 감염 개체에서는 간경화 및 간세포 암종을 비롯한 심각한 진행성 간 질환이 발생한다 (문헌 [Lauer, G.M. et al., N. Engl. J. Med., 345:41-52 (2001)]).

[0006]

HCV는 양성-가닥 RNA 바이러스이다. 추정되는 아미노산 서열의 비교 및 5'-미번역 영역에서의 광범위한 유사성의 비교를 기준으로, HCV는 플라비비리다에(*Flaviviridae*) 과 내의 별도의 속으로서 분류되어 있다. 플라비비리다에 과의 모든 구성원은, 중단되지 않는 단일 오픈 리딩 프레임의 번역을 통해, 공지된 모든 바이러스-특이적 단백질을 코딩하는 양성-가닥 RNA 계놈을 함유하는 외피형 비리온을 갖는다.

[0007]

HCV 계놈 전체에 걸쳐 뉴클레오티드 및 코딩된 아미노산 서열 내에서 상당한 이종성이 발견된다. 6개 이상의 주요 유전자형이 특징규명되어 있고, 50개 초과의 하위유형이 기재되어 있다. HCV의 주요 유전자형은 전세계적으로 그의 분포가 상이하며, HCV의 유전적 이종성의 임상적 의미는 발병기전 및 치료법에 대한 유전자형의 가능한 영향에 대한 수많은 연구에도 불구하고 파악되지 못한 채로 남아있다.

[0008]

단일 가닥 HCV RNA 계놈은 길이가 뉴클레오티드 대략 9500개이고, 약 3000개 아미노산의 거대한 단일 다중단백질을 코딩하는 단일 오픈 리딩 프레임 (ORF)을 갖는다. 감염된 세포에서, 이러한 다중단백질은 세포성 및 바이러스성 프로테아제에 의해 여러 부위에서 절단되어 구조적 및 비-구조적 (NS) 단백질을 생성한다. HCV의 경우, 성숙한 비-구조적 단백질 (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B)의 발생은 2개의 바이러스성 프로테아제에 의해 영향을 받는다. 첫 번째 것은 메탈로프로테아제인 것으로 여겨지고, 이는 NS2-NS3 접합부를 절단하며; 두 번째 것은 NS3의 N-말단 영역 내에 함유된 세린 프로테아제 (NS3 프로테아제라고도 지칭됨)로서, 이는 NS3-NS4A 절단 부위에서는 스스로, 및 나머지 NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B 부위에 대해서는 트랜스로 NS3 하류에서의 모든 후속 절단을 매개한다. NS4A 단백질은, NS3 프로테아제에 대한 보조인자로서 작용하고 NS3 및 다른 바이러스성 레플리카제 성분의 막 국지화를 보조할 수 있는 복합 기능을 수행하는 것으로 여겨진다. NS3 단백질과 NS4A의 복합체 형성은 프로세싱 사건에 필수적인 것으로 여겨지고, 모든 부위에서 단백질분해 효능을 증진시킨다. NS3 단백질은 또한 뉴클레오시드 트리포스파타제 및 RNA 헬리카제 활성을 나타낸다. NS5B (HCV 폴리머라제라고도 지칭됨)는 HCV의 복제에 관여하는 RNA-의존성 RNA 폴리머라제이다. HCV NS5B 단백질은 문헌 ["Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides" (Bressanelli, S. et al., J. Virology, 3482-3492 (2002)]; 및 [Defrancesco et al., Clinics in Liver Disease, 7:211-242 (2003)]에 기재되어 있다.

[0009]

현재, 가장 효과적인 HCV 치료법은 환자의 40%에서 지속적인 효능을 초래하는, 알파-인터페론 및 리바비린의

조합을 사용한다 (문헌 [Poynard, T. et al., Lancet, 352:1426-1432 (1998)]). 최근의 임상 결과는 peg화된 알파-인터페론이 단일요법으로서의 비-변형된 알파-인터페론보다 우수함을 입증한다 (문헌 [Zeuzem, S. et al., N. Engl. J. Med., 343:1666-1672 (2000)]). 그러나, peg화된 알파-인터페론 및 리바비린의 조합을 수반하는 실험적 치료 섭생법으로도, 대다수의 환자에서는 바이러스 부하가 지속적으로 감소되지는 않는다. 따라서, HCV 감염의 치료를 위한 효과적인 치료제의 개발에 대한 명확하고 중요한 필요성이 존재한다.

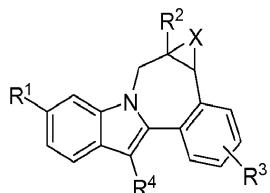
[0010] 본 발명은, 예를 들어, 본 발명의 화합물이 신규하고 C형 간염에 대해 효과적이라는 기술적 이점을 제공한다. 추가적으로, 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 이들의 활동 메카니즘, 결합, 억제 효능, 표적 선택성, 용해도, 안정성 프로파일 또는 생체이용률 중 하나 이상과 관련된, 제약 용도를 위한 이점을 제공한다.

발명의 내용

[0011] 본 발명은 제약상 허용되는 염을 비롯한 화학식 I의 화합물, 및 이를 화합물을 사용한 조성물 및 치료 방법을 포함한다.

[0012] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

[0013] <화학식 I>



[0014] [0015] 상기 식에서:

[0016] R¹은 CO₂R⁵ 또는 CONR⁶R⁷이고;

[0017] R²는 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라아졸릴이고; R³는 시클로알킬, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 폐닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리디노닐, 벤즈이미다졸릴, 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환된 피페리디닐, 및 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환된 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R⁴는 CO₂R⁵, CON(R¹²)₂ 및 COR¹³으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R⁵는 옥소, 아미노, 일킬 및 할로일킬로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되고;

[0018] R⁶은 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 하드록시, 벤질옥시 또는 알콕시이고;

[0019] R⁷는 시클로알킬이고;

[0020] R⁸는 수소 또는 알킬이고;

[0021] R⁹은 수소, 알킬, 알킬SO₂, 시클로알킬SO₂, 할로알킬SO₂, (R⁹)(R¹⁰)NSO₂ 또는 (R¹¹)SO₂이고;

[0022] R¹⁰은 수소 또는 알킬이고;

[0023] R¹¹은 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 알킬카르보닐, 시클로알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬SO₂, 시클로알킬SO₂, 할로알킬SO₂, 아미노카르보닐, (알킬아미노)카르보닐, (디알킬아미노)카르보닐, 벤질, 벤질옥시카르보닐 또는 피리디닐이고;

[0024] R¹²은 수소 또는 알킬이고;

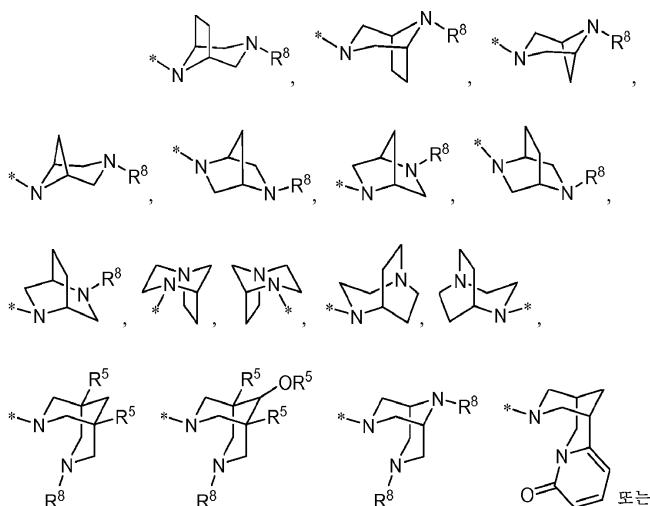
[0025] R¹³은 수소 또는 알킬이고;

[0026] R^{11} 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환되고;

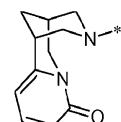
[0027] R^{12} 는 수소, 알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 (R^{11})알킬이고;

[0028] R^{13} 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 할로, 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, R^{11} , 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (R^{11})알킬 또는 CO_2R^5 로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되거나;

[0029] 또는 R^{13} 은

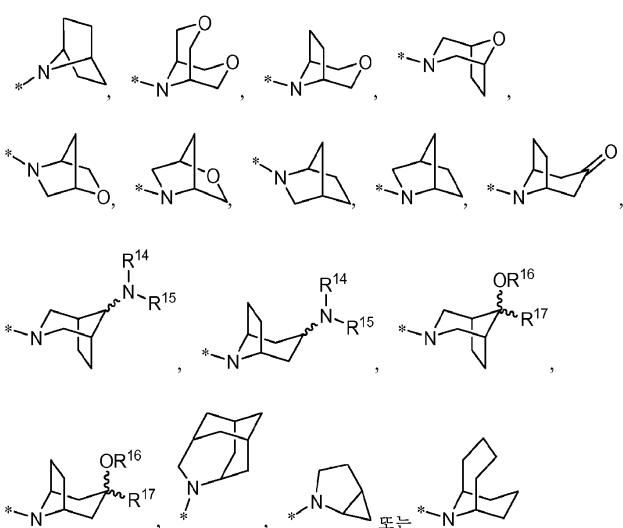


[0030]

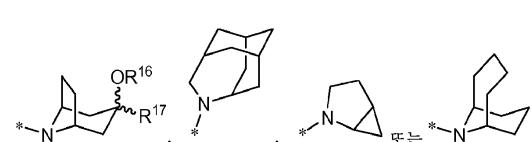


[0031] 이거나;

[0032] 또는 R^{13} 은

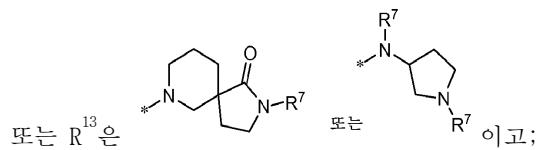


[0033]



[0034] 이거나;

[0035] 또는 R^{13} 은 하나의 질소를 통해 카르보닐에 부착된 [4.3.0] 또는 [3.3.0] 바이시클릭 디아민이고, 0 내지 2개의 R^8 치환기로 치환되거나;



[0037] R^{14} 는 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 벤질이고;

[0038] R^{15} 는 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 벤질이거나;

[0039] 또는 함께 취하여진 $NR^{14}R^{15}$ 는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, N-(알킬)피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐 또는 호모모르폴리닐이고;

[0040] R^{16} 은 수소 또는 알킬이고;

[0041] R^{17} 은 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고;

[0042] X는 메틸렌, 결합이거나 또는 부재하다.

[0043] 본 발명의 또 다른 측면은

[0044] R^1 이 CO_2R^5 또는 $CONR^6R^7$ 이고;

[0045] R^2 가 피라졸릴, 이속사졸릴 또는 이미다졸릴이고, 시클로알킬, 테트라하이드로피라닐, 페닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리디노닐, 벤즈이미다졸릴, 1개의 알킬 치환기로 치환된 피페리디닐, 및 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환된 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R^2 가 CO_2R^5 , $CON(R^{12})_2$ 및 COR^{13} 으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R^2 가 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환되고;

[0046] R^3 이 알콕시이고;

[0047] R^4 가 시클로알킬이고;

[0048] R^5 가 수소 또는 알킬이고;

[0049] R^6 이 알킬 SO_2 , 시클로알킬 SO_2 또는 $(R^9)(R^{10})NSO_2$ 이고;

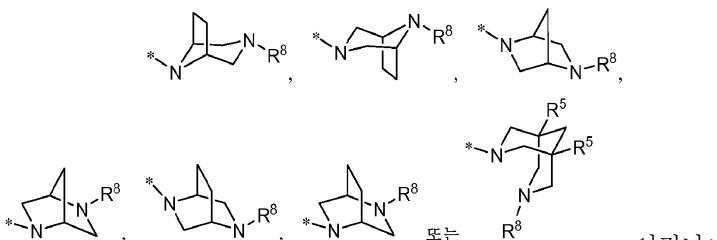
[0050] R^7 이 수소이고;

[0051] R^8 이 수소, 알킬 또는 (시클로알킬)알킬이고;

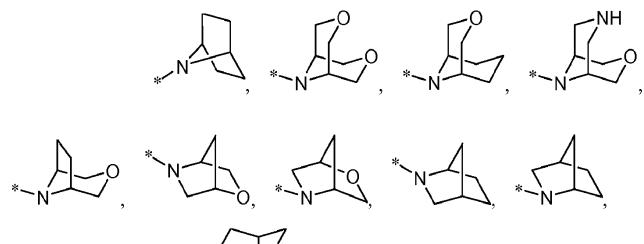
[0052] R^{12} 가 알킬 또는 알콕시알킬이고;

[0053] R^{13} 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 할로, 알킬, 시클로알킬 또는 알콕시알킬로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되거나;

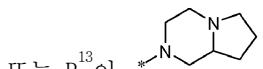
[0054] 또는 R^{13} 이



이거나;

또는 R^{13} 이

이거나;



이고;

[0059] R^{16} 이 수소이고;[0060] R^{17} 이 알킬이고;

[0061] X가 결합인

[0062] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0063] 본 발명의 또 다른 측면은

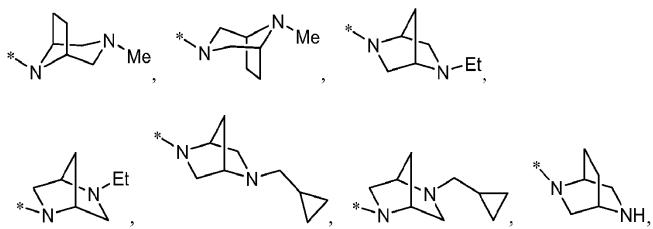
[0064] R^1 이 CO_2R^5 또는 $CONR^6R^7$ 이고;

[0065] R^2 가 피라졸릴, 이속사졸릴 또는 이미다졸릴이고, 시클로프로필, 시클로부틸, 테트라하이드로피라닐, 페닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리디노닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸피리디닐, 피리디닐 또는 메틸피리디닐로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R^2 가 CO_2R^5 , $CON(R^{12})_2$ 및 COR^{13} 으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R^2 가 0 내지 1개의 메틸 치환기로 치환되고;

[0066] R^3 이 메톡시이고;[0067] R^4 가 시클로헥실이고;[0068] R^5 가 수소 또는 알킬이고;[0069] R^6 이 이소프로필 SO_2 , 이소부틸 SO_2 , 시클로프로필 SO_2 또는 Me_2NSO_2 이고;[0070] R^7 이 수소이고;[0071] R^8 이 수소, 메틸, 에틸 또는 (시클로프로필)메틸이고;[0072] R^{12} 가 이소프로필 또는 메톡시에틸이고;

R^{13} 이 디플루오로아제티디닐, 디플루오로피페리디닐, 메틸피페라지닐, 시클로펜틸피페라지닐, 트리메틸피페라지닐, 모르폴리닐, 디메틸모르폴리닐, (메톡시메틸)모르폴리닐, N-메틸호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이거나;

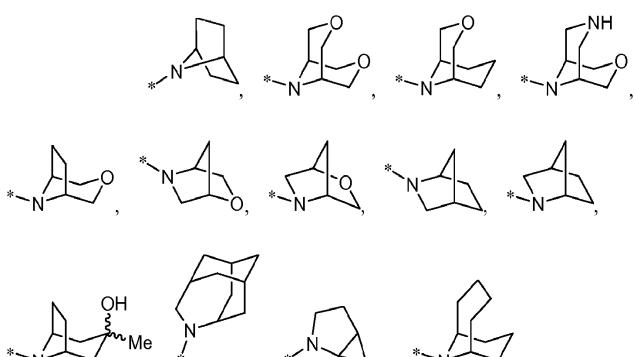
또는 R^{13} 이



[0075]

이거나;

또는 $R^{13}\phi$



[0077]

이거나;

또는 $R^{13}O$] * ] 고;

X가 결합인

화학식 [의] 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

본 발명의 또 다른 측면은

$R^1\phi] CO_R^5$ 또는 $CONR^6R^7\phi]$ 고;

R^2 가 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴이고; R^2 가 시클로알킬, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환된 피페리디닐, 및 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환된 피리디닐로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R^2 가 CO_2R^5 , $CON(R^12)_2$ 및 COR^{13} 으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R^2 가 옥소, 아미노, 알킬 및 할로알킬로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되고;

R^3 의 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 히드록시, 베질옥시 또는 알콕시이고;

R^4 가 시클로알킬이고:

[0086] R^5 가 수소 또는 알킬이고;

[0087] R^6 이 수소, 알킬, 알킬SO₂, 시클로알킬SO₂, 할로알킬SO₂, (R^9)(R^{10})NSO₂ 또는 (R^{11})SO₂이고;

[0088] R^7 이 수소 또는 알킬이고;

[0089] R^8 이 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 알킬카르보닐, 시클로알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬SO₂, 시클로알킬SO₂, 할로알킬SO₂, 아미노카르보닐, (알킬아미노)카르보닐, (디알킬아미노)카르보닐, 벤질, 벤질옥시카르보닐 또는 피리디닐이고;

[0090] R^9 가 수소 또는 알킬이고;

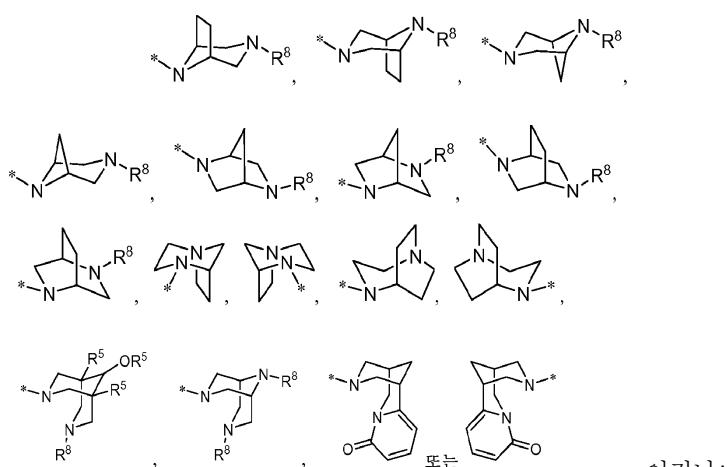
[0091] R^{10} 이 수소 또는 알킬이고;

[0092] R^{11} 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환되고;

[0093] R^{12} 가 수소, 알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 (R^{11})알킬이고;

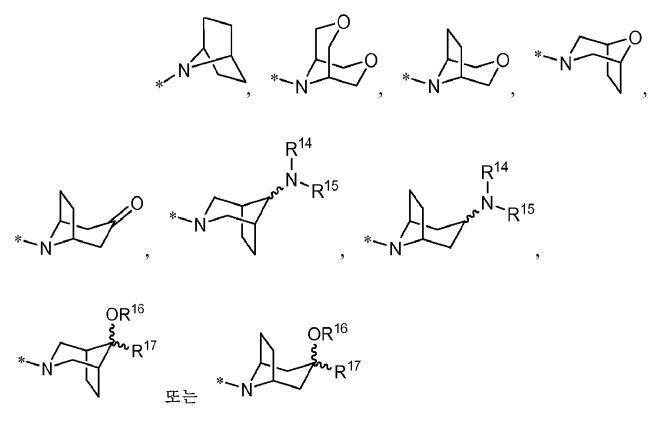
[0094] R^{13} 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 알킬, 알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, R^{11} , 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, (R^{11})알킬 또는 CO₂R⁵로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되거나;

[0095] 또는 R^{13} 이



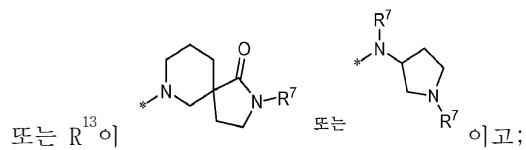
[0096] 이거나;

[0097] 또는 R^{13} 이



[0098] 이거나;

[0099] 또는 R^{13} 이 하나의 질소를 통해 카르보닐에 부착된 [4.3.0] 또는 [3.3.0] 바이시클릭 디아민이고, 0 내지 2개의 R^8 치환기로 치환되거나;



[0101] R^{14} 가 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 벤질이고;

[0102] R^{15} 가 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 벤질이고;

[0103] 또는 함께 취하여진 $NR^{14}R^{15}$ 가 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, N-(알킬)피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐 또는 호모모르폴리닐이고;

[0104] R^{16} 이 수소 또는 알킬이고;

[0105] R^{17} 이 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고;

[0106] X가 메틸렌, 결합이거나 또는 부재한 것인

[0107] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0108] 본 발명의 또 다른 측면은 R^1 이 $CONR^6R^7$ 이고; R^6 이 알킬 SO_2 , 시클로알킬 SO_2 , 할로알킬 SO_2 , $(R^9)_2NSO_2$ 또는 $(R^{10})SO_2$ 이고; R^7 이 수소인 화학식 I의 화합물이다.

[0109] 본 발명의 또 다른 측면은 R^2 가 시클로프로필, 시클로부틸, N-알킬피페리딘-4-일, 3-알킬피페리딘-4-일 및 테트라히드로페란-4-일로부터 선택된 1개의 치환기, $CON(R^{12})_2$ 및 COR^{13} 으로부터 선택된 1개의 치환기, 및 0 내지 1개의 알킬 치환기로 치환된 피라졸린인 화학식 I의 화합물이다.

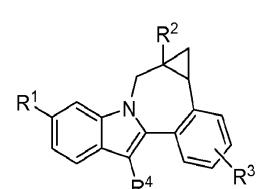
[0110] 본 발명의 또 다른 측면은 R^3 이 수소인 화학식 I의 화합물이다.

[0111] 본 발명의 또 다른 측면은 R^3 이 메톡시인 화학식 I의 화합물이다.

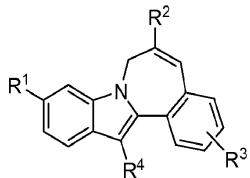
[0112] 본 발명의 또 다른 측면은 R^4 가 시클로헥실인 화학식 I의 화합물이다.

[0113] 본 발명의 또 다른 측면은 R^6 이 $(R^9)(R^{10})NSO_2$ 또는 $(R^{11})SO_2$ 인 화학식 I의 화합물이다.

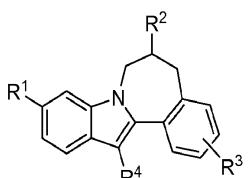
[0114] 본 발명의 또 다른 측면은 X가 메틸렌인 화학식 I의 화합물이다.



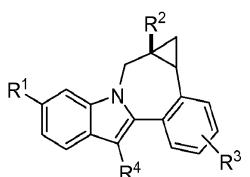
[0116] 본 발명의 또 다른 측면은 X가 결합인 화학식 I의 화합물이다.



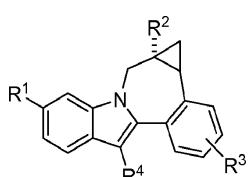
[0117] 본 발명의 또 다른 측면은 X가 부재한 것인 화학식 I의 화합물이다.



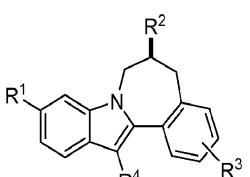
[0119] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 입체화학에 따른 화학식 I의 화합물이다.



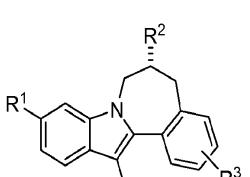
[0122] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 입체화학에 따른 화학식 I의 화합물이다.



[0124] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 입체화학에 따른 화학식 I의 화합물이다.



[0126] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 입체화학에 따른 화학식 I의 화합물이다.



[0128] 화학식 I의 화합물에 대하여, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ 및 X를 비롯한 각종 치환기의 임의의 예의 범주는 각종 치환기의 임의의 다른 예의 범주와는 독립적으로 사용될 수 있다. 이와 같이, 본 발명은 상이한 측면의 조합을 포함한다.

[0129] 달리 명시하지 않는 한, 이들 용어들은 다음 의미들을 갖는다. "알킬"은 1 내지 6개의 탄소로 구성된 직쇄형 또는 분지형 알킬기를 의미한다. "알케닐"은 1개 이상의 이중 결합을 갖는 2 내지 6개의 탄소로 구성된 직쇄형 또는 분지형 알킬기를 의미한다. "알키닐"은 1개 이상의 삼중 결합을 갖는 2 내지 6개의 탄소로 구성된 직쇄형 또는 분지형 알킬기를 의미한다. "시클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소로 구성된 모노시클릭 고리체를 의미한다.

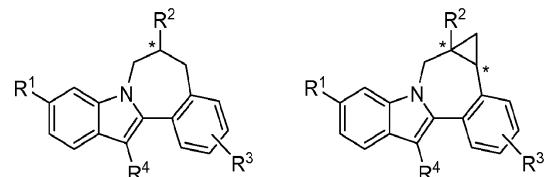
"할로알킬" 및 "할로알콕시"는 모노할로부터 퍼할로까지의 할로겐화된 이성질체 모두를 포함한다. 탄화수소 잔기를 갖는 용어 (예를 들어, 알콕시)는 탄화수소 부분에 대해 치화형 및 분지형 이성질체를 포함한다. 팔호 및 다중팔호 용어는 당업자들에게 결합 관계를 명료하게 하기 위한 것이다. 예를 들어, ((R)알킬)과 같은 용어는 치환기 R로 더 치환된 알킬 치환기를 의미한다.

[0130]

본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 제약상 허용되는 염 형태를 포함한다. 제약상 허용되는 염은 반대이온이 화합물의 생리학적 활성 또는 독성에 유의하게 기여하지 않고 약리학적 등가물로서 기능하는 것들이다. 이러한 염은 시판되는 시약을 사용하여 통상의 유기 기술에 따라 제조할 수 있다. 일부 음이온성 염 형태는 아세테이트, 아시스트레이트, 베실레이트, 브로마이드, 클로라이드, 시트레이트, 푸마레이트, 글루코우로네이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로요오다이드, 요오다이드, 락테이트, 말레이트, 메실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트, 슬레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 크시노포에이트를 포함한다. 일부 양이온성 염 형태는 암모늄, 알루미늄, 벤자린, 비스무스, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 리튬, 마그네슘, 메글루민, 4-페닐시클로헥실아민, 피페라진, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연을 포함한다.

[0131]

본 발명의 일부 화합물은 비대칭 탄소 원자를 갖는다 (예를 들면, 하기 화합물 참조). 본 발명은 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 뿐만 아니라 입체이성질체의 혼합물, 예컨대 라세미체를 비롯한 모든 이성질체 형태를 포함한다. 일부 입체이성질체는 당업계에 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 화합물 및 관련 중합체의 입체이성질체 혼합물은 당업계에 통상적으로 공지된 방법에 따라 개별 이성질체로 분리할 수 있다.



[0132]

합성 방법

[0134]

화합물은 하기에 기재된 것들을 포함하고 당업자들 내에서의 변형을 포함하여 당업계에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 일부 시약 및 중간체는 당업계에 공지되어 있다. 다른 시약 및 중간체는 용이하게 구입가능한 물질을 사용하여 당업계에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 화합물의 합성을 기재하기 위해 사용되는 변수 (예를 들어 넘버링된 "R" 치환기)는 어떻게 화합물을 제조하는지 예시하기 위한 것일 뿐, 청구범위 또는 명세서의 다른 섹션에 사용되는 변수와 혼동하지 않도록 한다. 하기의 방법은 예시 목적을 위한 것이고, 본 발명의 범주를 제한하려는 것은 아니다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

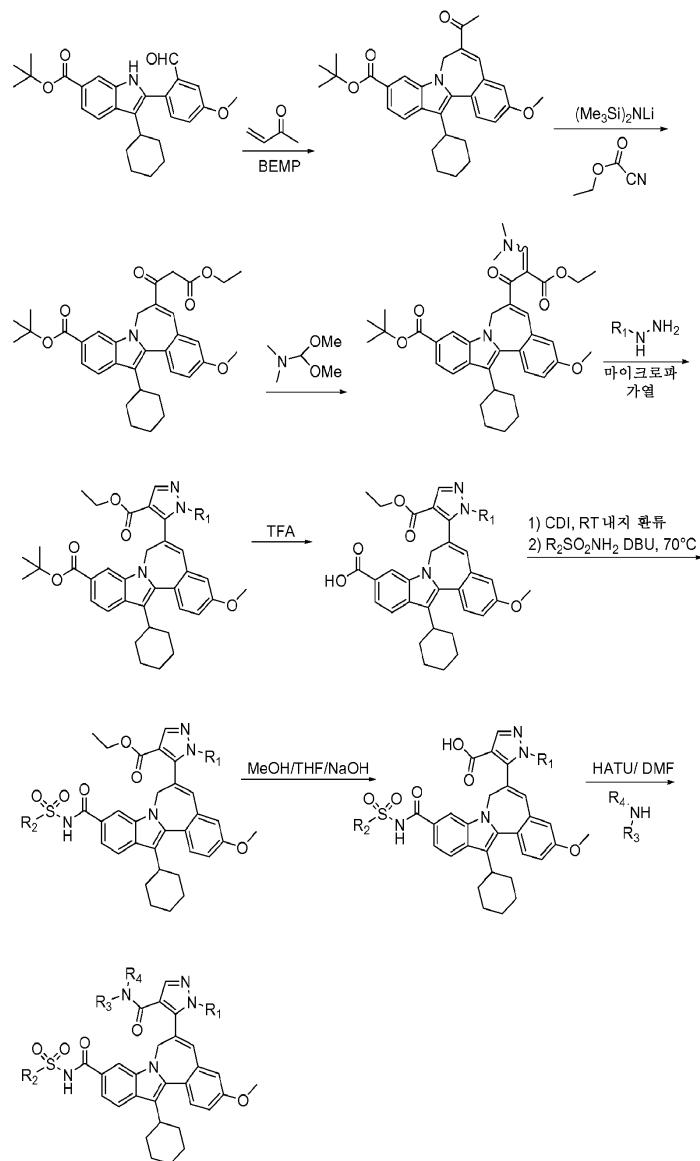
[0135]

반응식에 사용된 약어는 일반적으로 당업계에 사용된 관행을 따른다. 본 명세서 및 실시예에서 사용된 화학물질 약어는 다음과 같이 정의된다: "NaHMDS" = 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드; "DMF" = N,N-디메틸포름아미드; "MeOH" = 메탄올; "NBS" = N-브로모소신이미드; "Ar" = 아릴; "TFA" = 트리플루오로아세트산; "LAH" = 수소화리튬알루미늄; "BOC", "DMSO" = 디메틸су 폭시드; "h" = 시간; "rt" = 실온 또는 체류 시간 (문맥에 따라 지시될 것임); "min" = 분; "EtOAc" = 에틸 아세테이트; "THF" = 테트라히드로푸란; "EDTA" = 에틸렌디아민테트라아세트산; "Et₂O" = 디에틸 에테르; "DMAP" = 4-디메틸아미노피리딘; "DCE" = 1,2-디클로로에탄; "ACN" = 아세토니트릴; "DME" = 1,2-디메톡시에탄; "HOEt" = 1-히드록시벤조트리아졸 수화물; "DIEA" = 디이소프로필에틸아민, "Nf" = CF₃(CF₂)₃SO₂⁻; 및 "TMOF" = 트리메틸오르토포르메이트.

[0136]

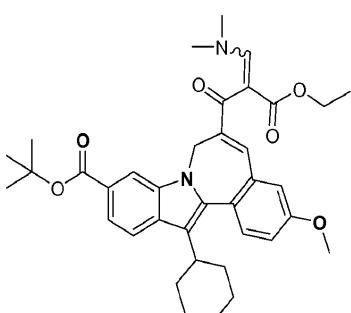
본원에 사용되는 약어는 다음과 같이 정의된다: "1×" = 1회, "2×" = 2회, "3×" = 3회, "°C" = 섭씨 온도, "eq" = 당량 또는 당량들, "g" = 그램 또는 그램들, "mg" = 밀리그램 또는 밀리그램들, "L" = 리터 또는 리터들, "mL" = 밀리리터 또는 밀리리터들, "μL" = 마이크로리터 또는 마이크로리터들, "N" = 노르말 농도, "M" = 몰 농도, "mmol" = 밀리몰 또는 밀리몰들, "min" = 분 또는 분들, "h" = 시간 또는 시간들, "rt" = 실온, "RT" = 체류 시간, "atm" = 기압, "psi" = 평방 인치 당 파운드, "conc." = 진한, "sat" 또는 "sat'd" = 포화, "MW" = 분자량, "mp" = 용점, "ee" = 거울상이성질체 과량, "MS" 또는 "Mass Spec" = 질량 분석법, "ESI" = 전자분무 이온화 질량 분석법, "HR" = 고분해능, "HRMS" = 고해상 질량 분석법, "LCMS" = 액체 크로마토그래피 질량 분석법, "HPLC" = 고압 액체 크로마토그래피, "RP HPLC" = 역상 HPLC, "TLC" 또는 "tlc" = 박

총 크로마토그래피, "NMR" = 핵자기 공명 분광법, "¹H" = 양성자, "δ" = 텔타, "s" = 단일선, "d" = 이중선, "t" = 삼중선, "q" = 4중선, "m" = 다중선, "br" = 넓은, "Hz" = 헤르쯔, 및 "α", "β", "R", "S", "E" 및 "Z" = 당업자에게 익숙한 입체화학적 배열.



[0137]

tert-부틸 13-시클로헥실-6-((2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-(에톡시카르보닐)-2-프로페노일)-3-메톡시-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트



[0139]

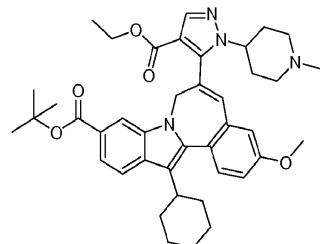
tert-부틸 13-시클로헥실-6-(3-에톡시-3-옥소프로파노일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (1.63 g, 2.92 mmol)를 50 mL 둥근 바닥 플라스크에서 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (7.0 mL, 52.7 mmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 질소 분위기 하에 두고, 오일조에서 가열하여 2.75 시간 동안 환류시켰

다 (110°C). 반응물을 질소 분위기 하에서 냉각시킨 후, 회전증발기를 사용하여 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 오렌지색 발포체를 수득하였다. TLC 분석 (SiO_2 플레이트, 용리- 헥산 중 50% 디에틸 에테르)은 반응의 완료를 확인해주었다. 시료를 진공 하에 실온에서 밤새 건조시켜 1.87 g의 에나민 중간체 오렌지색 호박색 발포체를 수득하였고, 이를 다음 단계에서 어떠한 추가의 정제없이 사용하였다.

[0141] 중간체 에나민의 LC-MS:

[0142] LC-MS 채류 시간 2.81min; 613 m/z (MH^+). LC 테이터는 시마즈(Shimadzu) LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스 (PHENOMENEX, 등록상표) 루나(Luna) 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스(Vis) 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 ml/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 2 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 3 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 10 % MeOH / 90% H_2O / 0.1% 트리플루오로아세트산이었고, 용매 B는 10% H_2O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산이었다. MS 테이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(MICROMASS, 등록상표) 플랫폼(Platform)을 이용하여 측정하였다.

[0143] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(1-메틸-4-피페리дин)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르



[0144]

[0145] 5 ml 마이크로파 용기에 에탄올 (2.5 ml) 및 1,4-디옥산 (0.65 ml) 중 tert-부틸 13-시클로헥실-6-((2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-(에톡시카르보닐)-2-프로페노일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (500 mg, 0.816 mmol)를 혼탁시켰다. 반응물에 4-히드라지닐-1-메틸피페리딘 디히드로클로라이드 (173.6 mg, 0.859 mmol) 및 트리에틸아민 (0.341 ml, 2.448 mmol)을 첨가하였다. 마이크로파 용기를 질소의 비활성 분위기 하에 캡핑하고, 반응물을 160°C에서 40 분 동안 가열하였다. 반응물을 동일한 실험 조건 하에서의 이전 실험 시행물과 합하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1.0N 수성 염산으로 세척하였다. 산성 수성상을 합하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 1회 역추출하였다. 에틸 아세테이트 분획을 합하고, 포화 수성 중 탄산나트륨 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 오렌지-호박색 발포체를 수득하였다. 디클로로메탄을 사용하여 조 생성물을 3.1 g의 실리카겔 상에 흡착시킨 후, 디클로로메탄 중 2% 메탄올 용매 혼합물로 패킹된 34.7 g의 실리카겔 슬러리 상에서 크로마토그래피하였다. 생성물을 디클로로메탄 중 2% 메탄올 → 디클로로메탄 중 5% 메탄올의 구배를 이용하여 용리시켰다.

[0146] 순수한 생성물 분획을 합하고, 용매를 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 이어서, 생성물을 진공 하에 실온에서 건조시켜 753 mg (62%)의 표제 화합물을 황색 무정질 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.23 - 1.30 (m, 1 H) 1.31

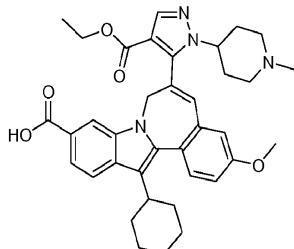
- 1.36 (m, 3 H) 1.36 - 1.53 (m, 5 H) 1.56 (s, 9 H) 1.58 - 1.74 (m, 4 H) 1.78 (d, $J=10.99$ Hz, 2 H) 1.91 - 2.00 (m, 5 H) 2.00 - 2.14 (m, 4 H) 2.18 (d, $J=10.99$ Hz, 1 H) 2.61 (d, $J=10.68$ Hz, 1 H) 2.83 - 2.92 (m, 1 H) 2.97 (t, $J=11.60$ Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.30 (d, $J=5.80$ Hz, 2 H) 4.68 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H) 4.92 (d, $J=14.95$ Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.93 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 7.07 (dd, $J=8.55, 2.75$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.64 (dd, $J=8.55, 1.22$ Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.82 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H).

[0147]

[0148] LC-MS 채류 시간 2.77min; 679m/z (MH^+). LC 테이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 ml/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3

분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H_2O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H_2O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0149] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(1-메틸-4-피페리디닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-



[0150]

[0151] 1,2-디클로로에탄 (5.5 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(1-메틸-4-피페리디닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (744 mg, 1.096 mmol) 및 이어서 TFA (5.50 mL)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 반응물로부터 진공 하에 제거하였다. 호박색 발포체로서의 생성된 생성물을 디클로로메탄에 용해시키고, 벤젠 첨가하였다. 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 디클로로메탄/벤젠 중 용해 및 제거의 과정을 반복하여 반응물에서 유리 TFA의 제거를 도왔다. 호박색 발포체로서의 생성물을 진공 하에 실온에서 밤새 건조시켜 920 mg의 표제 화합물을 무정질 황색 고체로서 수득하였다.

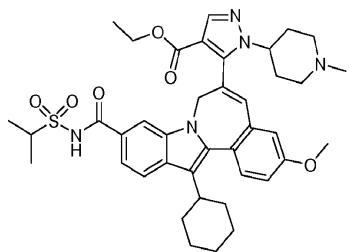
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.58 - 0.68 (m, 0.4 H)
 0.75 (d, J =14.04 Hz, 0.6 H) 1.03 - 1.14 (m, 1.0 H) 1.16 - 1.27 (m, 0.8 H) 1.28 - 1.41 (m, 4.6 H) 1.42 - 1.54 (m, 2.4 H) 1.64 (d, J =14.04 Hz, 0.6 H) 1.73 - 1.87 (m, 2.2 H) 1.88 - 2.25 (m, 6.5 H) 2.26 - 2.39 (m, 0.6 H) 2.43 - 2.56 (m, 2.1 H) 2.69 (s, 1.2 H) 2.82 (t, J =12.36 Hz, 0.5 H) 2.94 (q, J =11.90 Hz, 1.6 H) 3.06 (d, J =10.07 Hz, 0.6 H) 3.26 (d, J =9.77 Hz, 0.4 H) 3.51 (d, J =10.99 Hz, 1.1 H) 3.64 (s, 0.4 H) 3.85 - 3.98 (m, 3.2 H) 4.25 - 4.40 (m, 2.0 H) 4.73 (d, J =14.95 Hz, 0.9 H) 4.95 (d, J =15.26 Hz, 0.9 H) 5.98 TFA/ H_2O (s, 4.3 H) 6.67 - 6.76 (m, 1.0 H) 6.94 (d, J =2.14 Hz, 0.4 H) 6.97 (d, J =2.44 Hz, 0.6 H) 7.06 - 7.13 (m, 1.0 H) 7.52 (dd, J =8.70, 3.20 Hz, 1.0 H) 7.75 (d, J =8.85 Hz, 0.5 H) 7.81 (d, J =8.55 Hz, 0.6 H) 7.85 (s, 0.5 H) 7.88 - 7.94 (m, 1.4 H) 7.96 (d, J =6.41 Hz, 1.2 H) 11.20 (s, 0.4 H) 11.60 (s, 0.5 H).

[0152]

[0153] LC-MS 채류 시간 1.57 min; 621 m/z (MH⁺). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (워터스 엑스테라(Waters XTERRA, 등록상표) MS 7u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H_2O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H_2O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0154]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1-메틸-4-피페리디닐)-, 에틸 에스테르



[0155]

[0156] 50 mL 둥근 바다 플라스크에서 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(1-메틸-4-페페리디닐)-1H-페라졸-5-일]-3-메톡시-¹³TFA (730 mg, 0.991 mmol)를 THF (10 mL)에서 용해시켰다. 반응물에 CDI (406 mg, 2.507 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 질소 분위기 하에 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 가열하여 질소 분위기 하에 1 시간 동안 환류시키고, 냉각시키고, 프로판-2-술폰아미드 (648 mg, 5.26 mmol) 및 이후 DBU (450 μL, 2.99 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 다시 질소 분위기 하에 두고, 70°C에서 밤새 가열하였다.

[0157]

반응물을 에틸 아세테이트 (대략 150 mL)로 희석시키고, 1.0N 수성 염산 (2×50 mL) 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후, 여과하였다. 히드로클로라이드 염 형성의 완료를 확인하기 위해, 대략 10 mL의, 디에틸 에테르 중 2.0N 염화수소를 여과물에 첨가한 후, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 벤젠 중에 용해시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 조생성물을 진공 하에 건조시켜 1.07 g의 생성물을 황색 밤포체/무정질 필름으로서 수득하였다. 조생성물을 후속 합성에서 그대로 사용하였다.

[0158]

LC-MS 체류 시간 1.68 min; 726 m/z (MH⁺). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다. 시료는 220 nm에서 작은 피크 (약 6%) (m/e= 744 (MH⁺))를 나타냈으며, 이는 산화 불순물 (모 MW+16질량 단위)일 수 있다 (체류 시간 = 1.50 분).

[0159]

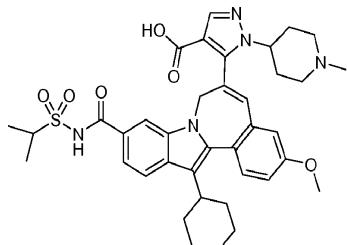
소규모 반응으로부터 단리시킨 표제 화합물의 특성분석을 상기와 유사한 조건 하에 시행하였다: 역상 HPLC에 의한 단리: 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리(DISCOVERY) VP(등록상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 시료를 아세토니트릴 / DMF (1:1) (4 mL) 중에 용해시키고, 페노메넥스(등록상표) 루나 C18 30×100 mm 10u 컬럼을 이용하여 정제하였고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nm의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 40 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 20 분 (%A= 95:5 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 %B= 5:95 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 용매계 사용)을 이용하였다. 표제 화합물을 10.4 내지 11.4 분 사이에서 수집하였다. 생성물 분획을 합하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 생성물을 디클로로메탄 (약 12 mL) 중에 용해시키고, 와트만 (Whatman) 자동바이얼 0.45 uM 여과기를 이용하여 여과한 후, TFA (35 μL, 0.454 mmol)를 첨가한 후, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거함으로써 트리플루오로아세트산 염을 형성시켰다. 최종 생성물을 진공 하에 실온에서 건조시켰다. ¹H NMR은 스펙트럼 피크의 광역화 및 분할로써 제한된 회전 및/또는 염 형성의 특징을 나타냈다.

¹H NMR (500 MHz, *클로로포름-D*) δ ppm 0.43 - 0.65 (m, 1.4 H)
 0.75 - 0.98 (m, 1.5 H) 1.02 - 1.32 (m, 6.2 H) 1.30 - 1.57 (m, 12.8 H) 1.59 - 1.87 (m, 2.7 H) 1.89 - 2.19 (m, 6.3 H) 2.34 - 2.58 (m, 2.4 H) 2.68 (s, 1.7 H) 2.74 - 3.09 (m, 2.7 H) 3.23 (d, *J*=8.55 Hz, 0.8 H) 3.53 (m, 1.8 H) 3.66 - 3.87 (m, 2.8 H) 3.88 - 3.93 (m, 3.8 H) 3.94 - 4.04 (m, 1.6 H) 4.22 - 4.41 (m, 2.0 H) 4.72 (d, *J*=14.95 Hz, 1.0 H) 4.94 (dd, *J*=14.65, 5.80 Hz, 1.0 H) 6.70 (d, *J*=7.63 Hz, 1.1 H) 6.88 - 7.01 (m, 1.1 H) 7.04 - 7.15 (m, 1.1 H) 7.37 (d, *J*=8.24 Hz, 0.6 H) 7.48 - 7.59 (m, 1.5 H) 7.73 (s, 0.6 H) 7.85 - 7.94 (m, 2.6 H) 8.87 (s, 0.5 H) 11.13 - 12.06 (m, 0.9 H).

[0160]

[0161] LC-MS 체류 시간 1.71 min; 726m/z (MH⁺). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0162] 1H-파라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로
[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1-메틸-4-페리디닐)-

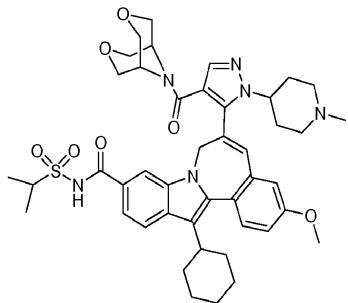


[0163]

[0164] 1H-파라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1-메틸-4-피페리디닐)-, 에틸 에스테르^{*}히드로클로라이드 염 (0.87 g, 1.138 mmol)을 THF (12 mL) 중에 용해시키고, 메탄을 (12 mL)을 반응물에 첨가한 후, 1N 수성 수산화나트륨 (12 mL, 12.00 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 19 시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석시키고, 1.0N 수성 염산으로 세척하였다 (2×60 mL). 수성층을 합하고, 에틸 아세테이트로 역추출하였다 (2×75 mL). 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 황색 여과물에 10 mL의, 디에틸 에테르 중 2.0M 염화수소를 첨가한 후, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 생성물을 디클로로메탄 및 벤젠에 용해시킨 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 적색을 띠는-오렌지색 오일을 수득하였다. 생성물을 다시 디클로로메탄에 용해시키고, 용매를 진공 하에 제거하여 오렌지색 발포체를 수득하였고, 진공 하에 실온에서 건조 후 799 mg을 수득하였다.

[0165] LC-MS 채류 시간 1.14 min; 698mz (MH⁺). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 ([LC 컬럼] 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/min, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로 매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0166] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-(3,7-디옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논-9-일카르보닐)-1-(1-메틸-4-페리디닐)-1H-페라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0167]

[0168] 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1-메틸-4-페페리디닐)-³HC1 염 (64 mg, 0.087 mmol)을 DMF (869 μL) 중에 용해시키고, HATU (111 mg, 0.292 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 1.3 시간 동안 교반하였다. DMAP (55.9 mg, 0.458 mmol)를 반응물에 첨가한 후, 아민 시약, 3,7-디옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]노난 히드로클로라이드 (37.5 mg, 0.226 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 다시 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 밤새 교반하였다 (16 시간).

[0169]

생성물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 반응 혼합물을 아세토니트릴 / DMF 혼합물 (총 부피= 4 mL) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어(Sunfire) 정제용 C18 OBD, 5 uM 19 mm × 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하였고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nM의 검출기 과장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 25 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 15 분과 시행 시간 20 분 (%A= 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B= 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA 용매계 사용)을 이용하였다. 생성물의 체류 시간= 6.5 분. 휘발성 물질을 생성물 분획으로부터 전공 하에 제거하고, 디클로로메탄을 이용하여 시료를 바이얼에 옮기고, 휘발성 물질을 질소 스위프(sweep) 하에 제거하였다. 생성물을 전공 하에 실온에서 건조시켜 황색 무정질 고체로서 수득하였다. 예비 HPLC 분석은 추가의 정제가 요구됨을 나타냈다. 시료를 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 추가로 정제하였다. 시료를 아세토니트릴 / DMF (1:1) (2 mL) 중에 용해시키고, 페노메넥스(등록상표) 루나 C18 30 × 100 mm 10u 컬럼을 이용하여 정제하였고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nM의 검출기 과장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 40 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 20 분 (%A= 95:5 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 %B= 5:95 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 용매계 사용)을 이용하였다. 생성물은 8.5 분의 체류 시간에서 회전이성질체 피크를 나타내고, 8.9 분에서 솔더 피크를 나타냈다. 생성물 분획을 합하고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 전공 하에 제거하였다. 회백색 연황색 생성물을 전공 펌프 상에 두고, 전공 하에 대략 1 시간 동안 건조시킨 후, 디클로로메탄 중에 용해시키고, 25 mL 서양배 형상의 플라스크에 옮기고, TFA (30 μL, 0.389 mmol)를 첨가한 후, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 전공 하에 제거하였다. 생성물을 디클로로메탄을 이용하여 CMDD 바이얼에 옮긴 후, 질소 스위프를 이용하여 농축시키고, 최종적으로 용매의 나머지를 회전 증발기를 사용하여 전공 하에 제거하였다. 시료를 전공 하에 실온에서 건조시켜 32.4 mg (40%)의 황색 무정질 필름으로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.13 - 1.30 (m, 1.4 H)

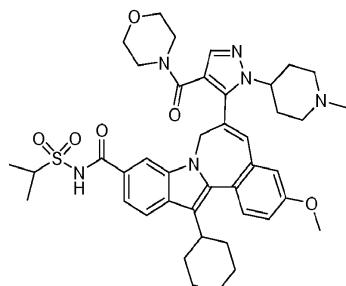
1.33 - 1.47 (m, 5.9 H) 1.50 (d, *J*=6.41 Hz, 2.7 H) 1.69 - 1.86 (m, 2.4 H) 1.89 - 2.02 (m, 2.6 H) 2.02 - 2.17 (m, 2.6 H) 2.24 - 2.77 (m, 4.5 H) 2.77 - 3.04 (m, 3.8 H) 3.09 - 3.54 (m, *J*=110.48 Hz, 5.5 H) 3.64 (d, *J*=46.08 Hz, 4.7 H) 3.93 (s, 3.0 H) 3.96 - 4.21 (m, 3.3 H) 4.43 (s, 4.7 H) 4.55 - 4.73 (m, 1.9 H) 4.75 - 4.94 (m, 1.7 H) 5.05 (s, 0.8 H) 6.81 (s, 1.0 H) 6.87 - 6.96 (m, 1.1 H) 7.09 - 7.17 (m, 1.1 H) 7.50 - 7.64 (m, 2.2 H) 7.64 - 7.78 (m, 1.6 H) 7.88 - 7.99 (m, 1.1 H) 10.20 (s, 0.8 H) 11.46 (s, 1.1 H).

[0170]

[0171] LC-MS 체류 시간 1.46 min; 809 m/z (MH⁺). LC 테이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 과장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3

분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 테이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0172] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-(1-메틸-4-페페리디닐)-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-



[0173]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1-메틸-4-페페리디닐)-³HCl 염 (68 mg, 0.092 mmol)을 DMF (924 μL) 중에 용해시키고, HATU (72.7 mg, 0.191 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. DMAP (45.9 mg, 0.376 mmol)를 반응물에 첨가한 후, 아민 시약, 모르폴린 (24.2 μL, 0.277 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 다시 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 밤새 교반하였다 (18 시간). 반응물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 시료를 아세토니트릴 / DMF (1:1) (2 mL) 중에 용해시키고, 페노메넥스(등록상표) 루나 C18 30×100 mm 10u 컬럼을 이용하여 정제하였고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nM의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 40 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 20 분 (%A= 95:5 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 %B= 5:95 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 용매계 사용)을 이용하였다. 생성물의 체류 시간은 8.8 분이었다. 생성물 분획을 합하고, 진공 펌프에 연결된 회전 증발기를 이용하여 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다.

[0175] 생성물을 진공 하에 실온에서 대략 45 분 동안 건조시킨 후, 디클로로메탄을 이용하여 25 mL 서양배형 플라스크에 옮기고, TFA (60 μL, 0.779 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 휘발성 물질을 회전 증발기 상에서 진공 하에 제거하고, 진공 하에 실온에서 대략 1 시간 동안 건조시킨 후, 대략 3 mL의 디클로로메탄 중에 재용해시킨 후 (흐림), 0.45 uM 시린지 여과기를 통해 여과하고, 바이얼에 옮겼다. 용액을 질소 스위프를 이용하여 농축시킨 후, TFA (15 μL, 0.195 mmol)를 첨가한 다음 휘발성 물질을 회전 증발기 상에서 진공 하에 제거하여 오렌지색 고체로서 수득하였고, 이를 진공 하에 실온에서 밤새 건조시켜 34.9 mg (55%)의 표제 화합물을 수득하였다. 표제 화합물의 양성자 NMR은 제한된 회전/고정(confirmation)의 특징과 함께 피크 광역화를 나타냈다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.11 - 1.30 (m, 2.4 H)

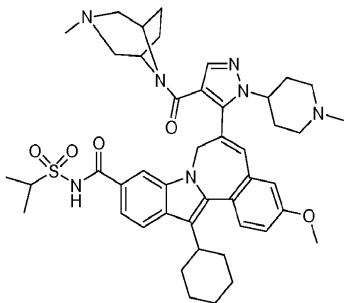
1.32 - 1.54 (m, 10.1 H) 1.79 (d, *J*=9.77 Hz, 2.4 H) 1.87 - 2.18 (m, 6.5 H) 2.78 - 2.98 (m, 5.3 H) 3.05 - 3.21 (m, 1.6 H) 3.43 (s, 2.2 H) 3.59 (s, 2.5 H) 3.90 - 3.95 (m, 4.1 H) 3.96 - 4.14 (m, 5.4 H) 4.60 (d, *J*=14.95 Hz, 1.0 H) 4.87 (d, *J*=17.09 Hz, 0.9 H) 5.02 (s, 0.2 H) 6.71 - 6.85 (m, 1.0 H) 6.90 - 6.97 (m, 1.0 H) 7.08 - 7.16 (m, 1.0 H) 7.50 - 7.63 (m, 2.2 H) 7.67 (d, *J*=6.10 Hz, 1.5 H) 7.94 (d, *J*=8.24 Hz, 0.3 H) 10.13 (s, 1 H) 11.41 (s, 0.6 H).

[0176]

[0177] LC-MS 체류 시간 1.49 min; 767m/z (MH⁺). LC 테이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 테이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0178]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)카르보닐]-1-(1-메틸-4-피페리디닐)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0179]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1-메틸-4-피페리디닐)-³HC1 염 (71.2 mg, 0.097 mmol)을 DMF (967 μL) 중에 용해시키고, HATU (82.2 mg, 0.216 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. DMAP (64.5 mg, 0.528 mmol)를 반응물에 첨가한 후, 아민 시약, 3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄 디히드로클로라이드 (82.4 mg, 0.414 mmol)를 첨가하였다. 주의: 과잉 아민을 반응물에 첨가하고 이에 따라 추가적 양의 DMAP (50 mg, 0.409 mmol)를 첨가하여 아민의 디히드로클로라이드 염에 대하여 보상하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 교반하였다 (17 시간).

[0180]

반응물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 시료를 아세토니트릴 / DMF (3:1) (4 mL) 중에 용해시키고, 페노메넥스(등록상표) 루나 C18 30×100 mm 10u 컬럼을 이용하여 정제하였고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nM의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 40 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 20 분 (%A= 95:5 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 %B= 5:95 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 용매계 사용)을 이용하였다. 생성물의 체류 시간은 9.3 분이었다. 생성물 분획을 합하고, 회전 증발기를 사용하고, 진공 펌프를 사용하여 회발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 생성물을 진공 하에 실온에서 잠시 건조시키고, 디클로로메탄 중에 용해시키고 TFA (60 μL, 0.779 mmol)를 첨가하여 TFA 염을 제조하였다. 회발성 물질을 진공 하에 제거하고, 시료를 디클로로메탄에 재용해시키고, 0.45 μL 시린지 여과기를 통해 여과하고, 용액을 농축시켰다. 추가적 양의 TFA (15.0 μL, 0.195 mmol)를 생성물 용액에 첨가하고, 회발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하여 오렌지색 고체를 수득하였다. 표제 화합물을 진공 하에 실온에서 밤새 건조시켜 35.8 mg (34%)의 무정질 오렌지색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.68 - 1.29 (m, 3.6 H)

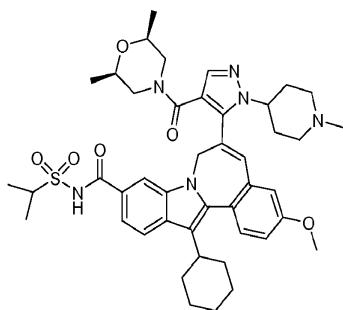
1.28 - 1.53 (m, 9.3 H) 1.61 (s, 1.2 H) 1.79 (d, *J*=11.29 Hz, 2.2 H) 1.87 - 2.35 (m, 8.4 H)
 2.38 - 2.74 (m, 4.1 H) 2.75 - 3.48 (m, 9.1 H) 3.73 (d, *J*=54.32 Hz, 2.6 H) 3.85 -
 4.03 (m, 3.7 H) 4.46 - 4.98 (m, 3.3 H) 4.97 - 5.52 (m, 3.2 H) 6.75 (s, 0.6 H) 6.89 -
 6.98 (m, 1.2 H) 7.06 - 7.16 (m, 1.0 H) 7.37 - 7.81 (m, 3.4 H) 7.94 (dd, *J*=25.48, 8.09 Hz, 1.0 H) 8.10 (s, 0.4 H) 10.16 (s, 0.7 H) 11.53 (s, 0.9 H) 11.73 (s, 0.9 H).

[0182]

LC-MS 체류 시간 1.59 min; 806 m/z (MH⁺). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0184]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-(1-메틸-4-피페리디닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0185]

[0186] 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1-메틸-4-피페리디닐)-³HC1 염 (73.6 mg, 0.100 mmol)을 DMF (1.000 mL) 중에 용해시키고, HATU (84 mg, 0.220 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 1.3 시간 동안 교반하였다. DMAP (50.3 mg, 0.412 mmol)를 반응물에 첨가한 후, 아민 시약, (2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린 (37.1 μ L, 0.300 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 다시 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 밤새 교반하였다 (16 시간).

[0187] 반응물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 반응물을 아세토니트릴 / DMF (1:1) (2 mL) 중에서 희석시키고, 페노메넥스(등록상표) 루나 C18 30×100 mm 10u 컬럼을 이용하여 정제하였고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nM의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 40 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 20 분 (%A= 95:5 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 %B= 5:95 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 용매계 사용)을 이용하였다. 생성물을 분획을 합하고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 생성물을 잠시 진공 하에 건조시킨 후, 디클로로메탄에 용해시키고, TFA (30 μ L, 0.389 mmol)를 첨가하였다. 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 시료를 대략 2 mL의 디클로로메탄 중에 재용해시키고, 0.45 uM 시린지 여과기를 통해 바이얼로 여과하였다. 생성물을 용액을 질소 스위프 하에 놓축시킨 후, TFA (15 μ L, 0.195 mmol)를 첨가하고, 회전 증발기를 사용하여 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 오렌지색 발포체를 수득하였다. 표제 화합물을 진공 하에 실온에서 건조시켜 33.1 mg의 오렌지색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.47 - 1.01 (m, 4.5 H)

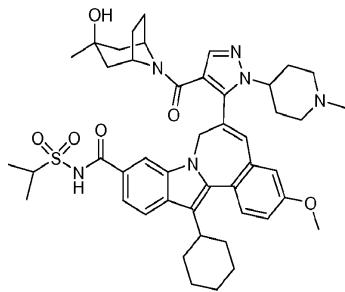
1.00 - 1.33 (m, 3.5 H) 1.33 - 1.63 (m, 8.0 H) 1.79 (d, J =10.68 Hz, 1.9 H) 1.85 - 2.19 (m, 5.5 H) 2.20 (s, 1.0 H) 2.38 (s, 1.1 H) 2.58 (s, 1.4 H) 2.69 - 3.02 (m, 4.8 H) 3.14 (s, 2.1 H) 3.52 (d, J =75.38 Hz, 3.8 H) 3.84 - 3.98 (m, 2.7 H) 3.98 - 4.15 (m, 1.7 H) 4.21 - 4.71 (m, 5.1 H) 4.72 - 5.19 (m, 2.0 H) 6.78 (s, 1.0 H) 6.85 - 6.97 (m, 0.9 H) 7.07 - 7.19 (m, 0.9 H) 7.49 - 7.75 (m, 3.2 H) 7.92 (d, J =8.24 Hz, 1.0 H) 10.40 (s, 0.8 H) 11.66 (s, 1.0 H).

[0188]

[0189] LC-MS 채류 시간 1.65 min; 795 m/z (MH⁺). LC 테이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0190]

13-시클로헥실-6-(4-((3-히드록시-3-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐)-1-(1-메틸-4-피페리디닐)-1H-피라졸-5-일)-N-(이소프로필술포닐)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드



[0191]

[0192]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2, 1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1-메틸-4-페페리디닐)-³HC1 염 (72 mg, 0.098 mmol)을 DMF (0.5 mL) 중에 용해시키고, HATU (82 mg, 0.215 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. DMAP (49.7 mg, 0.407 mmol)를 반응물에 첨가한 후, DMF (0.5 mL) 중에 용해시킨 아민 시약, 3-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (37.7 mg, 0.267 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 다시 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 밤새 교반하였다 (16 시간). 생성물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 반응 혼합물을 아세토니트릴 및 소량의 물로 회석시켜 시료를 가용화하여 총 부피가 2 mL이 되도록 하고, 워터스 엑스테라(등록상표) 정제용 MS C18 OBD, 5 μ M, 30 mm \times 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nm의 검출기 과장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 40 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B \rightarrow 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 20 분 (%A= 95:5 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 %B= 5:95 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 용매계 사용)을 이용하였다. 생성물은 9.2 및 9.4 분의 체류 시간에서 피크 분할과 같은 회전이성질성을 나타냈다. 생성물 분획을 합하고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 생성물을 진공 하에 약 1 시간 건조시킨 후, 디클로로메탄 (약 3 mL)에 용해시키고, 놈 제트(norm jet) 시린지 (이는 디클로로메탄을 이용하여 미리 행구었음)를 사용하여 아크로디스크(ACRODISC, 등록상표) 0.45 μ M 시린지 여과기를 통해 여과하여 35 mL 플라스크로 모았다. TFA (30 μ L, 0.389 mmol)를 용액에 첨가하고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 시료를 디클로로메탄에 재용해시키고, 바이얼로 옮겼다. 용액을 질소 스위프를 이용하여 농축시키고, 최종 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 표제 화합물을 진공 하에 건조시켜 40.0 mg (43.7% 단리된 수율)의 무정질 오렌지색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm -0.25 (s, 0.6 H) 0.51 (s, 0.7 H) 1.04 (s, 2.7 H) 1.11 - 1.30 (m, 2.5 H) 1.30 - 1.60 (m, 13.1 H) 1.68 - 2.04 (m, 7.5 H) 2.03 - 2.13 (m, 2.3 H) 2.41 - 2.58 (m, 1.7 H) 2.76 (d, J =21.67 Hz, 1.2 H) 2.81 - 2.89 (m, 1.3 H) 2.93 (s, 1.9 H) 3.17 - 3.31 (m, J =9.16 Hz, 0.9 H) 3.42 (d, J =10.68 Hz, 0.8 H) 3.46 - 3.56 (m, 1.1 H) 3.62 (d, J =23.19 Hz, 1.4 H) 3.87 - 3.96 (m, 3.1 H) 3.97 - 4.11 (m, 1.6 H) 4.51 - 4.75 (m, 1.2 H) 4.84 (s, 0.8 H) 4.94 (d, J =15.56 Hz, 0.8 H) 4.98 - 5.17 (m, 1.3 H) 5.18 - 5.50 (m, 3.6 H) 6.65 - 6.90 (m, 1.0 H) 6.92 (d, J =2.14 Hz, 1.0 H) 7.03 - 7.16 (m, 1.0 H) 7.44 - 7.60 (m, 1.3 H) 7.61 - 7.80 (m, 2.5 H) 7.90 (d, J =8.24 Hz, 1.2 H) 10.45 (s, 0.5 H) 11.21 (s, 0.6 H).

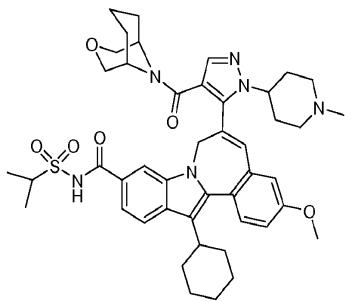
[0193]

[0194]

LC-MS 체류 시간 1.59min; 821 m/z (MH⁺). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0 \times 50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 과장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B \rightarrow 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0195]

7H-인돌로[2, 1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-(1-메틸-4-페페리디닐)-4-(3-옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논-9-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-



[0196]

[0197]

1H-페라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1-메틸-4-페페리디닐)-¹HCl 염 (71.9 mg, 0.098 mmol)을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, HATU (82 mg, 0.215 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. DMAP (49.7 mg, 0.407 mmol)를 반응물에 첨가한 후, 아민 시약, 3-옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]노난 헤드로클로라이드 (35.2 mg, 0.215 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 다시 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 밤새 교반하였다 (16 시간).

[0198]

생성물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 반응 혼합물을 아세토니트릴로 희석시켜 2 mL이 되도록 하고, 워터스 엑스테라(등록상표) 정제용 MS C18 OBD, 5 μ M, 30 mm \times 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하였고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nm의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 40 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B \rightarrow 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 20 분 (%A= 95:5 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 %B= 5:95 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 용매계 사용)을 이용하였다. 생성물은 10.5 및 10.8분의 체류 시간에서 분할과 같은 회전이성질성을 나타냈다. 생성물 분획을 합하고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 디클로로메탄을 사용해 생성물을 25 mL 플라스크에 옮긴 후, TFA (30 μ L, 0.389 mmol)를 피펫을 통해 첨가하였다. 생성물 용액이 황색으로부터 더 짙은 오렌지-적색을 띠는 색상으로 변하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 생성물을 바이얼에 디클로로메탄 중에 옮겼다. 질소 스위프를 이용하여 생성물 용액을 농축시킨 후, 잔존 휘발성 물질을 회전 증발기를 이용하여 진공 하에 제거하였다. 표제 화합물을 진공 하에 실온에서 건조시켜 46.7 mg (51.8%)의 적색을 띠는-오렌지색 무정질 고체로서 수득하였다. HPLC 분석은 추가의 정제가 요구됨을 나타냈다.

[0199]

시료를 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 추가로 정제하였다. 시료를 아세토니트릴 (1 mL) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 정제용 C18 OBD, 5 μ m 19 mm \times 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nm의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 25 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B \rightarrow 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 15 분과 시행 시간 20 분 (%A= 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B= 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA 용매계 사용)을 이용하였다. 생성물의 체류 시간은 8.4 분이었다. 휘발성 물질을 생성물 분획으로부터 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 디클로로메탄을 이용하여 생성물을 바이얼에 끓기고, 질소 스위프트로 농축시키고, 휘발성 용매의 나머지를 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 표제 화합물을 진공 하에 실온에서 건조 시켜 26.0 mg (29%)의 연황색 무정질 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.09 - 1.28 (m, 2.7 H)

1.29 - 1.40 (m, 3.2 H) 1.45 (d, J =7.02 Hz, 5.5 H) 1.47 - 1.55 (m, 3.8 H) 1.77 (d, J =9.16 Hz, 3.0 H) 1.87 (d, J =15.87 Hz, 1.0 H) 1.97 (dd, J =10.99, 8.85 Hz, 2.4 H) 2.01 - 2.14 (m, 2.7 H) 2.21 (s, 1.0 H) 2.39 (d, J =26.55 Hz, 1.6 H) 2.56 (s, 1.4 H) 2.68 - 2.98 (m, 4.7 H) 3.05 (d, J =7.32 Hz, 0.9 H) 3.18 (d, J =28.08 Hz, 1.5 H) 3.38 (dd, J =55.39, 11.14 Hz, 2.4 H) 3.58 (s, 2.6 H) 3.94 (s, 3.4 H) 3.97 - 4.13 (m, 1.9 H) 4.44 - 5.19 (m, 6.5 H) 6.75 - 6.84 (m, 1.0 H) 6.86 - 6.96 (m, 1.0 H) 7.13 (d, J =8.24 Hz, 1.0 H) 7.50 - 7.78 (m, 4.0 H) 7.91 (d, J =8.24 Hz, 1.2 H) 10.50 (s, 0.6 H) 11.72 (s, 0.7 H)

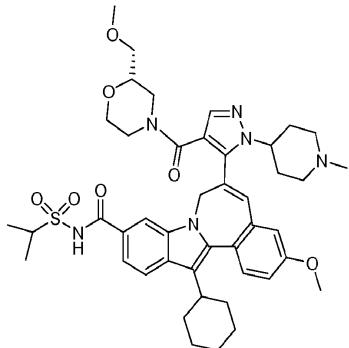
[0200]

[0201]

나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0202]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[(2S)-2-(메톡시메틸)-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-(1-메틸-4-피페리디닐)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0203]

[0204]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1-메틸-4-피페리디닐)-³HCl 염 (71.9 mg, 0.098 mmol)을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, HATU (82 mg, 0.215 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. DMAP (46.6 mg, 0.381 mmol)를 반응물에 첨가한 후, 아민 시약, (S)-2-(메톡시메틸)모르폴린 히드로클로라이드 (35.4 mg, 0.211 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 다시 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 밤새 교반하였다 (16 시간).

[0205]

생성물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 반응 혼합물을 아세토니트릴로 희석시켜 2 mL이 되도록 하고, 워터스 엑스테라(등록상표) 정제용 MS C18 OBD, 5 uM, 30 mm × 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nM의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 40 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 20 분 (%A= 95:5 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 %B= 5:95 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 용매계 사용)을 이용하였다. 생성물은 9.3 및 9.6 분 동안의 체류 시간에서 분할과 같은 회전이성질성을 나타냈다. 생성물 분획을 합하고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 생성물을 진공 하에 대략 1 시간 동안 건조시킨 후, 디클로로메탄 (약 4 mL)에 용해시키고, 놈 제트 시린지 (이는 디클로로메탄을 이용하여 미리 행구었음)를 사용하여 아크로디스크(등록상표) 0.45 uM 시린지 여과기를 통하여 여과하였다. TFA (30 uL, 0.389 mmol)를 용액에 첨가하고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 생성물을 진공 하에 실온에서 건조시켜 40.9 mg (45.2%)을 무정질 오렌지색 고체로서 수득하였다.

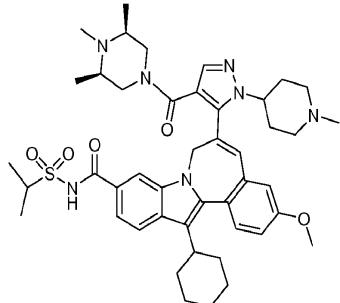
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.00 - 1.30 (m, 2.7 H)
 1.30 - 1.61 (m, 8.9 H) 1.79 (d, *J*=9.16 Hz, 2.3 H) 1.88 - 2.16 (m, 5.8 H) 2.24 - 2.65 (m, 3.9 H) 2.66 - 2.99 (m, 6.3 H) 2.98 - 3.53 (m, 9.3 H) 3.61 (s, 3.0 H) 3.90 - 3.95 (m, 3.0 H) 3.96 - 4.14 (m, 2.1 H) 4.59 (d, *J*=18.62 Hz, 2.0 H) 4.68 - 5.09 (m, 6.1 H) 6.75 - 6.85 (m, 1.1 H) 6.87 - 6.99 (m, 1.2 H) 7.12 (t, *J*=7.02 Hz, 1.1 H) 7.46 - 7.77 (m, 3.9 H) 7.82 - 8.01 (m, 1.3 H) 10.24 (s, 0.8 H) 11.30 (s, 1.1 H).

[0206]

LC-MS 체류 시간 1.60 min; 811m/z (MH⁺). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM

암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H_2O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0208] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-(1-메틸-4-페페리디닐)-4-[[[(3R,5S)-3,4,5-트리메틸-1-페페라지닐]카르보닐]-1H-페라졸-5-일]-



[0209]

[0210] 1H-페라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1-메틸-4-페페리디닐)- ^3HCl 염 (71.7 mg, 0.097 mmol)을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, HATU (82 mg, 0.215 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. DMAP (64.3 mg, 0.526 mmol)를 반응물에 첨가한 후, 아민 시약, (2R,6S)-1,2,6-트리메틸페페라진 디히드로클로라이드 (42 mg, 0.209 mmol)를 첨가하였다. 맑은 오렌지색 반응 용액을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다 (16 시간).

[0211]

생성물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 반응 혼합물을 아세토니트릴로 희석시켜 2 mL이 되도록 하고, 워터스 엑스테라(등록상표) 정제용 MS C18 OBD, 5 μM , 30 mm \times 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nM의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 40 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B \rightarrow 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 20 분 (%A= 95:5 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 %B= 5:95 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 용매계 사용)을 이용하였다. 생성물은 9.0 분의 체류 시간에서 비대칭 피크를 나타냈다. 생성물 분획을 합하고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 생성물을 진공 하에 약 1 시간 동안 건조시킨 후, 디클로로메탄 (약 3 mL)에 용해시키고, 놈 제트 시린지 (이는 디클로로메탄을 이용하여 미리 행구었음)를 이용해 아크로디스크(등록상표) 0.45 μM 시린지 여과기를 통해 여과하여 35 mL 플라스크로 모았다. TFA (60 μL , 0.779 mmol)를 용액에 첨가하고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 표제 화합물을 진공 하에 실온에서 건조시켜 41.4 mg (41%)의 무정질 황색-오렌지색 고체로서 수득하였다.

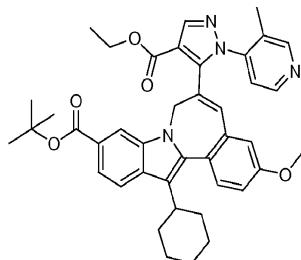
^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.79 - 1.19 (m, 1 H) 1.24 (s, 1 H) 1.28 - 1.73 (m, 11 H) 1.81 (s, 2 H) 1.90 - 2.18 (m, 5 H) 2.20 - 2.71 (m, 5 H) 2.78 - 2.99 (m, 3 H) 2.98 - 3.79 (m, 7 H) 3.87 - 3.97 (m, 3 H) 4.00 (s, 1 H) 4.54 - 4.73 (m, 2 H) 4.92 (s, 4 H) 5.10 (d, J =15.26 Hz, 1 H) 6.74 - 6.89 (m, 1 H) 6.94 (d, J =2.14 Hz, 1 H) 6.98 - 7.17 (m, 2 H) 7.39 - 7.63 (m, 2 H) 7.69 (d, J =7.93 Hz, 1 H) 7.82 - 8.14 (m, 2 H) 11.12 (s, 1 H) 11.45 (s, 1 H).

[0212]

[0213] LC-MS 체류 시간 1.74 min; 808m/z (MH $^+$). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0 \times 50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B \rightarrow 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H_2O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H_2O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0214]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(3-메틸-4-페리디닐)-1H-페라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르



[0215]

tert-부틸 13-시클로헥실-6-((2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-(에톡시카르보닐)-2-프로페노일)-3-메톡시-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (98.5 mg, 0.161 mmol)를 에탄올 (504 μ L) 및 디옥산 (126 μ L) 중에 혼탁시켰다. 트리에틸아민 (68.2 μ L, 0.489 mmol)을 반응물에 첨가한 후, 4-히드라지닐-3-메틸피리딘 히드로클로라이드, 0.4 H_2O (27.6 mg, 0.165 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 마이크로파로 140°C까지 40 분 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1.0N 수성 염산으로 세척하였다. 수성상을 에틸 아세테이트를 사용하여 1회 역추출하였다. 유기상을 합하고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다.

[0217]

디클로로메탄을 이용해 생성물을 바이얼에 옮기고, 용매를 질소 스위프를 이용해 제거하였다. 생성물을 진공 하에 실온에서 건조시켜 0.114 g의 오렌지색 무정질 필름을 수득하였다.

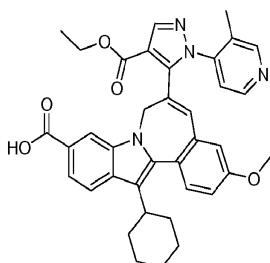
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.18 (d, J =11.29 Hz, 1 H) 1.25 (t, J =7.17 Hz, 2 H) 1.39 (t, J =7.02 Hz, 5 H) 1.45 - 1.58 (m, 3 H) 1.60 (s, 9 H) 1.62 - 1.66 (m, 1 H) 1.69 - 1.86 (m, 3 H) 1.86 - 2.02 (m, 3 H) 2.02 - 2.08 (m, 5 H) 2.09 (s, 1 H) 2.68 - 2.77 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.37 (q, J =7.02 Hz, 2 H) 4.67 (d, J =14.95 Hz, 1 H) 5.17 (d, J =14.65 Hz, 1 H) 5.67 (d, J =4.58 Hz, 1 H) 6.29 (s, 1 H) 6.73 (d, J =2.44 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J =8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.41 (d, J =8.85 Hz, 1 H) 7.54 (d, J =5.19 Hz, 1 H) 7.71 (dd, J =8.39, 1.37 Hz, 1 H) 7.89 (d, J =8.55 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H).

[0218]

LC-MS 측류 시간 2.75min; 673m/z (MH⁺). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H_2O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H_2O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0220]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(3-메틸-4-피리디닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-



[0221]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(3-메틸-4-피리디닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (1.233 g, 1.833 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (10 mL) 중에 용해시킨 후, 트리플루오로아세트산 (10.00 mL)을 첨가하였다. 반응물을 비활성 질소 분위기 하에 두고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 반응물로부터 제거하였다. 생성물을 대략 125 mL의 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 75 mL의 수성 1.0N 염산으로 2회 세척하였다. 수성 층을 합하고, 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서

건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 무정질 오렌지색 고체를 수득하였다. 미량의 물의 제거를 돋기 위해, 생성물을 디클로로메탄에 용해시키고, 벤젠을 용액에 첨가하였다. 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 생성물을 디클로로메탄에 재용해시키고, 용매를 진공 하에 제거하여 무정질 오렌지색 별포체를 수득하였다 (1.28 g).

분석 등급 시료를 역상 HPLC에 의해 정제하였다: 시료를 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 시료 (40 mg)를 아세토니트릴 / DMF (1:1) (2 mL) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 정제용 C18 OBD, 5 μ m 19 mm \times 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nm의 검출기 광장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 25 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B \rightarrow 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 25 분 (%A= 10% 아세토니트릴, 90% 둘, 0.1% TFA %B= 90% 아세토니트릴, 10% 둘, 0.1% TFA 용매계 사용)을 이용하였다.

생성물의 체류 시간은 11.5 분이었다. 휘발성 물질을 생성물로부터 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거한 후, 바이얼에서 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 질소 스위프를 사용하여 디클로로메탄을 제거하였다. 황색 무정질 고체를 진공 하에 실온에서 밤새 건조시켜 24.7 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

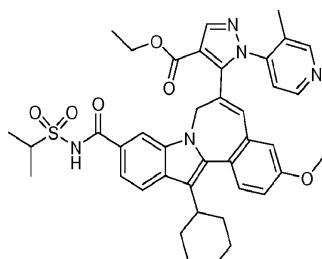
¹H NMR (500 MHz, 쿨로로포름-D) δ ppm 1.10 - 1.23 (m, 1 H) 1.34

- 1.48 (m, 6 H) 1.77 (d, J =6.71 Hz, 1 H) 1.82 (d, J =13.12 Hz, 1 H) 1.88 - 2.01 (m, 2 H) 2.01 - 2.15 (m, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.71 - 2.80 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 4.41 (q, J =7.12 Hz, 2 H) 4.72 (d, J =15.56 Hz, 1 H) 5.05 (d, J =15.26 Hz, 1 H) 6.14 (d, J =5.80 Hz, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 6.84 (d, J =2.44 Hz, 1 H) 7.05 (dd, J =8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.44 (d, J =8.55 Hz, 1 H) 7.54 (d, J =5.80 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J =8.39, 1.37 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.94 (d, J =8.54 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H)

H) 7.94 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H).

LC-MS 채류 시간 1.90 min; 615 m/z (MH^-). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0 × 50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 과장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H_2O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H_2O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

1H-페라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(3-메틸-4-페리디닐)-, 에틸 에스테르



50 mL 등근 바닥 플라스크에서 출발 산 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(3-메틸-4-파리디닐)-1H-파라졸-5-일]-3-메톡시-^{*}HCl (776 mg, 1.188 mmol)을 THF (11.9 mL) 중에 용해시켰다. 반응물에 CDI (487 mg, 3.01 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 질소 분위기 하에 실온에서 1 시간 동안 고반하였다. 이어서, 반응물을 환류 하에 45 분 동안 가열하였다. 반응물을 질소 분위기 하에서 냉각시키고, 프로판-2-슬론아미드 (766 mg, 6.22 mmol)를 첨가한 후 DBU (0.537 mL, 3.56 mmol)를 첨가하고, 반응물을 다시 70°C로 질소 분위기 하에 17 시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 회색시키고, 1.0N 수성 염산으로 세척하였다. 물질을 정치시키자 유기상이 침전되어 나왔다. 수성층을 배수시키고, 분별 깔때기로부터 대부분의 고체를 경사분리시켰다. 디클로로메탄 및 THF를 첨가함으로써 물질의 가용화를 완성하고자 했던 시도는 성공적이지 못했다. 유기층을 합하고, 용매를 진공 하에 제거하여 1.25 g을 황갈색을 띠는 고체와 같은 페이스트로서 수득하였다. 물질을 연화처리에 의해 정제하였다. 고체 반응 잔류물을

을 가열하여 20 mL의 메탄올 중에서 환류시킨 후, 7 mL의 탈이온수를 첨가하였다. 물질을 냉각시키고, 1.5 시간 동안 정치시킨 후, 여과하였다. 머스터드 색상 침전물을 메탄올 중 15% 물 (%v/v)의 소량으로 헹구었다. 생성물을 진공 하에 실온에서 건조시켜 445 mg의 겨자색 황색 고체로서 수득하였다. 메탄올을 첨가하여 용해시키고, 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 후속 농축시킴으로써 모액으로부터 생성물의 두번째 수획물을 수득하였다. 형성된 겨자색 황색 침전물을 여과하고, 소량의 30% 메탄올 / 70% 물 (v/v) 혼합물로 헹군 후, 진공 하에 실온에서 건조시켜 생성물의 두번째 수획물 238 mg을 수득하였다.

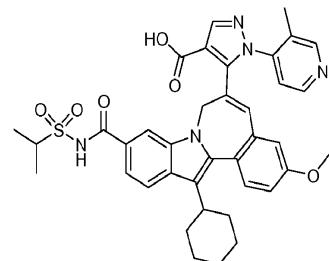
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.66 - 0.90 (m, 1 H) 0.92 - 1.18 (m, 3 H) 1.18 - 1.27 (m, 5 H) 1.27 - 1.46 (m, 10 H) 1.65 - 1.78 (m, 3 H) 1.81 - 1.91 (m, 2 H) 1.93 - 2.09 (m, 6 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.84 - 3.91 (m, 1 H) 4.10 - 4.35 (m, 2 H) 4.50 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.22 (d, *J*=14.34 Hz, 2 H) 6.26 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.14 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H) 7.89 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.28 (s, 2 H) 11.62 (s, 1 H).

[0230]

LC-MS 채류 시간 1.95 min; 720 m/z (MH⁺). LC 테이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였다. 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 테이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0232]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(3-메틸-4-피리디닐)-



[0233]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(3-메틸-4-피리디닐)-, 에틸 에스테르^{*} HCl (238 mg, 0.314 mmol)을 THF (3.3 mL) 중에 용해시킨 후, 메탄올 (3.3 mL) 및 수산화나트륨 (3.3 mL, 3.30 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 19 시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (125 mL)로 희석시키고, 1.0N 수성 염산으로 세척하였다. 수성층을 합하고, 에틸 아세테이트로 1회 역추출하였다. 유기층을 합하고, 1.0N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 시료를 진공 하에 실온에서 건조시켜 232 mg의 생성물을 무정질 오렌지색/호박색 고체로서 수득하였다.

[0235]

소량의 분석 등급 시료를 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 89 mg의 생성물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스카버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 시료를 아세토니트릴 / DMF (1:1) (2 mL) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 정제용 C18 OBD, 5 uM 19 mm × 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nM의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 25 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 20 분 (%A= 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B= 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA 용매계 사용)을 이용하였다. 넓은 피크로서 용리된 생성물 피크를 9.97 분에서부터 11.18 분까지 수집하였다. 생성물 분획을 스피드 백 (SPEED VAC, 등록상표)을 사용하여 진공 하에 낮은 셋팅으로 가열하여 휘발성 물질을 제거하였다. 정제된 표제 화합물 (49.8 mg)을 무정질 황색 고체로서 단리시켰다. 반응 생성물의 나머지를 추가 정제없이 아미드 커플링 반응으로 전달하였다. CDCl₃

(1.5 mL) 중에 용해시킨 후, CD₃OD (6 방울)를 첨가하여 가용화를 완료함으로써 ¹H NMR 시료를 제조하였다.

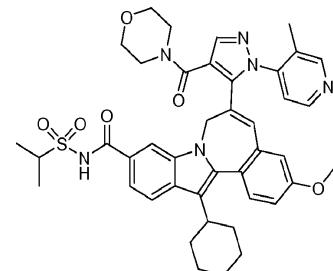
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D/CD₃OD) δ ppm 1.06 - 1.20 (m, 1 H) 1.27 - 1.36 (m, 2 H) 1.36 - 1.44 (m, 7 H) 1.65 - 1.77 (m, 2 H) 1.81 - 1.94 (m, 2 H) 1.95 - 2.07 (m, 5 H) 2.60 - 2.73 (m, 1 H) 3.31 - 3.48 (m, 9 H) 3.78 (s, 3 H) 3.92 - 4.01 (m, 1 H) 4.60 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 5.12 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 5.74 (d, *J*=5.19 Hz, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 6.71 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 6.94 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=5.19 Hz, 1 H) 7.54 (dd, *J*=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.83 - 7.89 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H).

[0236]

[0237] LC-MS 체류 시간 1.23 min; 692m/z (MH⁺). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0238]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-(3-메틸-4-파리디닐)-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-파라졸-5-일]-



[0239]

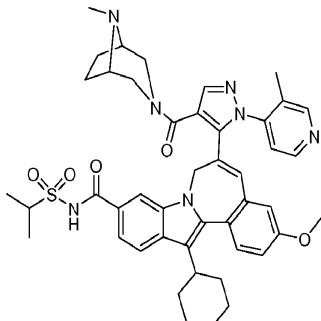
[0240] 1H-파라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(3-메틸-4-파리디닐)-³HCl (69.1 mg, 0.095 mmol)을 DMF (946 μL) 중에 용해시키고, HATU (81 mg, 0.213 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. DMAP (48.5 mg, 0.397 mmol)를 반응물에 첨가한 후, 아민 시약, 모르폴린 (25.0 μL, 0.287 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 36 시간 동안 교반하였다. 생성물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 반응물을 아세토니트릴로 희석시켜 2 mL이 되도록 하고, 워터스 선파이어 정제용 C18 OBD, 5 μM 19 mm × 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nm의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 25 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 20 분 (%A= 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B= 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA 용매계 사용)을 이용하였다. 체류 시간은 10.2 분이었다. 생성물 분획을 스피드 백(등록상표)을 사용하여 진공 하에 낮은 셋팅으로 가열하여 휘발성 물질을 제거하였다. 표제 화합물 (48.9 mg)을 무정질 황색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 단리시켰다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.15 - 1.29 (m, 1 H) 1.33 - 1.45 (m, 2 H) 1.50 (d, *J*=6.71 Hz, 3 H) 1.54 (d, *J*=6.71 Hz, 3 H) 1.72 - 1.87 (m, 2 H) 1.88 - 2.11 (m, 4 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 3.33 (s, 6 H) 3.53 (s, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 3.99 - 4.07 (m, 1 H) 4.49 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H) 4.80 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 6.25 (s, 2 H) TFA/H₂O 6.71 (s, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.97 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 7.07 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.40 - 7.51 (m, 3 H) 7.84 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 2 H) 8.55 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H).

[0241]

[0242] LC-MS 채류 시간 1.19 min; 761 m/z (MH-). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0243] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[(8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)카르보닐]-1-(3-메틸-4-파리디닐)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0244]

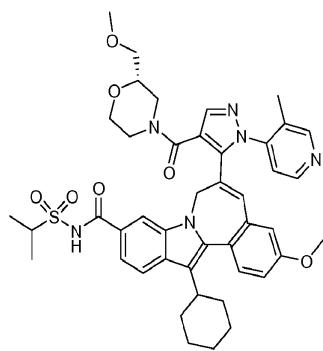
[0245] 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(3-메틸-4-파리디닐)-³HCl (71.0 mg, 0.097 mmol)을 DMF (972 μL) 중에 용해시키고, HATU (81.5 mg, 0.214 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. DMAP (62.0 mg, 0.507 mmol)를 반응물에 첨가한 후, 아민 시약, 8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄 디히드로클로라이드 (40.1 mg, 0.201 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 36 시간 동안 교반하였다. 생성물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 반응물을 아세토니트릴로 회석시켜 2 mL이 되도록 하고, 워터스 선파이어 정제용 C18 OBD, 5 uM 19 mm × 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nM의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 25 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 20 분 (%A= 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B= 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA 용매계 사용)을 이용하였다. 생성물 피크는 분할 및 광역화를 가져 회전이성질체로 나타났으며, 체류 시간은 6.18 내지 7.33 분이었다. 생성물 분획을 스피드 백(등록상표)를 사용하여 진공 하에 낮은 셋팅으로 가열하여 휘발성 물질을 제거하였다. 표제 화합물 (61.9 mg)을 무정질 황색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 단리시켰다.

[0246]

[0247] LC-MS 채류 시간 1.26 min; 800 m/z (MH-). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0248]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[(2S)-2-(메톡시메틸)-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-(3-메틸-4-파리디닐)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0249]

1H-페라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(3-메틸-4-페리디닐)-³HC1 (65.0 mg, 0.089 mmol)을 DMF (890 μL) 중에 용해시키고, HATU (77 mg, 0.203 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. DMAP (49.4 mg, 0.404 mmol)를 반응물에 첨가한 후, 아민 시약, (S)-2-(메톡시메틸)모르폴린 히드로클로라이드 (34.7 mg, 0.207 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 주말에 걸쳐 (65 시간) 교반하였다. 생성물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 반응물을 아세토니트릴로 희석시켜 2 mL이 되도록 하고, 워터스 선파이어 정제용 C18 OBD, 5 μM 19 mm × 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nM의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 25 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 20 분 (%A= 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B= 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA 용매계 사용)을 이용하였다. 생성물의 체류 시간은 10.4 분이었다. 생성물 분획을 스피드백(등록상표)을 사용하여 진공 하에 낮은 셋팅으로 가열하여 휘발성 물질을 제거하였다. 표제 화합물 (56.2 mg)을 무정질 황색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 단리시켰다.

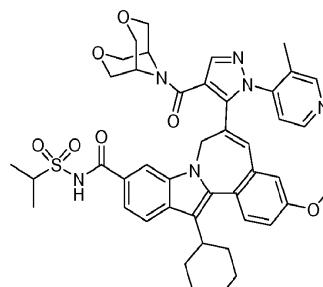
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.10 - 1.29 (m, 1 H) 1.32 - 1.44 (m, 2 H) 1.52 (dd, *J*=21.82, 6.87 Hz, 6 H) 1.73 - 1.87 (m, 2 H) 1.88 - 2.12 (m, 4 H) 2.32 - 2.45 (m, 3 H) 2.82 (t, *J*=11.75 Hz, 2 H) 3.12 - 3.42 (m, 5 H) 3.50 (s, 1 H) 3.68 (s, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.99 - 4.12 (m, 1 H) 4.48 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 4.72 - 4.92 (m, 1 H) 5.66 (d, *J*=1.53 Hz, 2 H) 6.41 - 6.89 (m, 2 H) 6.96 (s, 1 H) 7.05 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.45 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.80 - 7.92 (m, 2 H) 8.56 (s, 1 H) 9.90 (s, 1 H).

[0251]

LC-MS 체류 시간 1.61 min; 805m/z (MH⁺). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0253]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-(3,7-디옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논-9-일카르보닐)-1-(3-메틸-4-페리디닐)-1H-페라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0254]

[0255]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(3-메틸-4-파리디닐)-^{*}HCl (66.9 mg, 0.092 mmol)을 DMF (916 μ L) 중에 용해시키고, HATU (103 mg, 0.271 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. DMAP (46.1 mg, 0.377 mmol)를 반응물에 첨가한 후, 아민 시약, 3,7-디옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]노난 히드로클로라이드 (38.0 mg, 0.229 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 주말에 걸쳐 (65 시간) 교반하였다. 반응물은 불균일하게 나타났고, 반응물의 LCMS 검정은 미완성의 반응을 나타냈다. HATU (70 mg, 0.184 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 다시 LCMS를 이용하여 검정하였고, 산 출발 물질의 히드록시아자벤트리아졸 부가물을 관찰하였다. DMF (100 μ L)를 반응물에 첨가한 후 3,7-디옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]노난 히드로클로라이드 (16.4 mg, 0.099 mmol) 및 이어서 DMAP (14.6 mg, 0.120 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 42시간 동안 교반하였다. 생성물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 반응물을 아세토니트릴로 희석시켜 4 mL이 되도록 하고, 몇 방울의 물을 첨가하여 혼합물을 완전히 가용화시켰다. 반응 용액을 0.45 μ M 시린지 여과기를 통해 여과하고, 여과물 용액을 워터스 선파이어 정제용 C18 OBD, 5 μ M 19 mm \times 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nM의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 25 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B \rightarrow 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20분과 시행 시간 20분 (%A= 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B= 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA 용매계 사용)을 이용하였다. 스피드 백(등록상표)을 사용하여 중등도 가열 셋팅으로 진공 하에 생성물 분획으로부터 용매-휘발성 물질을 제거하였다. 표제 화합물 (51.6 mg)을 무정질 황색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 단리시켰다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.13 - 1.30 (m, 1 H) 1.32

- 1.45 (m, 2 H) 1.51 (dd, J =20.91, 6.87 Hz, 6 H) 1.73 - 1.86 (m, 2 H) 1.89 - 2.09 (m, 4 H) 2.44 (s, 3 H) 2.77 - 2.86 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 3.91 - 4.11 (m, 5 H) 4.34 (s, 1 H) 4.51 (d, J =14.95 Hz, 1 H) 4.81 (d, J =14.95 Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.86 - 6.99 (m, 2 H) 7.08 (dd, J =8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.39 - 7.49 (m, 3 H) 7.78 (s, 1 H) 7.83 (d, J =8.24 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 9.80 (s, 1 H).

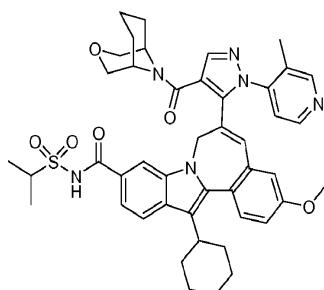
[0256]

[0257]

LC-MS 체류 시간 1.55 min; 803 m/z (MH⁺). LC 테이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0 \times 50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B \rightarrow 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3분, 유지 시간 1분, 및 분석 시간 4분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 테이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0258]

13-시클로헥실-N-(이소프로필술포닐)-3-메톡시-6-(1-(3-메틸-4-파리디닐)-4-(3-옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]노-9-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드



[0259]

[0260]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(3-메틸-4-파리디닐)-^{*}HCl (65.6 mg, 0.090 mmol)을 DMF (898 μ L) 중에 용해시키고, HATU (76.4 mg, 0.201 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. DMAP (51.5 mg, 0.422 mmol)를 반응물에 첨가한 후, 아민 시약, 3-옥사-9-아자바이

시클로[3.3.1]노난 히드로클로라이드 (32.8 mg, 0.200 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 주말에 걸쳐 (65 시간) 교반하였다. 생성물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 반응물을 아세토니트릴로 희석시켜 2 mL이 되도록 하고, 워터스 선파이어 정제용 C18 OBD, 5 uM 19 mm × 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nM의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 25 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 20 분 (%A= 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B= 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA 용매계 사용)을 이용하였다. 생성물의 체류 시간은 대략 12.0 분이었다. 스피드 백(등록상표)을 사용하여 진공 하에 저(low) 가열로 생성물 분획으로부터 휘발성 물질을 제거하였다. 표제 화합물 (58.2 mg)을 무정질 황색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 단리시켰다. ^1H NMR 스펙트럼은 피크 광역화 및 피크 분할로써 제한된 회전의 특징을 나타냈다.

^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.12 - 1.30 (m, 1 H) 1.29

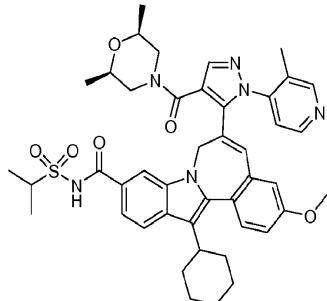
- 1.67 (m, 11 H) 1.79 (s, 4 H) 1.86 - 2.13 (m, 5 H) 2.41 (d, $J=16.48$ Hz, 4 H) 2.77 - 2.89 (m, 1 H) 3.31 - 3.81 (m, 4 H) 3.86 (d, $J=12.82$ Hz, 3 H) 3.92 (d, $J=11.90$ Hz, 0.6 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 4.37 - 4.56 (m, 1 H) 4.87 (dd, $J=32.96, 14.65$ Hz, 1 H) 5.82 (s, 2 H) 6.42 - 6.78 (m, 1 H) 6.83 - 6.97 (m, 1 H) 7.02 - 7.10 (m, 1 H) 7.41 - 7.62 (m, 3 H) 7.79 - 7.90 (m, 2 H) 8.55 (d, $J=30.21$ Hz, 1 H) 9.95 (s, 0.3 H) 10.21 (s, 0.4 H).

[0261]

LC-MS 체류 시간 1.80min; 801 m/z (MH $^+$). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0263]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-(3-메틸-4-페리디닐)-1H-페라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0264]

1H-페라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(3-메틸-4-페리디닐)- ^1H Cl (65.5 mg, 0.090 mmol)을 DMF (897 μ L) 중에 용해시키고, HATU (77.3 mg, 0.203 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. DMAP (43.5 mg, 0.356 mmol)를 반응물에 첨가한 후, 아민 시약, (2R,6S)-2,6-디메틸 모르폴린 (33.3 μ L, 0.269 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 주말에 걸쳐 (65 시간) 교반하였다. 생성물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 반응물을 아세토니트릴로 희석시켜 2 mL이 되도록 하고, 워터스 선파이어 정제용 C18 OBD, 5 uM 19 mm × 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nM의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 25 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 20 분 (%A= 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B= 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA 용매계 사용)을 이용하였다. 생성물의 체류 시간은 11.8분이었다.

[0266]

생성물 분획으로부터 스피드 백(등록상표)을 사용하여 진공 하에 저 가열로 휘발성 물질을 제거하였다. 표제

화합물 (56.9 mg)을 무정질 황색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 단리시켰다. ^1H NMR 스펙트럼은 피크 광역화 및 피크 분할로써 제한된 회전의 특징을 나타냈다.

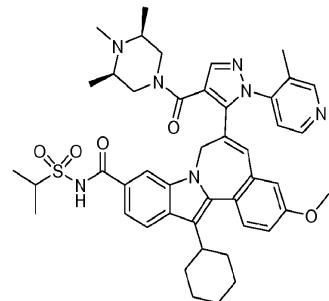
^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.79 - 0.98 (m, 2 H) 1.07 (s, 3 H) 1.14 - 1.30 (m, 2 H) 1.32 - 1.46 (m, 2 H) 1.52 (dd, J =21.67, 6.71 Hz, 6 H) 1.73 - 1.87 (m, 2 H) 1.88 - 2.12 (m, 4 H) 2.33 (s, 1 H) 2.50 (s, 3 H) 2.78 - 2.90 (m, 1 H) 3.39 (s, 1 H) 3.56 (s, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.98 - 4.10 (m, 1 H) 4.48 (s, 1 H) 4.76 (s, 1 H) 6.40 (s, 3 H) 6.70 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.08 (dd, J =8.85, 2.75 Hz, 1 H) 7.35 - 7.50 (m, 2 H) 7.53 (s, 0.5 H) 7.69 (s, 0.4 H) 7.83 (d, J =5.19 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.56 (d, J =48.83 Hz, 1 H) 9.82 (s, 1 H).

[0267]

LC-MS 체류 시간 1.75min; 789m/z (MH $^+$). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H_2O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H_2O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0269]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-(3-메틸-4-페리디닐)-4-[(3R,5S)-3,4,5-트리메틸-1-페페라지닐]카르보닐]-1H-페라졸-5-일]-



[0270]

1H-페라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(3-메틸-4-페리디닐)- ^3HCl (66.4 mg, 0.091 mmol)을 DMF (909 μL) 중에 용해시키고, HATU (78.4 mg, 0.206 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. DMAP (61.4 mg, 0.503 mmol)를 반응물에 첨가한 후, 아민 시약, (2R,6S)-1,2,6-트리메틸페페라진 디히드로클로라이드 (40.4 mg, 0.201 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 주말에 걸쳐 (65 시간) 교반하였다. 생성물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 반응물을 아세토니트릴로 희석시켜 4 mL이 되도록 하고, 1.0N 수성 염산을 첨가하였다. 반응 용액을 0.45 μM 시린지 여과기를 통해 여과하고, 워터스 선파이어 정제용 C18 OBD, 5 μM 19 mm × 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nM의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 25 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 20 분과 시행 시간 20 분 (%A= 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B= 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA 용매계 사용)을 이용하였다.

[0272]

정제를 위하여 2 mL 주입을 두 번 수행하였다. 생성물의 체류 시간은 6.0 분이었다. 저 가열로 셋팅한 스피드백(등록상표)을 사용하여 진공 하에 생성물 분획으로부터 휘발성 물질을 제거하였다. 표제 화합물 (60.4 mg)을 무정질 황색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 단리시켰다. ^1H NMR 스펙트럼은 피크 광역화 및 피크 분할로써 제한된 회전/염 형성의 특징을 나타냈다.

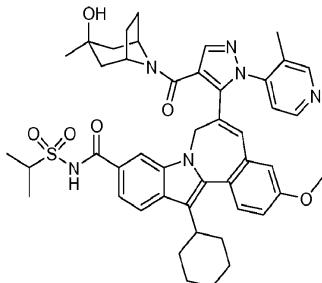
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.12 - 1.29 (m, 1 H) 1.29 - 1.67 (m, 9 H) 1.72 - 1.87 (m, 1 H) 1.87 - 2.10 (m, 3 H) 2.31 (s, 2 H) 2.68 - 2.85 (m, 1 H) 2.91 (s, 2 H) 3.14 (s, 1 H) 3.42 (s, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.92 - 4.09 (m, 1 H) 4.47 (d, *J*=13.73 Hz, 1 H) 4.72 - 4.91 (m, 1 H) 6.58 - 6.93 (m, 2 H) 7.03 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.33 - 7.72 (m, 4 H) 7.82 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 9.72 (s, 1 H) 11.69 (s, 2 H).

[0273]

[0274] LC-MS 체류 시간 1.61min; 802m/z (MH⁺). LC 테이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메네스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 테이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0275]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(3-히드록시-3-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)카르보닐]-1-(3-메틸-4-페리디닐)-1H-페라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0276]

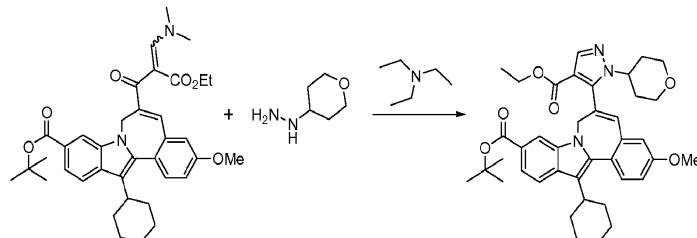
[0277] 1H-페라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(3-메틸-4-페리디닐)-¹HCl (69.2 mg, 0.095 mmol)을 DMF (474 μL) 중에 용해시키고, HATU (90 mg, 0.237 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. DMAP (52.8 mg, 0.432 mmol)를 반응물에 첨가한 후, DMF (474 μL) 중에 용해시킨 아민 시약, 3-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-올 히드로클로라이드 (44 mg, 0.248 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 45 시간 동안 교반하였다. 반응물이 불균일해졌다. 아세토니트릴 및 소량의 물을 반응물에 첨가하여 용해를 달성하였다. 2 mL 반응 혼합물을 0.45 uM 시린지 여과기를 통해 여과하고, 생성물 여과물 용액을 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 생성물 정제를 워터스 선파이어 정제용 C18 OBD, 5 uM 19 mm × 100 mm 컬럼을 사용하고 SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nm의 검출기 파장에서 모니터링하여 완수하였다. 용리 조건으로 유량 25 mL/분, 구배 80% 용매 A / 20% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 15 분과 시행 시간 20 분 (%A= 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B= 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA 용매계 사용)을 이용하였다. 생성물의 체류 시간은 8.63 분이었다. 스피드 백(등록상표)를 사용하여 진공 하에 중등도 가열 셋팅으로 생성물 분획으로부터 용매-휘발성 물질을 제거하였다. 표제 화합물 (42.8 mg)을 무정질 황색 고체 트리플루오로아세트산 염으로서 단리시켰다. ¹H NMR 스펙트럼 피크 형상은 비교적 넓고, 제한된 회전 및/또는 염 형성의 피크 분할 특징을 나타냈다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.04 (s, 2 H) 1.08 - 1.30 (m, 3 H) 1.31 - 1.47 (m, 3 H) 1.45 - 1.66 (m, 7 H) 1.77 (d, *J*=10.68 Hz, 4 H) 1.87 - 2.15 (m, 5 H) 2.27 (s, 1 H) 2.37 (s, 2 H) 2.74 - 2.87 (m, 1 H) 3.77 - 3.91 (m, 3 H) 3.98 - 4.19 (m, 2 H) 4.41 - 4.83 (m, 3 H) 4.95 (s, 2 H) 6.22 - 6.85 (m, 3 H) 6.99 - 7.10 (m, 1 H) 7.40 - 7.49 (m, 1 H) 7.52 - 7.73 (m, 2 H) 7.77 - 7.91 (m, 1 H) 7.92 - 8.01 (m, 1 H) 8.39 - 8.78 (m, 2 H) 9.82 (s, 1 H) 10.55 (s, 1 H).

[0278]

[0279] LC-MS 체류 시간 1.68 min; 815 m/z (MH⁺). LC 테이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 테이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0280] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-페라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르



[0281]

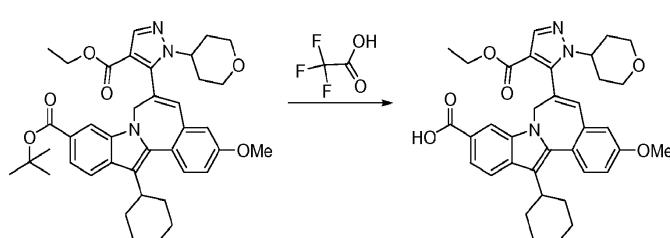
[0282] TEA (0.136 mL, 0.979 mmol) 및 (테트라하이드로-2H-페란-4-일)히드라진, HCl (49.8 mg, 0.326 mmol)을 마이크로파 공정판 내 EtOH (1 mL) 및 1,4-디옥산 (0.25 mL) 중 출발 화합물 (200 mg, 0.326 mmol)의 혼합물에 순차적으로 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 160°C에서 60 분 동안 가열하였다. 반응을 LC/MS에 의해 모니터링했다. 조 물질을 EtOAc로 회색시키고, H₂O로 세척하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고 (20 mL × 2), 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 농축시키고 잔류물을 바이오타지(BIOTAGE, 등록상표) (4:1 헥산/EtOAc; 25+M 컬럼)를 통해 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체 (0.56 g, 86%)로서 수득하였다.

ESI-MS *m/e* 666 (MH⁺).

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.20 - 1.86 (m, 24 H) 1.91 - 2.15 (m, 2 H) 2.75 - 2.94 (m, 2 H) 3.14 - 3.25 (m, 1 H) 3.28 - 3.39 (m, 1 H) 3.70 - 3.80 (m, 1 H) 3.88 - 3.94 (m, 3 H) 4.12 (q, *J*=7.02 Hz, 1 H) 4.31 (d, *J*=4.58 Hz, 2 H) 4.70 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 4.93 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.94 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.08 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 7.63 (dd, *J*=8.39, 1.37 Hz, 1 H) 7.77 - 7.86 (m, 2 H) 7.94 (s, 1 H).

[0283]

[0284] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-페라졸-5-일]-3-메톡시-



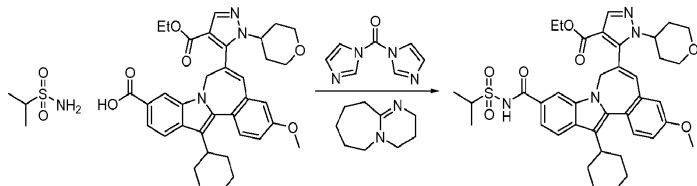
[0285]

[0286] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-페라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (1.12 g, 1.682 mmol)의 CH₂Cl₂ (10 mL) 용액에 TFA (8 mL, 104 mmol)를 첨가하고, 이를 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 LC/MS에 의해 모니터링했다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 밝은 황색 분말로서 수득하였다.

ESI-MS m/e 610 (MH^+). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.12 - 1.59 (m, 9 H) 1.68 - 2.15 (m, 8 H) 2.64 (d, J =1.83 Hz, 1 H) 2.78 - 2.88 (m, 1 H) 2.99 - 3.13 (m, 2 H) 3.14 - 3.24 (m, 1 H) 3.62 - 3.70 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 4.51 (d, J =14.65 Hz, 1 H) 5.22 (d, J =15.56 Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.13 (d, J =2.44 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J =8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 2 H) 7.90 (d, J =8.55 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H).

[0287]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-, 에틸 에스테르



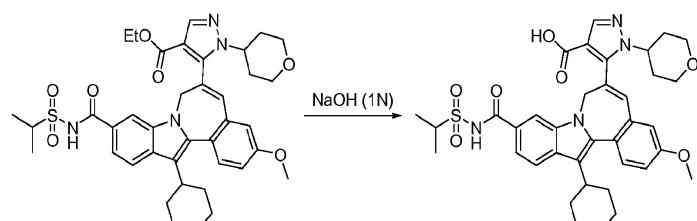
[0289]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시- (450 mg, 0.738 mmol)의 THF (8 mL) 용액에 CDI (239 mg, 1.476 mmol)를 첨가하고, 이를 60°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고, 프로판-2-술폰아미드 (273 mg, 2.214 mmol) 및 DBU (0.222 mL, 1.476 mmol)를 첨가하였다. 이를 60°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응을 LC/MS에 의해 모니터링했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc 중에 재용해시켰다. 유기층을 HCl(1N) (20 mL × 3), 염수 (20 mL × 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 물질을 시마즈 정제용 HPLC (ACN/물 및 0.1% TFA 완충액과 엑스테라(등록상표) 컬럼, 30 mm × 100 mm, 15 분에 걸친 구배; 출발농도: 10 %B; 최종 농도: 100 %B 이용)를 사용하여 정제하였다. 용매를 스피드백(등록상표)로 제거하여 표제화합물을 밝은 황색 고체 (350 mg, 66%)로서 수득하였다.

ESI-MS m/e 715 (MH^+). ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.19 - 1.89 (m, 15 H) 1.25 (t, J =7.02 Hz, 3 H) 1.44 (d, J =7.02 Hz, 6 H) 1.93 - 2.25 (m, 2 H) 2.83 - 2.95 (m, 2 H) 3.21 - 3.55 (m, 2 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 3.98 - 4.17 (m, 4 H) 4.66 - 4.75 (m, 1 H) 4.96 (d, J =14.95 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.96 (d, J =2.44 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J =8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.39 - 7.44 (m, 1 H) 7.52 (d, J =8.55 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.90 (d, J =8.54 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.47 - 8.61 (m, 1 H).

[0291]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-



[0293]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-, 에틸 에스테르 (350 mg, 0.490 mmol)의 EtOH/THF 용액에 NaOH (1N, 5 mL)를 첨가하고, 이를 실온에서 밤새 진탕시켰다. 반응을 LC/MS에 의해 모니터링 했다. HCl (1N, 4 mL)을 첨가하고, 용매를 진공에 의해 제거하였다. 잔류물을 EtOAc에 재용해시키고, 염수로 세척하고 (20 mL × 3), Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 생성물을 황색 고체로서 수득하였다 (175 mg, 52%).

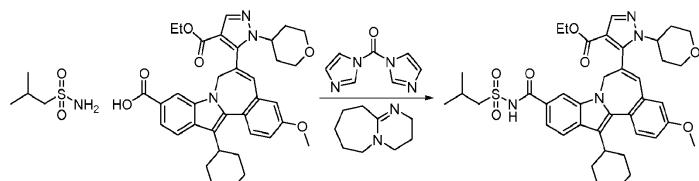
ESI-MS m/e 687 (MH^+). 1H NMR (500

MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.21 - 1.87 (m, 12 H) 1.45 (d, J =6.71 Hz, 6 H) 1.91 - 2.17 (m, 2 H) 2.82 - 2.95 (m, 2 H) 3.18 - 3.28 (m, 1 H) 3.34 (d, J =10.68 Hz, 1 H) 3.80 (d, J =12.21 Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.97 - 4.07 (m, 1 H) 4.32 (d, J =6.71 Hz, 1 H) 4.73 (d, J =14.65 Hz, 1 H) 4.95 (d, J =14.34 Hz, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.96 (d, J =2.75 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J =8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.38 (dd, J =8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.53 (d, J =8.55 Hz, 1 H) 7.76 (d, J =1.22 Hz, 1 H) 7.90 (d, J =8.55 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H).

[0295]

[0296]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸프로필)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-, 에틸 에스테르



[0297]

[0298]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시- (700 mg, 1.148 mmol)의 THF (10 mL)/ EtOH (10.00 mL) 용액에 CDI (372 mg, 2.296 mmol)를 첨가하고, 이를 60°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고, 2-메틸프로판-1-술포나미드 (473 mg, 3.44 mmol) 및 DBU (0.346 mL, 2.296 mmol)를 첨가하였다. 이를 60°C에서 밤새 가열하였다. 반응의 완료를 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 용매를 제거하고, EtOAc 중에 재용해시켰다. 유기층을 HCl (1N) (20 mL \times 3), 염수 (20 mL \times 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조물질을 시마즈 정제용 HPLC (ACN/물 및 0.1% TFA 완충액과 엑스테라(등록상표) 컬럼, 30 mm \times 100 mm, 20분에 걸친 구배; 출발 농도: 20 %B; 최종 농도: 100 %B)를 사용하여 정제하였다. 용매를 스피드백(등록상표)에 의해 제거하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (750 mg, 90%).

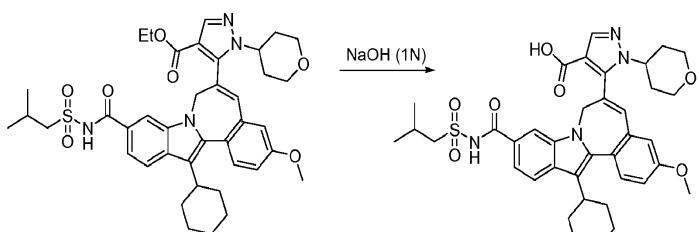
ESI-MS m/e 729 (MH^+). 1H NMR

(500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.12 (d, J =6.71 Hz, 6 H) 1.24 (t, J =7.02 Hz, 3 H) 1.33 - 1.86 (m, 11 H) 1.93 - 2.15 (m, 2 H) 2.33 - 2.40 (m, 1 H) 2.85 - 2.93 (m, 2 H) 3.19 - 3.36 (m, 2 H) 3.51 (d, J =6.41 Hz, 2 H) 3.73 (q, J =7.02 Hz, 2 H) 3.76 - 3.83 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.32 (d, J =7.63 Hz, 2 H) 4.74 (d, J =14.65 Hz, 1 H) 4.94 (d, J =14.34 Hz, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 6.96 (d, J =2.75 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J =8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 1 H) 7.53 (d, J =8.55 Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.90 (d, J =8.55 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.30 - 8.38 (m, 1 H).

[0299]

[0300]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(2-메틸프로필)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-



[0301]

[0302]

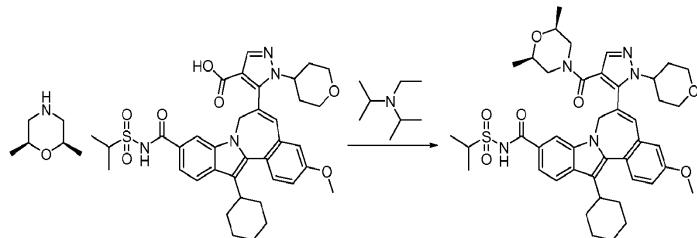
1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸프로필)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-, 에틸 에스테르 (750 mg, 1.029 mmol)의 EtOH/THF 용액에 NaOH (1N, 5 mL)를 첨가하고, 이를 실온에서 밤새 진탕하였다. 반응을 LC/MS에 의해 모니터링 했다. HCl (1N, 5 mL)을 첨가하고, 용매를 진공에 의해 제거하였다. 잔류물을 EtOAc에 재용해시키고, HCl, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 생성물을 황색 고체로서 수득하였다 (670 mg, 93%).

ESI-MS m/e 701 (MH^+). 1H NMR (500

MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.10 (d, $J=6.71$ Hz, 6 H) 1.19 - 1.87 (m, 12 H) 1.92 - 2.18 (m, 2 H) 2.29 - 2.40 (m, 1 H) 2.82 - 2.94 (m, 2 H) 3.18 - 3.42 (m, 2 H) 3.50 (dd, $J=6.71$, 2.44 Hz, 2 H) 3.75 - 3.85 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.71 (d, $J=14.95$ Hz, 1 H) 4.96 (d, $J=14.04$ Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.96 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 7.09 (dd, $J=8.55$, 2.44 Hz, 1 H) 7.42 (dd, $J=8.55$, 1.53 Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.90 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H).

[0303]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-페라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0305]

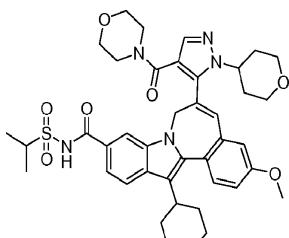
74809-037 (50 mg, 0.073 mmol)의 DMF 용액에 TBTU (46.7 mg, 0.146 mmol), DIPEA (0.038 mL, 0.218 mmol) 및 (2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린 (16.77 mg, 0.146 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 진탕시켰다. 반응을 LC/MS에 의해 모니터링했다. 시마즈 정제용 HPLC (ACN/물 및 0.1% TFA 완충액과 엑스테라(등록상표) 컬럼, 30 mm × 100 mm, 15 분에 걸친 구배; 출발 농도: 10% B; 최종 농도: 90% B 이용)를 이용한 정제용 HPLC에 의해 조 물질을 정제하였다. 용매를 스피드백(등록상표)에 의해 제거하여 표제 생성물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (37 mg, 62%).

ESI-MS m/e 784 (MH^+). 1H NMR

(300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.81 - 1.66 (m, 16 H) 1.68 - 2.54 (m, 16 H) 2.86 (dd, $J=11.71$, 7.32 Hz, 1 H) 3.09 - 3.61 (m, 3 H) 3.85 - 3.91 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.96 - 4.14 (m, 2 H) 4.60 (d, $J=15.37$ Hz, 1 H) 4.91 (d, $J=16.10$ Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 6.89 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.15 (m, 1 H) 7.51 - 7.62 (m, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.90 (d, $J=8.42$ Hz, 1 H).

[0307]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-페라졸-5-일]-



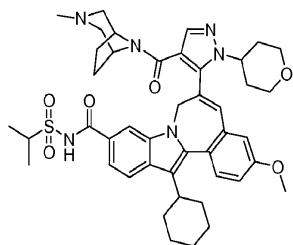
[0309]

ESI-MS m/e 756 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm

1.11 - 2.38 (m, 20 H) 2.42 - 3.51 (m, 12 H) 3.80 - 4.12 (m, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.54 - 4.68 (m, 1 H) 4.86 - 5.00 (m, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 7.10 (d, $J=7.68$ Hz, 1 H) 7.55 (d, $J=8.05$ Hz, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.91 (d, $J=8.42$ Hz, 1 H).

[0310]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-페라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



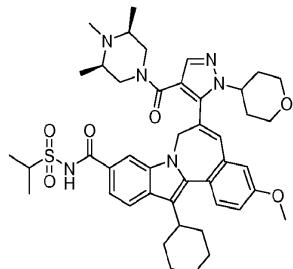
[0312]

ESI-MS m/e 796 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm

1.12 - 1.62 (m, 8 H) 1.46 (d, $J=6.95$ Hz, 6 H) 1.62 - 2.28 (m, 11 H) 2.57 - 2.76 (m, 4 H) 2.78 - 3.00 (m, 3 H) 3.34 - 3.64 (m, 4 H) 3.71 - 3.88 (m, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 3.94 - 4.09 (m, 1 H) 4.54 - 5.01 (m, 2 H) 6.77 (s, 1 H) 6.87 - 6.93 (m, 1 H) 7.10 (dd, $J=8.42$, 2.20 Hz, 1 H) 7.46 - 7.61 (m, 2 H) 7.63 - 7.74 (m, 2 H) 7.90 (d, $J=8.42$ Hz, 1 H).

[0313]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-4-[[[(3R,5S)-3,4,5-트리메틸-1-페페라지닐]카르보닐]-1H-페라졸-5-일]-



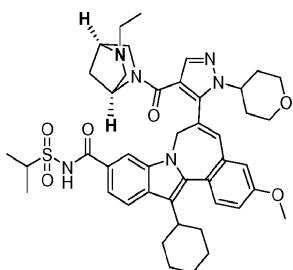
[0315]

ESI-MS m/e 798 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm

1.13 - 1.66 (m, 18 H) 1.69 - 2.17 (m, 8 H) 2.54 - 2.66 (m, 1 H) 2.69 - 3.08 (m, 6 H) 3.32 - 3.65 (m, 3 H) 3.78 - 4.30 (m, 6 H) 3.89 (s, 3 H) 4.51 - 4.72 (m, 1 H) 4.84 - 5.06 (m, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.94 (d, $J=2.56$ Hz, 1 H) 7.07 (dd, $J=8.42$, 2.56 Hz, 1 H) 7.50 (d, $J=8.78$ Hz, 2 H) 7.55 - 7.64 (m, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.90 (d, $J=8.42$ Hz, 1 H).

[0316]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[[[(1S,4S)-5-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-페라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0318]

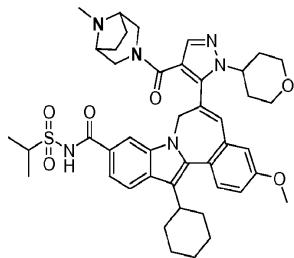
ESI-MS m/e 796 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm

1.09 - 1.49 (m, 16 H) 1.51 - 2.28 (m, 9 H) 2.80 - 3.49 (m, 14 H) 3.89 (s, 3 H) 3.91 - 4.04 (m, 1 H) 4.25 - 4.40 (m, 1 H) 4.65 - 4.87 (m, 1 H) 6.68 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.06 (dd, $J=8.42$, 2.20 Hz, 1 H) 7.48 - 7.61 (m, 2 H) 7.62 - 7.93 (m, 3 H).

[0319]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[(8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일)카르보닐]-1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-페라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-

[0320]



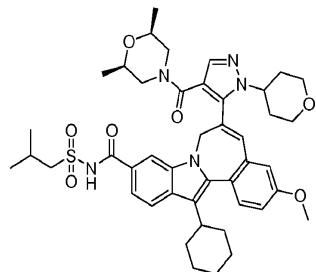
[0321]

ESI-MS m/e 796 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, 클로로포름- D) δ ppm

1.02 - 1.57 (m, 15 H) 1.64 - 2.17 (m, 9 H) 2.48 - 3.10 (m, 7 H) 3.14 - 3.94 (m, 6 H)
 3.87 - 3.93 (m, 3 H) 3.94 - 4.11 (m, 2 H) 4.52 - 4.72 (m, 2 H) 4.80 - 5.01 (m, 1 H)
 6.69 - 6.85 (m, 1 H) 6.89 (d, J =2.56 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J =8.60, 2.01 Hz, 1 H) 7.46 -
 7.61 (m, 2 H) 7.62 (m, 2 H) 7.81 (1 H, J =8.78 Hz, 1 H)

[0322]

[0323] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-



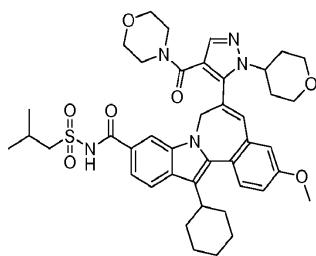
[0324]

ESI-MS m/e 799 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ -D) δ ppm

0.45 - 1.44 (m, 12 H) 1.45 (d, J =6.95 Hz, 6 H) 1.59 - 2.24 (m, 9 H) 2.51 - 3.02 (m, 6 H) 3.39 - 3.88 (m, 5 H) 3.91 (s, 3 H) 3.94 - 4.07 (m, 1 H) 4.35 - 5.08 (m, 4 H) 6.78 (s, 1 H) 6.90 (d, J =2.20 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J =8.78, 2.56 Hz, 1 H) 7.54 (t, J =8.78 Hz, 2 H)

[0325]

[0326] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-6-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-5-일]-



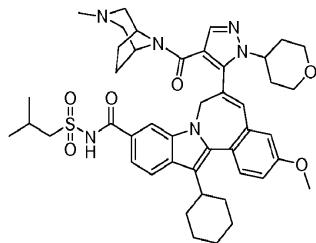
[0327]

ESI-MS m/e 770 (MH^+) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 풀 를 포를 -D) δ ppm

1.13 (d, $J=6.59$ Hz, 6 H) 1.17 - 1.68 (m, 6 H) 1.69 - 2.29 (m, 9 H) 2.31 - 2.47 (m, 1 H)
 2.48 - 2.73 (m, 6 H) 2.80 - 2.97 (m, 1 H) 2.95 - 3.36 (m, 3 H) 3.50 (d, $J=6.59$ Hz, 2 H)
 3.82 - 4.07 (m, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.52 - 4.73 (m, 1 H) 4.83 - 5.02 (m, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.89 (t, $J=3.11$ Hz, 1 H) 7.10 (dd, $J=8.42, 2.56$ Hz, 1 H) 7.54 (t, $J=8.78$ Hz, 2 H)

502203

[0329] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[2.2.1]헵타-8-인)카르복스아미드]-1-(테트로히드로-2H-페인-4-인)-3H-페인-5-인]N-[2-메틸페인코피]스포니



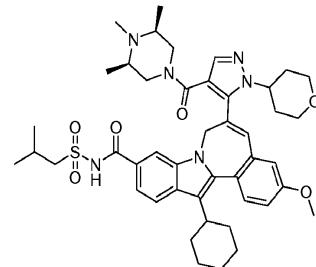
[0330]

ESI-MS m/e 810 (MH^+). ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- D) δ ppm

0.85 - 1.19 (m, 8 H) 1.19 - 1.51 (m, 4 H) 1.51 - 1.62 (m, 1 H) 1.63 - 2.38 (m, 12 H)
 2.39 - 2.80 (m, 2 H) 2.81 - 3.37 (m, 6 H) 3.37 - 3.65 (m, 4 H) 3.64 - 3.85 (m, 1 H)
 3.86 - 4.00 (m, 3 H) 4.02 - 4.79 (m, 2 H) 4.80 - 5.73 (m, 4 H) 6.63 - 6.81 (m, 1 H)
 6.85 - 6.98 (m, 1 H) 7.05 - 7.20 (m, 1 H) 7.48 - 7.63 (m, 2 H) 7.65 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H)
 7.74 - 7.91 (m, 1 H) 7.94 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H)

[0331]

[0332] 7H-인돌로[2, 1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)솔포닐]-6-[1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-4-[(3R, 5S)-3, 4, 5-트리메틸-1-페라자지닐]카르보닐]-1H-페라졸-5-일]-



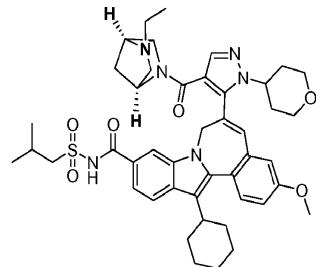
[0333]

ESI-MS m/e 812 (MH^+). 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm

1.03 - 1.17 (m, 7 H) 1.17 - 1.62 (m, 11 H) 1.65 - 2.14 (m, 8 H) 2.35 (d, J =7.02 Hz, 1 H) 2.75 - 3.05 (m, 4 H) 3.15 - 3.66 (m, 6 H) 3.70 - 3.94 (m, 2 H) 3.87 - 3.93 (m, 3 H) 3.98 - 4.44 (m, 2 H) 4.61 (d, J =14.04 Hz, 1 H) 5.03 - 5.68 (m, 4 H) 6.77 (s, 1 H) 6.88 - 7.16 (m, 2 H) 7.40 - 7.53 (m, 1 H) 7.55 - 7.80 (m, 2 H) 7.91 (d, J =8.55 Hz, 1 H) 7.97 - 8.18 (m, 1 H) 9.50 - 9.76 (m, 1 H)

[0334]

[0335] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(1S,4S)-5-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-페라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-



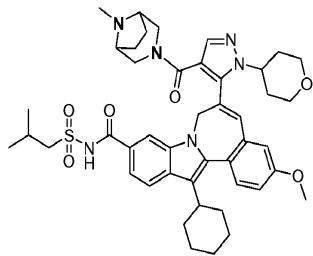
[0336]

ESI-MS m/e 810 (MH^+). ^1H NMR (500 MHz, 쿨로로포름-D) δ ppm

1.10 (d, $J=6.10$ Hz, 7 H) 1.19 - 1.64 (m, 8 H) 1.65 - 2.14 (m, 8 H) 2.15 - 2.51 (m, 3 H)
 2.80 - 3.68 (m, 8 H) 3.69 - 3.85 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.22 - 4.76 (m, 8 H) 4.88 - 4.98 (m, 1 H) 6.59 - 6.74 (m, 1 H) 6.90 - 7.18 (m, 2 H) 7.41 - 7.97 (m, 5 H).

[0337]

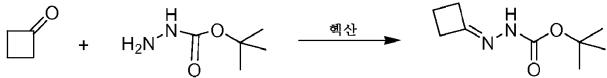
[0338] 7H-인톨로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미트, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[(8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일)카르보닐]-1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)-1H-페라졸-5-일]-N-[(2-메틸프로필)솔포닐]-



[0339]

ESI-MS m/e 810 (MH^+). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , ppm): 1.05 - 1.20 (m, 7 H) 1.20 - 1.63 (m, 6 H) 1.65 - 2.13 (m, 9 H) 2.28 - 2.68 (m, 3 H) 2.81 - 2.97 (m, 2 H) 3.02 - 3.31 (m, 4 H) 3.36 - 3.64 (m, 4 H) 3.69 - 4.31 (m, 10 H) 4.57 - 4.75 (m, 1 H) 4.79 - 5.10 (m, 1 H) 6.61 - 6.80 (m, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.06 - 7.18 (m, 1 H) 7.49 - 7.71 (m, 3 H) 7.77 - 7.88 (m, 1 H) 7.94 (d, $J = 8.85$ Hz, 1 H).

[0340]



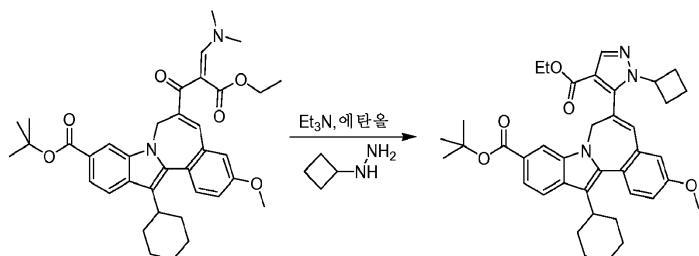
[0341]

[0342] 헥산 (100 mL) 중 시클로부타논 (7.01 g, 100 mmol) 및 tert-부틸 히드라진카르복실레이트 (13.22 g, 100 mmol)의 반응 혼합물을 환류 하에 2 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 침전물을 형성하고, 수집하였다. 이어서, 이를 이소프로판올 (5 mL) 및 헥산 (50 mL)으로 연화처리하여 백색 고체를 최종 생성물 tert-부틸 2-시클로부틸리텐히드라진카르복실레이트로서 수득하였다 (13.5 g, 73.3 mmol, 73.3% 수율).

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.50 (s, 9 H) 1.96 - 2.08 (m, 2 H) 2.75 - 2.84 (m, 2 H) 2.93 - 3.05 (m, 2 H). MS m/z 207(M+Na⁺),

[0343]

[0344] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 6-[1-시클로부틸-4-(에톡시카르보닐)-1H-페라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르



[0345]

[0346] 테트라하이드로푸란 중 BH3.DMS (6.92 mL, 13.84 mmol)의 2M 용액을 tert-부틸 2-시클로부틸리텐하이드라진카르복실레이트 (1.5 g, 8.14 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 중 발시키고, 백색 발포체 고체를 시클로부틸하이드라진으로서 수득하였다 (0.45 g, 5.22 mmol, 64.2% 수율). 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0347] 마이크로파관에서, tert-부틸 13-시클로헥실-6-((2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-(에톡시카르보닐)-2-프로페노일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (1900 mg, 3.10 mmol)를 에탄올 (20 mL) 중에 용해시켰다. 시클로부틸히드라진 (267 mg, 3.10 mmol) 및 트리에틸아민 (1.426 mL, 10.23 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 160°C에서 마이크로파 조건 하에 2 시간 동안 가열하였다. 모든 휘발성 물질을 증발시키고, 잔류물을 아세토니트릴 및 몇 방울의 DMSO로 연화처리하였다. 밝은 황색 고체를 표제 화합물로서 수집하였고 (1.127 g, 1.773 mmol, 57.2% 수율), 이는 순수하였다.

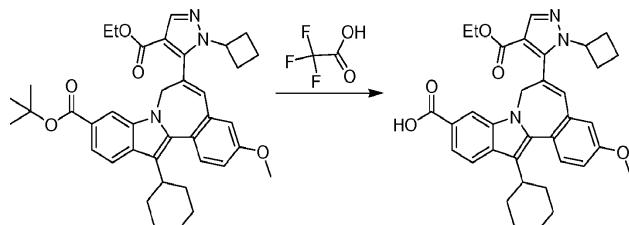
MS m/z 636(MH⁺), 체류 시간 : 2.961 min.(염기성). ¹H NMR (500 MHz,

클로로포름-D) δ ppm 1.11 - 2.20 (m, 27 H) 2.48 (s, br, 1 H) 2.79 - 2.94 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.92 - 4.03 (m, br, 1 H) 4.18 - 4.41 (m, br, 2 H) 4.61 - 4.75 (m, br, 1 H) 4.89 - 5.04 (m, br, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.93 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.06 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.82 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H).

[0348]

[0349]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 6-[1-시클로부틸-4-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-



[0350]

[0351]

C1CH₂CH₂C1 (10 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 6-[1-시클로부틸-4-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (0.94 g, 1.478 mmol)의 용액에 TFA (5 mL, 64.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매 및 TFA를 증발시키고 잔류물을 벤젠 (20 mL)을 첨가하였다. 모든 휘발성 물질을 다시 증발시키고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 갈색을 띠는 고체를 표제 화합물로서 수득하였다 (0.97 g, 1.673 mmol, 113% 수율). 이는 여전히 일부 TFA를 함유하였다. 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

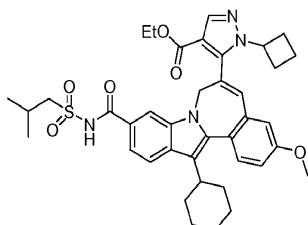
MS m/z 580(MH⁺),

체류 시간 : 3.263 min. (산). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.07 - 2.23 (m, 18 H) 2.39 (s, br, 1 H) 2.84 - 2.97 (m, 1 H) 3.79 - 3.93 (m, 4 H) 4.15 - 4.38 (m, br, 2 H) 4.58 - 4.67 (m, 1 H) 4.94 - 5.03 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 7.07 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.15 (dd, *J*=8.54, 2.75 Hz, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.67 (dd, *J*=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.88 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H).

[0352]

[0353]

1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(2-메틸프로필)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-, 에틸 에스테르



[0354]

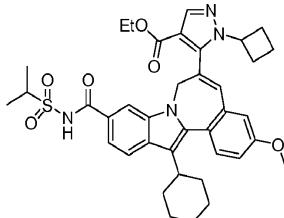
[0355]

테트라하이드로푸란 (20 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 6-[1-시클로부틸-4-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시- (480 mg, 0.828 mmol)의 용액에 CDI (201 mg, 1.242 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 1 시간 동안 가열하였다. 이어서, 이를 냉각시켰다. 2-메틸프로판-1-술포니아미드 (341 mg, 2.484 mmol) 및 DBU (0.250 mL, 1.656 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 60°C에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 1N HCl 용액으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2×50 mL). 유기층을 합하고, 1N HCl 용액, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 용매를 증발시켜 오렌지색 진한 오일을 조 생성물로서 수득하였다. 이어서, 아세토니트릴 및 헥산으로 연화처리하였다. 밝은 황색 고체를 수집하였고, 이는 매우 순수하였다 (390 mg). 상기로부터의 여과물을 농축시키고, 잔류물을 CH₃CN-H₂O-TFA를 용매로 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 정제하였다. 분획을 수집하고, 농축시켜 황색 고체를 표제 화합물로서 수득하였다 (11.5 mg). 화합물의 총 중량은 401.5 mg (69.4% 수율)이었다.

MS m/z 699(MH⁺), 체류 시간: 3.250 min.(염기성). ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.03 - 2.18 (m, 24 H) 2.28 - 2.42 (m, 1 H) 2.51 (s, br, 1 H) 2.81 - 2.95 (m, 1 H) 3.51 (d, *J*=5.80 Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.93 - 4.04 (m, br, 1 H) 4.16 - 4.40 (m, br, 2 H) 4.62 - 4.78 (m, br, 1 H) 4.88 - 5.02 (m, br, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.94 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.08 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.46 (s, 1 H).

[0356]

[0357] 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-, 에틸 에스테르



[0358]

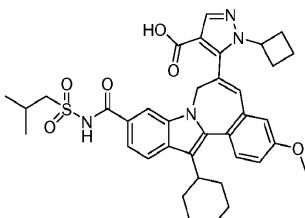
[0359] 테트라하이드로포란 (20 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 6-[1-시클로부틸-4-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시- (480 mg, 0.828 mmol)의 용액에 CDI (201 mg, 1.242 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 1 시간 동안 가열하였다. 이어서, 이를 냉각시켰다. 프로판-2-술폰아미드 (306 mg, 2.484 mmol) 및 DBU (0.250 mL, 1.656 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 60°C에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 1N HCl 용액으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2×50 mL). 유기층을 합하고, 1N HCl 용액, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 용매를 증발시켜 오렌지색 진한 오일을 조 생성물로서 수득하였다. 이어서, 이를 아세토니트릴 및 헥산으로 연화처리하였다. 밝은 황색 고체를 수집하였고, 이는 매우 순수하였다 (350 mg). 상기로부터의 여과물을 농축시키고, 잔류물을 CH₃CN-H₂O-TFA를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 정제하였다. 분획을 수집하고, 농축시켜 황색 고체로서 수득하였다 (10 mg). 표제 화합물의 총 중량은 360 mg (63.5% 수율)이었다.

MS m/z 685(MH⁺),

체류 시간: 2.162 min. (염기성). ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.16 - 2.16 (m, 25 H) 2.52 (s, br, 1 H) 2.82 - 2.94 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 3.93 - 4.09 (m, 2 H) 4.19 - 4.37 (m, br, 2 H) 4.65 - 4.77 (m, 1 H) 4.87 - 5.02 (m, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 6.94 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.08 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.71 (d, *J*=1.53 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H).

[0360]

[0361] 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(2-메틸프로필)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-



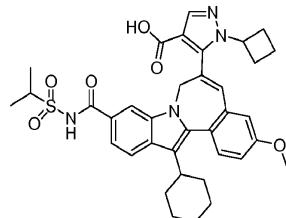
[0362]

[0363] 테트라하이드로포란 (10.00 mL) 및 에탄올 (10 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(2-메틸프로필)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-, 에틸 에스테르 (385 mg, 0.551 mmol)의 용액에 1N 수산화나트륨 (4.41 mL, 4.41 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 농축시키고, 잔류물을 1N HCl 용액으로 산성화시켰다. 밝은 황색 고체를 표제 화합물로서 수집하였다 (360 mg, 0.537 mmol, 97% 수율).

MS m/z 671(MH⁺), 체류 시간 : 1.535 min.(염기성). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.12 (t, *J*=6.71 Hz, 6 H) 1.17 - 2.22 (m, 15 H) 2.22 - 2.33 (m, 1 H) 2.36 - 2.52 (m, 1 H) 2.87 - 3.01 (m, 1 H) 3.45 (dd, *J*=6.41, 1.22 Hz, 2 H) 3.82 - 3.99 (m, 4 H) 4.58 - 4.73 (m, 1 H) 5.02 - 5.17 (m, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.12 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.18 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 2 H) 7.90 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H).

[0364]

[0365] 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-



[0366]

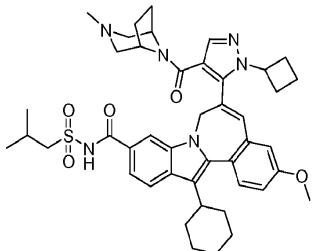
[0367] 테트라하이드로포란 (10.00 mL) 및 에탄올 (10 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-, 에틸 에스테르 (350 mg, 0.511 mmol)의 용액에 1N 수산화나트륨 (4.09 mL, 4.09 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 농축시키고, 잔류물을 1N HCl 용액으로 산성화시켰다. 밝은 황색 고체를 표제 화합물로서 수집하였다 (330 mg, 0.502 mmol, 98% 수율).

MS m/z 657(MH⁺), 체류 시간 : 1.467 min.(염기성). ¹H NMR

(500 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 - 2.25 (m, 21 H) 2.36 - 2.53 (m, 1 H) 2.85 - 3.03 (m, 1 H) 3.89 - 3.96 (m, 5 H) 4.67 (d, *J*=14.34 Hz, 1 H) 5.07 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 7.12 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.18 (dd, *J*=8.54, 2.75 Hz, 1 H) 7.58 - 7.65 (m, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H).

[0368]

[0369] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-



[0370]

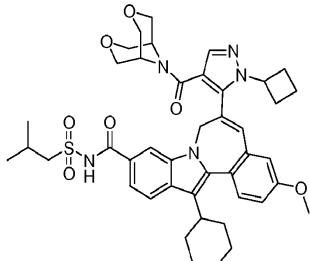
[0371] DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(2-메틸프로필)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-(30 mg, 0.045 mmol)의 용액에 TBTU (21.54 mg, 0.067 mmol) 및 DIPEA (0.039 mL, 0.224 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄, 2HCl (13.36 mg, 0.067 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, CH₃CN-H₂O-TFA를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 반응 혼합물을 정제하였다. 분획을 수집하고, 스피드 백(등록상표) 하에 밤새 농축시켰다. 황색 고체를 TFA 염으로서의 표제 화합물로서 수득하였다 (28.3 mg, 0.032 mmol, 70.9% 수율).

MS

m/z 777 (M-H⁻), 채류 시간 : 2.177 min.(염기성). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H) 1.21 - 2.39 (m, 20 H) 2.54 (s, br, 1 H) 2.75 - 3.02 (m, 5 H) 3.15 - 3.59 (m, 7 H) 3.95 (s, 3 H) 4.56 - 4.66 (m, 2 H) 4.94 - 5.04 (m, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.21 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.57 - 7.63 (m, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.97 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H).

[0372]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-(3,7-디옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논-9-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-



[0374]

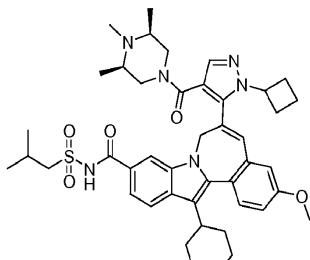
DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산,
1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(2-메틸프로필)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (30 mg, 0.045 mmol)의 용액에 TBTU (21.54 mg, 0.067 mmol) 및 DIPEA (0.039 mL, 0.224 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 3,7-디옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논난 (8.66 mg, 0.067 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. LC/MS는 반응의 미완성을 나타냈다. 추가 1 당량의 TBTU 및 DIPEA를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 일 동안 계속 교반하였다. 이어서, CH₃CN-H₂O-TFA를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 반응 혼합물을 정제하였다. 분획을 수집하고, 스피드 백(등록상표) 하에 주말에 걸쳐 농축시켰다. 황색 고체를 표제 화합물로서 수득하였다 (27.4 mg, 0.032 mmol, 78% 수율).

MS m/z 780(M-H⁻), 채류 시간:

1.990 min.(염기성). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H) 1.20 - 2.68 (m, 17 H) 2.87 - 3.00 (m, 1 H) 3.22 - 3.99 (m, 16 H) 4.64 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 5.00 (d, *J*=14.04 Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.13 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.21 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.97 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H).

[0376]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[3,5-시스-3,4,5-트리메틸-1-피페라진]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-



[0378]

DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산,
1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(2-메틸프로필)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (30 mg, 0.045 mmol)의 용액에 TBTU (21.54 mg, 0.067 mmol) 및 DIPEA (0.039 mL, 0.224 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, (2R,6S)-1,2,6-트리메틸피페라진, 2 HCl (13.49 mg, 0.067 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, CH₃CN-H₂O-TFA를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 반응 혼합물을 정제하였다. 분획을 수집하고, 스피드

백(등록상표) 하에 밤새 농축시켰다. 황색 고체를 TFA 염으로서의 표제 화합물로서 수득하였다 (32.7 mg, 0.037 mmol, 82% 수율).

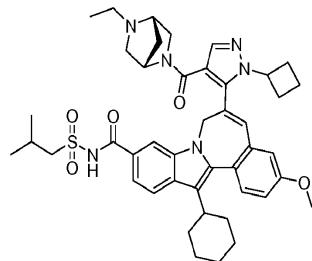
MS m/z 779(M-H⁺),

체류 시간 : 2.080 min.(염기성). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H) 1.19 - 2.38 (m, 22 H) 2.54 (s, br, 1 H) 2.70 - 3.19 (m, 8 H) 3.48 (d, *J*=6.41 Hz, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 4.36 (s, br, 3 H) 4.53 - 4.66 (m, 1 H) 4.97 - 5.08 (m, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.11 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.20 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.54 - 7.64 (m, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.98 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H).

[0380]

[0381]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(1S,4S)-5-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)슬포닐]-



[0382]

[0383]

DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산,
1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[(2-메틸프로필)슬포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (30 mg, 0.045 mmol)의 용액에 TBTU (21.54 mg, 0.067 mmol) 및 DIPEA (0.039 mL, 0.224 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, (1S,4S)-2-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵탄, TFA (23.76 mg, 0.067 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, CH₃CN-H₂O-TFA를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 반응 혼합물을 정제하였다. 분획을 수집하고, 스피드 백(등록상표) 하에 밤새 농축시켰다. 황색 고체를 TFA 염으로서의 표제 화합물로서 수득하였다 (22.1 mg, 0.025 mmol, 55.3% 수율).

MS

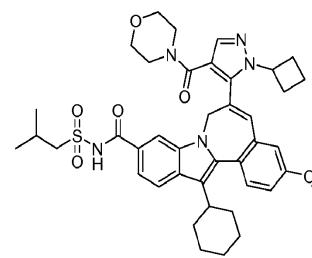
m/z 777(M-H⁺), 체류 시간 : 1.960 min.(염기성). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.13 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H) 1.19 - 2.61 (m, 22 H) 2.87 - 3.03 (m, 1 H) 3.08 - 4.55 (m, 14 H) 4.57 - 4.69 (m, 1 H) 5.03 - 5.13 (m, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.04 - 7.15 (m, 1 H) 7.20 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.61 (d, *J*=8.85 Hz, 2 H) 7.75 - 7.91 (m, 2 H) 7.97 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H).

[0384]

[0385]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드,
6-[1-시클로부틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)슬포닐]-

-



[0386]

[0387]

DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산,
1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[(2-메틸프로필)슬포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (30 mg, 0.045 mmol)의 용액에 TBTU (21.54 mg, 0.067 mmol) 및 DIPEA (0.039 mL, 0.224 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 모르폴린 (5.84 mg,

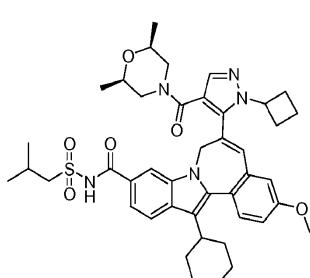
0.067 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다.

[0388] 이어서, $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 반응 혼합물을 정제하였다. 분획을 수집하고, 스피드 백(등록상표) 하에 밤새 농축시켰다. 황색 고체를 표제 화합물로서 수득하였다 (26.8 mg, 0.036 mmol, 81% 수율).

MS m/z 738(M-H⁺), 체류 시간 : 2.015 min.(염기성).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 (d, $J=6.71$ Hz, 6 H) 1.19 - 2.69 (m, 17 H) 2.88 - 3.57 (m, 11 H) 3.95 (s, 3 H) 4.46 - 4.60 (m, br, 1 H) 4.65 (d, $J=14.95$ Hz, 1 H) 5.03 (d, $J=14.95$ Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.13 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 7.20 (dd, $J=8.55, 2.75$ Hz, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 2 H) 7.72 (s, 1 H) 7.86 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 7.98 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H).

[0389] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[[[시스-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-



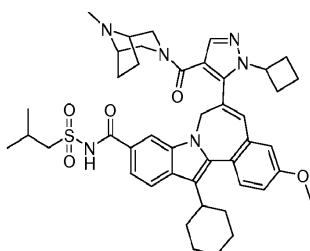
[0390] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[[[시스-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-

[0391]

[0392] DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(2-메틸프로필)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (30 mg, 0.045 mmol)의 용액에 TBTU (21.54 mg, 0.067 mmol) 및 DIPEA (0.039 mL, 0.224 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 시스-2,6-디메틸모르폴린 (7.73 mg, 0.067 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 반응 혼합물을 정제하였다. 분획을 수집하고, 스피드 백(등록상표) 하에 밤새 농축시켰다. 황색 고체를 표제 화합물로서 수득하였다 (26.9 mg, 0.035 mmol, 78% 수율).

MS m/z 766(M-H⁺), 체류 시간: 2.270 min.(염기성). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.51 - 2.76 (m, 29 H) 2.88 - 3.02 (m, 1 H) 3.22 - 3.67 (m, 9 H) 3.96 (s, 3 H) 4.63 (d, $J=14.96$ Hz, 1 H) 5.00 (d, $J=15.26$ Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.14 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 7.20 (dd, 1 H) 7.57 - 7.63 (m, $J=8.55, 1.53$ Hz, 2 H) 7.70 (s, 1 H) 7.87 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 7.97 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H).

[0393] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-



[0394] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[[[8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-

[0395]

[0396] DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(2-메틸프로필)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (30 mg, 0.045 mmol)의 용액에 TBTU (21.54 mg, 0.067 mmol) 및 DIPEA (0.039 mL, 0.224 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄, 2HCl (13.36 mg, 0.067 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서,

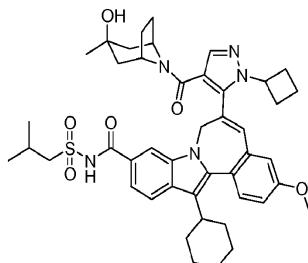
$\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 반응 혼합물을 정제하였다. 분획을 수집하고, 스피드 백(등록상표) 하에 밤새 농축시켰다. 황색 고체를 TFA 염으로서의 표제 화합물로서 수득하였다 (31.5 mg, 0.035 mmol, 79% 수율).

MS m/z 779(MH^+),

체류 시간 : 2.778 min. (산). ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (d, $J=6.71$ Hz, 6 H) 1.20 - 2.41 (m, 20 H) 2.55 (s, br, 1 H) 2.71 - 3.05 (m, 5 H) 3.11 - 3.59 (m, 7 H) 3.96 (s, 3 H) 4.54 - 4.70 (m, 2 H) 4.95 - 5.04 (m, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.21 (dd, $J=8.55, 2.44$ Hz, 1 H) 7.57 - 7.64 (m, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.97 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H).

[0397]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(3-히드록시-3-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-



[0399]

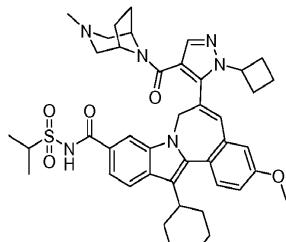
DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(2-메틸프로필)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (30 mg, 0.045 mmol)의 용액에 TBTU (28.7 mg, 0.089 mmol) 및 DIPEA (0.039 mL, 0.224 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 3-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-올, HCl (11.92 mg, 0.067 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 반응 혼합물을 정제하였다. 분획을 수집하고, 스피드 백(등록상표) 하에 밤새 농축시켰다. 황색 고체를 표제 화합물로서 수득하였다 (20.5 mg, 0.025 mmol, 56.6% 수율).

MS m/z 792($\text{M}-\text{H}^+$), 체류 시간

: 2.152 min.(염기성). ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.95 - 2.72 (m, 34 H) 2.88 - 3.03 (m, 1 H) 3.43 - 3.65 (m, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 4.12 (s, br, 1 H) 4.51 - 4.70 (m, 2 H) 4.95 - 5.03 (m, 1 H) 6.87 - 7.15 (m, 2 H) 7.19 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.86 (m, 1 H) 7.96 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H).

[0401]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0403]

DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (30 mg, 0.046 mmol)의 용액에 TBTU (22.00 mg, 0.069 mmol) 및 DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄, 2HCl (13.64 mg, 0.069 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 반

응 혼합물을 정제하였다. 분획을 수집하고, 스피드 백(등록상표) 하에 밤새 농축시켰다. 황색 고체를 TFA 염으로서의 표제 화합물로서 수득하였다 (34.6 mg, 0.039 mmol, 86% 수율).

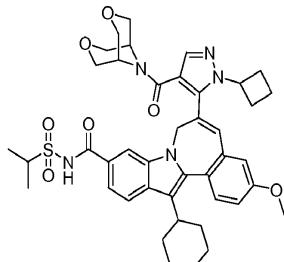
MS m/z 763(M-H⁻),

체류 시간 : 2.125min.(염기성). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.16 - 2.36 (m, 25 H) 2.41 - 2.65 (m, br, 1H) 2.70 - 3.65 (m, 10 H) 3.90 - 4.02 (m, 5 H) 4.60 (d, J=14.65 Hz, 1 H) 4.97 (d, J=15.26 Hz, 1 H) 7.00 (s, br, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.20 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.85 Hz, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.97 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

[0405]

[0406]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-(3,7-디옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논-9-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0407]

[0408]

DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (30 mg, 0.046 mmol)의 용액에 TBTU (22.00 mg, 0.069 mmol) 및 DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 3,7-디옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논난 (8.85 mg, 0.069 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. LC/MS는 반응의 미완성을 나타냈다. 추가 1 당량의 TBTU 및 DIPEA를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 이어서, CH₃CN-H₂O-TFA를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 반응 혼합물을 정제하였다. 분획을 수집하고, 스피드 백(등록상표) 하에 주말에 걸쳐 농축시켰다. 황색 고체를 표제 화합물로서 수득하였다 (29.9 mg, 0.039 mmol, 85% 수율).

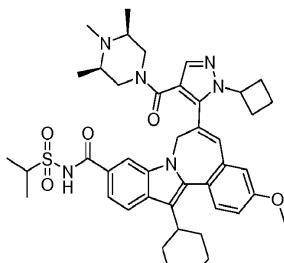
MS m/z 766(M-H⁻), 체류 시간:

1.868 min.(염기성). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.18 - 2.66 (m, 22 H) 2.90 - 3.05 (m, 1 H) 3.21 - 4.05 (m, 15 H) 4.60 - 4.71 (m, 1 H) 4.98 - 5.08 (m, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.13 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.56 - 7.71 (m, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.98 (d, J=8.24 Hz, 1 H).

[0409]

[0410]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[[3,5-시스-3,4,5-트리메틸-1-피페라지닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0411]

[0412]

DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (30 mg, 0.046 mmol)의 용액에 TBTU (22.00 mg, 0.069 mmol) 및 DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 시스-1,2,6-트리메틸피페라진, 2 HCl (13.78 mg, 0.069 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, CH₃CN-H₂O-TFA를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 반응 혼합물을 정제하였다. 분획을 수집하고, 스피드 백(등록상표) 하에 밤새 농축시켰다. 황색 고체를 TFA 염으로

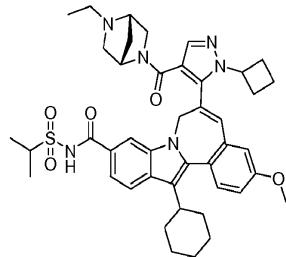
서의 표제 화합물로서 수득하였다 (34.5 mg, 0.039 mmol, 86% 수율).

MS m/z 765(M-H⁺), 채류 시간 : 1.970

min.(염기성). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 - 2.34 (m, 27 H) 2.54 (s, br, 1 H) 2.69 - 3.24 (m, 8 H) 3.87 - 3.99 (m, 4 H) 4.36 (s, br, 3 H) 4.51 - 4.66 (m, 1 H) 4.97 - 5.06 (m, br, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.11 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.19 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.53 - 7.65 (m, *J*=10.68, 8.55 Hz, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.82 - 7.87 (m, 1 H) 7.98 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H).

[0413]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(1S,4S)-5-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0415]

DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (30 mg, 0.046 mmol)의 용액에 TBTU (22.00 mg, 0.069 mmol) 및 DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, (1S,4S)-2-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵탄, TFA (24.27 mg, 0.069 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, CH₃CN-H₂O-TFA를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 반응 혼합물을 정제하였다. 분획을 수집하고, 스피드 백(등록상표) 하에 밤새 농축시켰다.

[0417]

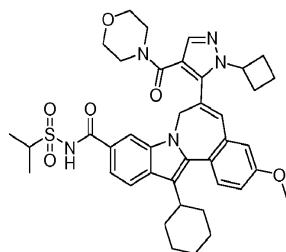
황색 고체를 TFA 염으로서의 표제 화합물로서 수득하였다 (33.9 mg, 0.039 mmol, 84% 수율).

MS m/z 763(M-H⁺), 채류 시간 : 1.883 min.(염기성).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 - 2.62 (m, 27 H) 2.84 - 3.02 (m, 1 H) 3.07 - 4.69 (m, 14 H) 5.01 - 5.11 (m, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 7.03 - 7.11 (m, 1 H) 7.19 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H) 7.72 - 7.92 (m, 2 H) 7.97 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H).

[0418]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0420]

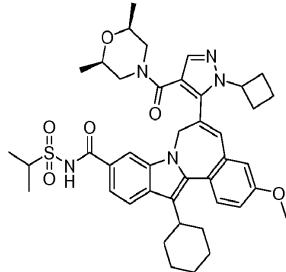
DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (30 mg, 0.046 mmol)의 용액에 TBTU (22.00 mg, 0.069 mmol) 및 DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 모르폴린 (5.97 mg, 0.069 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, CH₃CN-H₂O-TFA를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 반응 혼합물을 정제하였다. 분획을 수집하고, 스피드 백(등록상표) 하에 밤새 농축시켰다. 황색 고체를 표제 화합물로서 수득하였다 (27.4 mg, 0.038 mmol, 83% 수율).

MS

m/z 724(M-H⁻), 체류 시간: 1.937 min.(염기성). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.21 - 2.70 (m, 22 H) 2.90 - 3.38 (m, 9 H) 3.91 - 4.01 (m, 4 H) 4.49 - 4.61 (m, br, 1 H) 4.64 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H) 5.02 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.13 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.20 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.58 - 7.63 (m, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 7.87 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 7.98 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H).

[0422]

[0423] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[[시스-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0424]

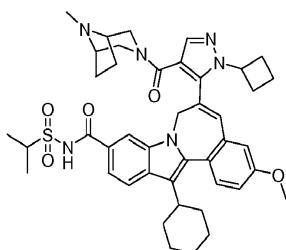
[0425] DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (30 mg, 0.046 mmol)의 용액에 TBTU (22.00 mg, 0.069 mmol) 및 DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 시스-2,6-디메틸모르폴린 (7.89 mg, 0.069 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, CH₃CN-H₂O-TFA를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 반응 혼합물을 정제하였다. 분획을 수집하고, 스피드 백(등록상표) 하에 밤새 농축시켰다. 황색 고체를 표제 화합물로서 수득하였다 (30.7 mg, 0.041 mmol, 89% 수율).

MS m/z 752(M-H⁻), 체류 시간: 2.125 min.(염기성). ¹H NMR (500

MHz, MeOD) δ ppm 0.47 - 2.77 (m, 29 H) 2.89 - 3.02 (m, 1 H) 3.19 - 3.72 (m, 5 H) 3.91 - 4.04 (m, 5 H) 4.63 (d, *J*=14.34 Hz, 1 H) 5.00 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.14 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H) 7.21 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 2 H) 7.69 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.97 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H).

[0426]

[0427] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0428]

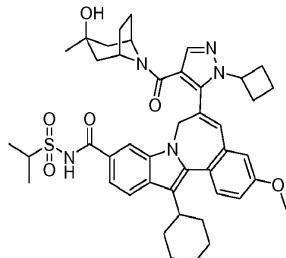
[0429] DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (30 mg, 0.046 mmol)의 용액에 TBTU (22.00 mg, 0.069 mmol) 및 DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄, 2HCl (13.64 mg, 0.069 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, CH₃CN-H₂O-TFA를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 반응 혼합물을 정제하였다. 분획을 수집하고, 스피드 백(등록상표) 하에 밤새 농축시켰다. 황색 고체를 TFA 염으로서의 표제 화합물로서 수득하였다 (31.7 mg, 0.036 mmol, 79% 수율).

MS m/z 763(M-H⁻),

체류 시간 : 2.083 min.(염기성). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.18 - 2.33 (m, 25 H) 2.54 (s, br, 1 H) 2.71 - 3.58 (m, 10 H) 3.84 - 4.05 (m, 5 H) 4.63 (d, *J*=14.35 Hz, 1 H) 4.94 - 5.02 (m, 1 H) 6.93 - 7.06 (s, br, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.21 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.53 - 7.64 (m, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.97 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H).

[0430]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(3-히드록시-3-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0432]

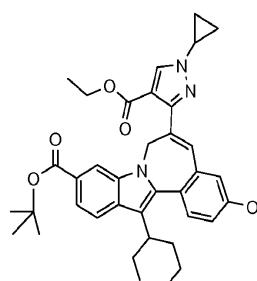
DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (30 mg, 0.046 mmol)의 용액에 TBTU (29.3 mg, 0.091 mmol) 및 DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 3-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-올, HCl (12.17 mg, 0.069 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, CH₃CN-H₂O-TFA를 용매계로서 사용하여 정제용 HPLC 컬럼에 의해 반응 혼합물을 정제하였다. 분획을 수집하고, 스피드 백(등록상표) 하에 밤새 농축시켰다. 황색 고체를 표제 화합물로서 수득하였다 (22.5 mg, 0.027 mmol, 60.0% 수율).

MS m/z 778 (M-H⁻), 체류 시간

: 2.073min.(염기성). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.94 - 2.68 (m, 34 H) 2.89 - 3.03 (m, 1 H) 3.88 - 4.04 (m, 5 H) 4.15 (s, br, 1 H) 4.53 - 4.71 (m, 2 H) 4.96 - 5.04 (m, 1 H) 6.85 - 7.16 (m, 2 H) 7.19 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.97 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H).

[0434]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-3-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르



[0436]

tert-부틸 13-시클로헥실-6-((2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-(에톡시카르보닐)-2-프로페노일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (0.800 g, 1.31 mmol)를 무수 에탄올 (13 mL) 및 트리에틸아민 (0.264 mg, 2.61 mmol) 중에 용해시켰다. 시클로프로필히드라진 히드로클로라이드 (0.283 mg, 2.61 mmol)를 반응물에 첨가하고, 반응물을 질소 분위기 하에 두었다. 반응물을 160°C까지 2 시간 동안 마이크로파로 가열하였다. 생성된 용액을 클로로포름 (50 mL)으로 회석시키고, 1M HCl 수용액 (50 mL)으로 추출하였다. 유기 용액을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 농축시켜 0.810 mg의 황색 무정질을 수득하였다. LC-MS 분석은 두 개의 가능한 이성질체 생성물을 나타냈다. 이러한 조 생성물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 400 mg 및 192 mg의 이성질체 생성물을 하기 방식으로 수득하였다:

[0438]

시료를 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기,

SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 시료를 아세토니트릴 / DMF (1:1) (4 mL) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 정제용 C18 OBD, 5 μ M 19 mm \times 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nM의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 25 mL/분, 구배 25% 용매 A / 75% 용매 B \rightarrow 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 10 분과 시행 시간 20 분 (%A= 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B= 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA 용매계 사용)을 이용하였다.

[0439] 첫번째 용리 생성물은 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르였고, 체류 시간은 12.5 분이었고, 소수의 성분 생성물은 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-3-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르였고, 체류 시간은 15.6 분이었다.

[0440] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르

1 H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.00 (m, 1H) 0.19 (m, 1H) 0.70 (m, 1H) 0.98 (m, 1H) 1.13 - 1.27 (m, 1H) 1.30 (t, J =7.02 Hz, 3H) 1.34 - 1.55 (m, 3H) 1.58 (s, 9H) 1.61 - 1.84 (m, 3H) 1.85 - 2.00 (m, 1H) 1.99 - 2.18 (m, 3H) 2.86 (t, J =11.75 Hz, 1H) 3.09 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.27 (d, J =4.27 Hz, 2H) 4.71 (s, 1H) 5.02 (s, 1H) 6.77 (s, 1H) 6.93 (d, J =2.44 Hz, 1H) 7.07 (dd, J =8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.65 (d, J =8.55 Hz, 1H) 7.79 - 7.88 (m, 2H) 7.97 (s, 1H).

[0441]

[0442] LC-MS 체류 시간 3.99min; 622 m/z (MH $^+$). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0 \times 50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 70% 용매 A / 30% 용매 B \rightarrow 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 5 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 6 분을 이용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0443]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-3-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르

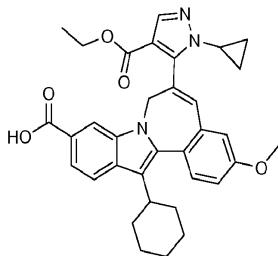
1 H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.13 - 1.26 (m, 2H) 1.30 (t, J =7.17 Hz, 3H) 1.33 - 1.60 (m, 4H) 1.61 (s, 9H) 1.64 - 1.91 (m, 5H) 1.98 - 2.16 (m, 3H) 2.82 - 2.91 (m, 1H) 3.75 (m, 1H) 3.94 (s, 3H) 4.20 - 4.30 (m, 2H) 4.41 (d, J =14.04 Hz, 1H) 5.76 (d, J =14.04 Hz, 1H) 6.96 - 7.03 (m, 2H) 7.49 - 7.54 (m, 1H) 7.64 (dd, J =8.39, 1.37 Hz, 1H) 7.79 (d, J =8.55 Hz, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 8.26 (s, 1H).

[0444]

[0445] LC-MS 체류 시간 4.38min; 622 m/z (MH $^+$). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0 \times 50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 70% 용매 A / 30% 용매 B \rightarrow 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 5 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 6 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0446]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-



[0447]

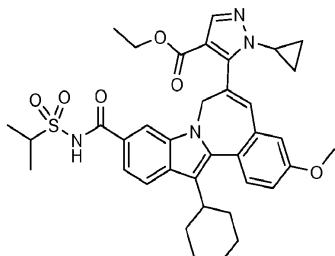
[0448]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)-1H-파라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (400 mg, 0.643 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (3.2 mL) 중에 용해시키고, 반응물을 질소 분위기 하에 둔 후, 트리플루오로아세트산 (3.2 mL, 26.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 질소 분위기 하에 2 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하고, 반응 생성물을 벤젠 중에 용해시키고, 진공 하에 제거하여 미량 TFA의 제거를 도왔다. 벤젠 중 용해 및 진공 하 제거를 반복하였다. 시료를 실온에서 진공 하에 건조시켜 364 mg의 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, *클로로포름-D*) 8 ppm -0.09 (m, 1H) 0.19 (m, 1H) 0.69 (m, 1H) 0.99 (m, 1H) 1.12 - 1.26 (m, 1H) 1.31 (t, *J*=7.02 Hz, 3H) 1.40 (s, 2H) 1.51 - 1.89 (m, 3H) 1.87 - 2.23 (m, 4H) 2.87 (t, *J*=11.29 Hz, 1H) 3.10 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.27 (br.s, 2H) 4.73 (br.s, 1H) 4.97 (br.s, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.94 (d, *J*=2.14 Hz, 1H) 7.08 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1H) 7.54 (d, *J*=8.85 Hz, 1H) 7.77 (d, *J*=8.24 Hz, 1H) 7.86 - 7.95 (m, 2H) 7.98 (s, 1H). LC-MS 566 m/z (MH⁺).

[0449]

[0450] 1H-파라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[
[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-시클로프로필-, 에틸 에스테르



[0451]

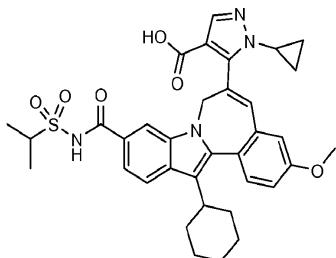
[0452]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시- (120 mg, 0.212 mmol)를 THF (0.700 mL) 중에 용해시켰다. 카르보닐디이미다졸 (130 mg, 0.636 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 두고, 실온에서 45 분 동안 교반한 후, 1 시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응물을 질소 분위기 하에서 냉각시키고, 프로판-2-술폰아미드 (105 mg, 0.636 mmol)를 반응물에 첨가한 후, DBU (0.096 mL, 0.636 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 오일조에 침지시키고, 환류하에 질소 분위기 하에 밤새 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석시키고, 유기층을 1.0N 수성 염산 (50 mL) 및 0.1M 수성 NaH_2PO_4 (50 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 진공 하에 건조시켜 124 mg의 표제 생성물을 황색 밤포체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, 퀼로로포름-D) δ
 ppm -0.10 (m, 1H) 0.18 (m, 1H) 0.69 (m, 1H) 1.00 (m, 1H) 1.20 - 1.27 (m, 2H) 1.32
 - 1.52 (m, 4H) 1.46 (d, J =7.02 Hz, 6H) 1.63 - 1.80 (m, 3H) 1.85 - 2.13 (m, 4H) 2.81
 - 2.91 (m, 1H) 3.12 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.00 - 4.10 (m, 2H) 4.55 (m, 1H) 4.62
 (넓은 d, 1H) 5.02 (넓은 d, 1H) 6.91 (s, 1H) 6.94 (d, J =2.44 Hz, 1H) 7.08 (dd,
 J =8.55, 2.75 Hz, 1H) 7.44 (d, J =8.85 Hz, 1H) 7.48 (d, J =1.22 Hz, 1H) 7.86 - 7.92
 (m, 3H) 8.26 (br s, 1H). LC/MS 671 m/z (MH⁺)

[0453]

[0454]



[0455]

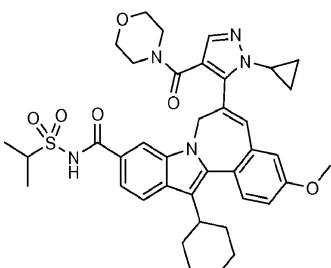
1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-시클로프로필-, 에틸 에스테르 (0.120 g, 0.179 mmol)를 THF (0.500 mL) 중에 용해시키고, 메탄올 (0.500 mL)을 반응물에 첨가한 후 1N 수성 수산화나트륨 (1.80 mL)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (50.0 mL)로 희석시키고, 1.0N 수성 염산으로 세척하였다 ($2 \times 50 \text{ mL}$). 유기층을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 농축시켜 113 mg의 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

[0457]

LC-MS 체류 시간 1.55 min; 643 m/z (MH). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0458]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드,
13-시클로헥실-6-[1-시클로프로필-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐] -



[0459]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-시클로프로필- (70 mg, 0.11 mmol)을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, TBTU (70 mg, 0.22 mmol) 및 DIPEA (56 mg, 0.44 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 모르폴린 (38 μL, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 밤새 교반하였다.

[0461]

반응물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석시키고, 1.0N 수성 염산 (25 mL), 0.1M 수성 NaH₂PO₄ (25 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 밤새 진공 하에 실온에서 농축시켜 78 mg의 황색 무정질 고체를 수득하였다. 표제 화합물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 추가 정제하였다. 시료를 아세토니트릴 / DMF (1:1) (총 부피 2 mL) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 정제용 C18 OBD, 5 μm 19 mm × 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nm의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 25 mL/분, 구배 60% 용매 A / 40% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 12 분과 시행 시간 25 분 (%A= 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B= 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA 용매계 사용)을 이용하였다. 시료를 두 번의 1 mL 주입으로서 수행하였다. 두 번째 정제용 HPLC 시행의 시행 시간은 첫 번째 시행으로부터의 데이터를 기준으로 15 분까지 잘랐다.

[0462]

생성물 분획 (체류 시간 = 9.20 분)을 합하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 화합물을 실온에서 진공 하에 건

조시켜 67 mg의 표제 화합물을 황색 무정질 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.02 (m, 3 H) 1.23 (q, *J*=12.21 Hz, 1 H) 1.30 - 1.56 (m, 7 H) 1.77 (d, *J*=10.38 Hz, 2 H) 1.90 - 2.14 (m, 4 H) 2.40 - 3.23 (m, 12 H) 3.60 (m, 1H) 3.97 (s, 3 H) 4.05 (m, 1H) 4.61 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 5.00 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 6.95 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.04 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.46 (dd, *J*=8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 9.75 (br.s, 1 H).

[0463]

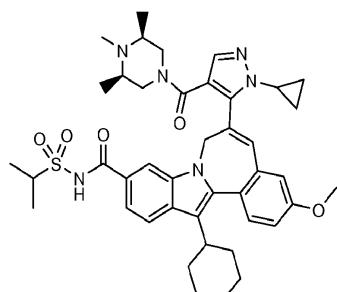
LC-MS 채류 시간 1.94 min; 712 m/z (MH). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0465]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[1-시클로프로필-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-에 대하여 상기 기재한 바와 유사한 방법에 의해 하기 화합물을 합성하였다:

[0466]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[1-시클로프로필-4-[(3R,5S)-3,4,5-트리메틸-1-피페라지닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-

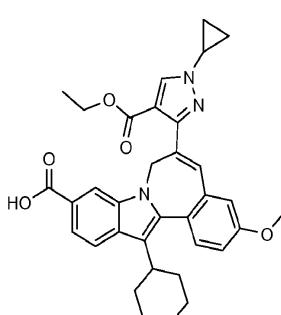


[0467]

LCMS: m/e 753 (M+H), 채류 시간 1.89 min.

[0469]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-3-일]-3-메톡시-



[0470]

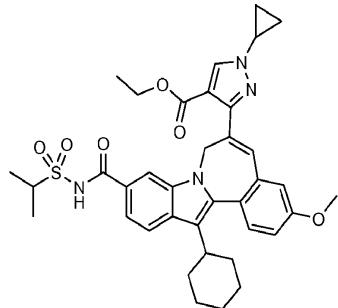
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-3-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (400 mg, 0.643 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (3.2 mL) 중에 용해시키고, 반응물을 질소 분위기 하에 둔 후, 트리플루오로아세트산 (3.2 mL, 26.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 질소 분위기 하에 2 시간 동안 교반하였다. 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 휘발성 물질을 제거하고, 반응 생성물을 벤젠 중에 용해시키고, 진공 하에 제거하여 미량 TFA의 제거를 도왔다. 벤젠 중 용해 및 진공 하 제거를 반복하였다. 시료를 실온에서 진공 하에 건조시켜 364 mg의 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H

NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.12 - 1.26 (m, 3 H) 1.31 (t, *J*=7.02 Hz, 3 H) 1.40 (s, 2 H) 1.51 - 1.89 (m, 5 H) 1.87 - 2.23 (m, 4 H) 2.87 (t, *J*=11.29 Hz, 1 H) 3.58 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.27 (br.s, 2 H) 4.73 (br.s, 1 H) 4.97 (br.s, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.94 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.08 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 7.77 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.86 - 7.95 (m, 2 H) 7.98 (s, 1 H). LC-MS 566 m/z (MH⁺).

[0472]

[0473] 1H-피라졸-4-카르복실산, 3-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-시클로프로필-, 에틸 에스테르



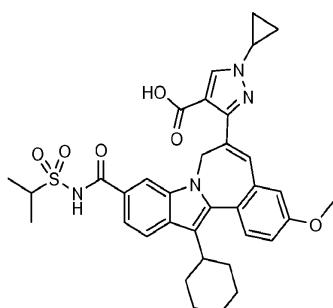
[0474]

[0475] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-3-일]-3-메톡시- (32 mg, 0.06 mmol)를 THF (0.30 mL) 중에 용해시켰다. 카르보닐디이미다졸 (28 mg, 0.17 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 두고, 실온에서 45 분 동안 교반한 후, 1 시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응물을 질소 분위기 하에서 냉각시키고, 프로판-2-술폰아미드 (28 mg, 0.23 mmol)를 반응물에 첨가한 후, DBU (0.26 mL, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 오일조에 침지시키고, 환류 하에 질소 분위기 하에 밤새 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석시키고, 유기층을 1.0N 수성 염산 (50 mL) 및 0.1M 수성 NaH₂PO₄ (50 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 진공 하에 건조시켜 31 mg의 표제 생물을 황색 밭포체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.12 - 1.27 (m, 3 H) 1.30 (t, *J*=7.02 Hz, 3 H) 1.32 - 1.45 (m, 3 H) 1.46 (d, *J*=9.77 Hz, 6 H) 1.53 - 1.81 (m, 3 H) 1.88 - 2.13 (m, 5 H) 2.81 - 2.91 (m, 1 H) 3.29 (m, 1H) 3.90 (s, 3 H) 4.00 - 4.10 (m, 1 H) 4.24 (s, 2 H) 4.71 (d, *J*=12.21 Hz, 1 H) 4.99 (d, *J*=16.48 Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.94 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.08 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.38 (dd, *J*=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 7.76 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 7.86 - 7.92 (m, 2 H) 8.26 (br.s, 1 H). LC-MS 671 m/z (MH⁺).

[0476]

[0477] 1H-피라졸-4-카르복실산, 3-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-시클로프로필-



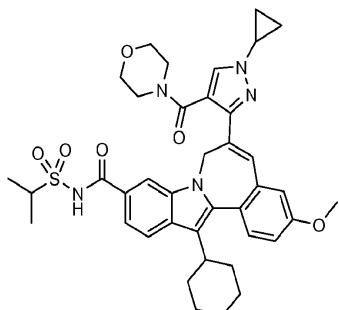
[0478]

[0479] 1H-피라졸-4-카르복실산, 3-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-시클로프로필-, 에틸 에스테르 (0.31 g, 0.050 mmol)를 THF (0.20 mL) 중에 용해시키고, 메탄올 (0.20 mL)을 반응물에 첨가한 후, 1N 수성 수산화나트륨 (0.50 mL)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석시

키고, 1.0N 수성 염산으로 세척하였다 ($2 \times 50 \text{ mL}$). 유기층을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 농축시켜 30 mg의 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

[0480] LC-MS 채류 시간 1.78 min; 643 m/z (MH). LC 테이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 테이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0481] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[1-시클로프로필-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-파라졸-3-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐] -



[0482]

1H-파라졸-4-카르복실산, 3-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-시클로프로필- (30 mg, 0.050 mmol)을 DMF (0.50 mL) 중에 용해시키고, TBTU (35 mg, 0.11 mmol) 및 DIPEA (19 mg, 0.22 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 모르폴린 (19 μL, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 밤새 교반하였다.

[0484] 반응물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석시키고, 1.0N 수성 염산 (25 mL), 0.1M 수성 NaH₂PO₄ (25 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 밤새 진공 하에 실온에서 농축시켜 33 mg의 황색 무정질 고체를 수득하였다. 표제 화합물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 추가 정제하였다. 시료를 아세토니트릴 / DMF (1:1) (총 부피 2 mL) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 정제용 C18 OBD, 5 μm 19 mm × 100 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nm의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 25 mL/분, 구배 60% 용매 A / 40% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 12 분과 시행 시간 25 분 (%A= 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B= 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA 용매계 사용)을 이용하였다. 시료를 두 번의 1 mL 주입으로서 시행하였다. 두 번째 정제용 HPLC 시행의 시행 시간은 첫번째 시행으로부터의 테이터를 기준으로 15 분까지 잘랐다.

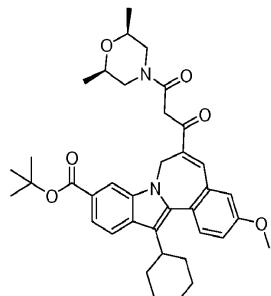
[0485] 생성물 분획 (체류 시간 = 9.10 분)을 합하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 화합물을 실온에서 진공 하에 건조시켜 25 mg의 표제 화합물을 황색 무정질 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.23 (m, 1 H) 1.30 - 1.56 (m, 9 H) 1.77 (m, 2 H) 1.90 - 2.14 (m, 5 H) 2.54 - 3.39 (m, 12 H) 3.67 (m, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 4.10 (m, 1 H) 4.48 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 5.45 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 6.95 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.04 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.46 (dd, *J*=8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 9.13 (br.s, 1 H).

[0486] LC-MS 채류 시간 1.91 min; 712 m/z (MH). LC 테이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시

간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0488] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[3-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]-1,3-디옥소프로필]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르



[0489]

[0490] 250 mL 등근 바닥 플라스크에서 tert-부틸 13-시클로헥실-6-(3-메톡시-3-옥소프로파노일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (3.13 g, 5.61 mmol)를 톨루엔 (56 mL) 중에 용해시키고, 시스-2,6-디메틸모르폴린 (2.6 mL, 20.99 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 두고, 가열하여 9 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트 내지 1.0M 수성 시트르산 사이에서 분배시켰다. 유기층을 1.0M 수성 시트르산, 0.1M NaH₂PO₄ 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시켰고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 3.01 g의 조 생성물을 오렌지-호박색 밸포체로서 수득하였다. 조 생성물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 8.2 g의 실리카겔 상에 흡착시켰다. 디클로로메탄 중 5% 에틸 아세테이트로 패킹된 실리카겔 슬러리 90 g 상에서 조 생성물을 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 5% 에틸 아세테이트 → 디클로로메탄 중 10% 에틸 아세테이트의 구배로 용리)하였다. 순수한 생성물 분획을 합하고, 용매를 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하여 황색 무정질 고체를 수득하였고, 이를 진공 하에 실온에서 추가 건조시켜 1.28 g의 표제 화합물을 수득하였다. 덜 순수한 분획으로부터 또다른 0.48 g의 생성물을 수득하였다. LCMS 분석은 바람직한 생성물의 질량에 대하여 등가 질량의 두 개의 피크를 제공하였다. 다음 조건 하에서의 정제용 HPLC에 의한 두 개의 피크의 분리는, 단리 후 분석되는 경우, 상호 전환성을 갖는 피크들을 산출하였다: 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결). 시료 76816-035-a (63 mg)를 아세토니트릴 / DMF 혼합물 (2:1, 2 mL) 중에 용해시키고, 페노메넥스(등록상표) 루나 C18 30×100 mm 10u 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nM의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 40 mL/분, 구배 60% 용매 A / 40% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 15 분과 시행 시간 25 분 (%A= 95:5 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 %B= 5:95 물/아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 용매계 사용)을 이용하였다. 시료로부터 두 개의 피크가 단리되었다: 실온에서의 첫번째 피크= 16.3 분. 두 시료는 모두 단리 후 동일한 HPLC 스펙트럼을 나타냈으며, 이는 상호 전환을 나타낸다.

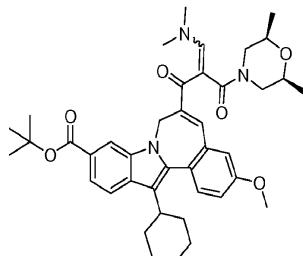
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.89 (s, 2.0 H) 1.01 (s, 3.3 H) 1.19 (d, *J*=26.25 Hz, 3.5 H) 1.30 - 1.47 (m, 4.5 H) 1.55 (s, 4.2 H) 1.60 (s, 3.6 H) 1.63 (s, 9.0 H) 1.76 (d, *J*=8.24 Hz, 3.1 H) 1.93 (d, *J*=9.46 Hz, 1.9 H) 1.98 - 2.15 (m, 4.2 H) 2.23 (s, 1.2 H) 2.39 (s, 0.4 H) 2.56 - 2.72 (m, 1.6 H) 2.74 - 2.86 (m, 1.6 H) 2.91 (s, 0.8 H) 3.47 - 3.65 (m, 2.8 H) 3.74 - 3.85 (m, 1.6 H) 3.90 (s, 1.4 H) 3.91 (s, 3.1 H) 3.93 - 4.04 (m, 1.8 H) 4.19 (d, *J*=12.82 Hz, 0.5 H) 4.26 (d, *J*=14.65 Hz, 0.5 H) 4.39 (s, 0.5 H) 4.47 (d, *J*=11.29 Hz, 0.4 H) 5.18 (s, 0.3 H) 5.71 - 5.92 (m, 1.1 H) 7.01 (d, *J*=2.75 Hz, 0.4 H) 7.03 - 7.06 (m, 1.4 H) 7.11 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1.0 H) 7.47 - 7.51 (m, 0.9 H) 7.52 (s, 0.5 H) 7.57 (s, 0.4 H) 7.65 (d, *J*=1.53 Hz, 0.2 H) 7.68 (dd, *J*=8.55, 1.22 Hz, 1.2 H) 7.80 (s, 0.6 H) 7.80 - 7.82 (m, 0.7 H) 7.84 (s, 0.2 H) 7.91 (s, 0.4 H) 8.04 (s, 0.5 H) 8.19 (s, 0.3 H) 8.21 (d, *J*=1.22 Hz, 1.0 H) 15.15 (d, *J*=23.80 Hz, 0.4 H).

[0491]

LC-MS 채류 시간 4.21min (88%); 625m/z (MH⁺) 및 5.23min (12%); 625m/z (MH⁺). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그

래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 4.6×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 5 분, 유지 시간 2 분, 및 분석 시간 7 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0493] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[(2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-옥소-2-프로페닐]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르

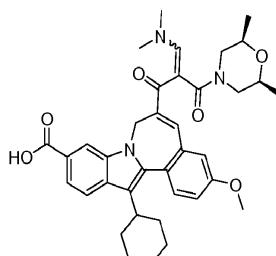


[0494]

[0495] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[3-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]-1,3-디옥소프로필]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르를 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (10 mL) 중에 용해시켰다. 반응기에 응축기를 장착하고, 질소 분위기 하에 두었다. 반응물을 가열하여 3 시간 동안 환류시키고, 냉각시킨 후 회전 증발기를 사용하여 휘발성 물질을 진공 하에 제거한 후, 진공 하에 실온에서 건조시켜 생성물을 무정질 오렌지색 고체로서 수득하였다 (517 mg, 86%).

[0496] LC-MS 채류 시간 4.60min; 682 m/z (MH⁺). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 4.6×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 4 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 5 분, 유지 시간 2 분, 및 분석 시간 7 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다. 중간체를 추가 정제없이 사용하였다.

[0497] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[(2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-옥소-2-프로페닐]-3-메톡시-



[0498]

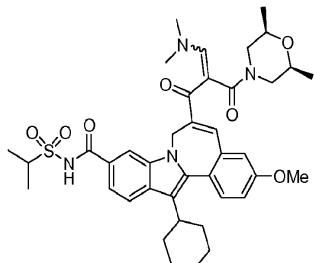
[0499] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[(2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-옥소-2-프로페닐]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르를 1,2-디클로로에탄 (5 mL) 중에 용해시키고, TFA (5 mL)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 두고, 2.5 시간 동안 교반하였다. 회전 증발기를 사용하여 휘발성 물질을 반응물로부터 진공 하에 제거하여 적색을 띠는 오일을 수득하였다. 생성물을 벤젠/디클로로에탄 중에 용해시키고, 휘발성 물질을 다시 진공 하에 제거하여 적색 발포체를 수득하였다. 생성물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 1.0N 수성 염산으로 세척하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 유기 용액을 여과하고, 회전 증발기를 사용하여 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 호박-오렌지색 발포체를 수득하였다. 생성물을 진공 하에 실온에서 건조시켜 388 mg의 무정질 호박-오렌지색 고체를 수득하였다.

[0500] LC-MS 채류 시간 2.83 min; 624 m/z (MH⁻). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표)

루나 10u C18 4.6×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 4 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 5 분, 유지 시간 2 분, 및 분석 시간 7 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0501]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[(2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-옥소-2-프로페닐]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0502]

[0503]

25 mL 등근 바닥 플라스크에서 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[(2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-옥소-2-프로페닐]-3-메톡시- (385 mg, 0.616 mmol)를 디클로로메탄 (6.2 mL) 중에 용해시키고, 프로판-2-술폰아미드 (233 mg, 1.892 mmol) 및 DMAP (230 mg, 1.880 mmol)를 반응물에 첨가한 후 EDC (177 mg, 0.924 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 두고, 실온에서 18.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1.0N 수성 염산으로 세척하였다. 수성상을 합하고, 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 유기층을 합하고, 1.0N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하여 무정질 오렌지색 고체/발포체를 수득하였고, 이를 진공 하에 건조시켜 415 mg의 조생물물을 수득하였다.

[0504]

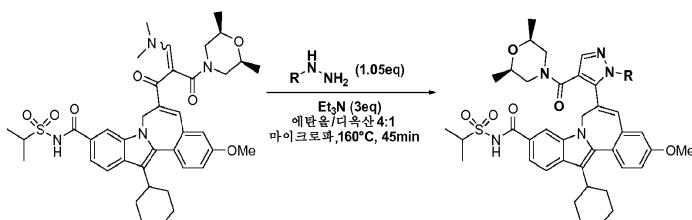
LC-MS 채류 시간 3.00 min; 729m/z (MH⁺). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메네스(등록상표) 루나 10u C18 4.6×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 5 분, 유지 시간 2 분, 및 분석 시간 7 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0505]

조생물물을 어떠한 추가의 정제없이 후속 피라졸 합성에서 사용하였다.

[0506]

하기 유사체를 이하 기재된 일반적 방법을 이용하여 제조할 수 있었다.



[0507]

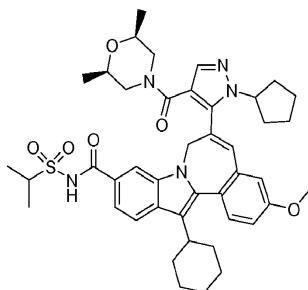
[0508]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[(2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-옥소-2-프로페닐]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]- (100 mg, 0.137 mmol)을 에탄올 (547 μL) 및 디옥산 (137 μL) 중에 용해시켰다. 0.5-2 mL 마이크로파 반응 용기 내 반응물에 히드라진 시약 (0.146 mmol)을 첨가한 후 TEA (58.2 μL, 0.417 mmol)를 첨가하였다. 용기를 질소 분위기 하에 캡핑하고, 160°C에서 45 분 동안 가열하였다. 반응물을 DMF/아세토니트릴로 희석시키고, 생성물 화합물을 역상 HPLC로 정제하였다.

[0509]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[1-시클로펜틸-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸-

4-모르폴리닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0510]

[0511] 구배 방법 Bin# 16을 이용하여 하기 열거된 장비를 갖춘 역상 HPLC를 사용하여 이 화합물을 단리시켰다. 디오넥스(DIONEX, 등록상표) APS-3000: 크로멜레온(CHROMELEON, 등록상표) 6.70 sp1 LC 소프트웨어; 씨모-피니건(Thermo-Finnigan) 엑스칼리버(XCALIBUR, 등록상표) MS 소프트웨어; 디오넥스(등록상표) P680 2원 펌프(분석용); 디오넥스(등록상표) PP150 2원 펌프(정제용); 디오넥스(등록상표) UVD340U UV 분광계; 폴리머 랩스(Polymer Labs) PL-ELS 1000 ELS 검출기; 씨모-피니건 MSQ 서베이어 플러스(Surveyor Plus) 질량 분석계. LC 조건: 컬럼: 워터스 엑스브릿지(Xbridge) 19×200 mm 5 μ m C18; 가드(Guard) 컬럼: 워터스 엑스브릿지 19×10 mm 5 μ m C18; 이동상: A = 물, 20 mM NH₄OH; B = 아세토니트릴. LC-MS 체류 시간 6.05 min; 768.86m/z (MH⁺).

LC 데이터는 하기가 구비된 시스템을 갖춘 매스lynx 4.0 SP4를 이용하여 기록하였다: 하네이(Harney) 4-포트 주입 모듈을 갖춘 CTC-립(Leap) HTS-PAL 자동시료주입기, 워터스 1525 2원 펌프, 워터스 2488 UV 검출기(220 nm에서), 폴리머 랩 1000 ELS 검출기(증발 온도=90°C, 분무화 온도=80°C) 및 4 방식 MUX 소스를 갖춘 워터스 LCT 질량 분석계. 아센티스(Ascentis) 4.6×50 mm 5 μ m C18 컬럼을 사용하여 시료를 분석하였다. 용리 조건으로 유량 2 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 8 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 9 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. 워터스 LCT 질량 분석계를 ESI 양성 모드로 이용하여 MS 이온화를 수행하였다.

[0512]

하기 화합물을 상기 일반적 방법의 예에 따라 합성하였다.

구조	분석 방법	체류 시간(분)	질량 이온 관측치 (MH ⁺)	정제 방법
	방법 A	5.39	776.85	Bin14
	방법 A	5.00	777.83	Bin12

[0513]

구조	분석 방법	체류 시간(분)	질량 이온 관측치 (MH ⁺)	정제 방법
	방법 A	4.54	778.86	Bin10
	방법 A	4.01	793.86	Bin08
	방법 A	4.53	777.83	Bin10

[0514]

구조	분석 방법	체류 시간(분)	질량 이온 관측치 (MH ⁺)	정제 방법
	방법 A	4.61	791.85	Bin10
	방법 A	4.65	777.84	Bin10
	방법 A	4.78	816.88	Bin14

[0515]

구조	분석 방법	체류 시간(분)	질량 이온 관측치 (MH ⁺)	정제 방법
	방법 A	4.80	778.84	Bin12

[0516]

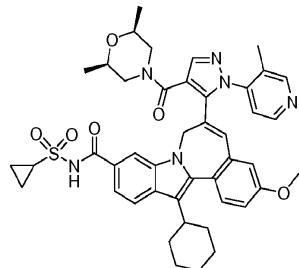
[0517]

HPLC 분석 방법 A: 하기가 구비된 시스템을 갖춘 매스링스 4.0 SP4를 이용하여 LC 데이터를 기록하였다: 하네이 4-포트 주입 모듈을 갖춘 CTC-립 HTS-PAL 자동시료주입기, 워터스 1525 2원 펌프, 워터스 2488 UV 검출기 (220 nm에서), 폴리머 랩 1000 ELS 검출기 (증발 온도=90°C, 분무화 온도=80°C) 및 4 방식 MUX 소스를 갖춘 워터스 LCT 질량 분석계. 아센티스 4.6×50 mm 5 uM C18 컬럼을 사용하여 시료를 분석하였다. 용리 조건으로 유량 2 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 8 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 9 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. 워터스 LCT 질량 분석계를 ESI 양성 모드로 이용하여 MS 이온화를 수행하였다.

[0518]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-(시클로프로필술포닐)-6-[(2R,6S)-

2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-(3-메틸-4-페리디닐)-1H-페라졸-5-일]-3-메톡시-



[0519]

[0520] 0.5-2.0 mL 마이크로파 반응 용기에서 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[(2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-옥소-2-프로페닐]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (106 mg, 0.155 mmol)를 에탄올 (504 μ L) 및 디옥산 (126 μ L) 중에 혼탁시켰다. 트리에틸 아민 (65.9 μ L, 0.473 mmol)을 반응물에 첨가한 후 4-히드라지닐-3-메틸페리딘 히드로클로라이드, 0.4 H_2O (26.7 mg, 0.160 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 마이크로파로 140°C까지 40 분 동안 가열하였다.

[0521]

HPLC 분석은 출발 물질의 존재와 함께 반응의 미완료를 나타냈다. 반응물을 질소 분위기 하에 다시 캡핑하고, 반응물을 140°C에서 추가적 40 분 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 회석시키고, 1.0N 수성 염산으로 순차적으로 세척하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출하고, 유기상을 합하였다. 유기상을 1.0N 수성 염산, 0.1M 수성 NaH_2PO_4 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 황색 필름을 수득하였다. 조 생성물을 진공 하에 실온에서 건조시켜 83 mg의 생성물을 황색 무정질 발포체-필름으로서 수득하였다.

[0522]

t-부틸 에스테르로서의 중간체: LC-MS 체류 시간 4.71 min; 742 m/z (MH⁺). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 4.6×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 4 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 5 분, 유지 시간 2 분, 및 분석 시간 7 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H_2O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H_2O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0523]

조 생성물을 추가 정제없이 사용하였다. tert-부틸 에스테르 중간체 (81 mg)를 1,2-디클로로에탄 (1 mL) 중에 용해시키고, TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 질소 분위기 하에 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 이어서, 잔류물을 벤젠-디클로로메탄 혼합물 중에 용해시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 생성된 조 산 생성물을 진공 하에 실온에서 밤새 건조시켜 88 mg의 오렌지색 고체를 수득하였다. 중간체 카르복실산의 LCMS: LC-MS 체류 시간 2.61 min; 684 m/z (MH⁻). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 4.6×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 4 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 5 분, 유지 시간 2 분, 및 분석 시간 7 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H_2O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H_2O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다. 카르복실산 중간체를 추가 정제없이 사용하였다:

[0524]

2 드램 바이얼에서, TFA 염으로서의 상기 카르복실레이트 산 (85.4 mg, 0.107 mmol)을 THF (1 mL) 중에 용해시켰다. 카르보닐디이미다졸 (43.5 mg, 0.268 mmol)을 반응물에 첨가한 후, 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 70°C로 2 시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 시클로프로판솔폰아미드 (64.3 mg, 0.531 mmol)를 반응물에 첨가한 후, 2,3,4,6,7,8,9,10-옥타하드로페리미도[1,2-a]아제핀 (DBU) (40 μ L, 0.268 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 캡핑하고, 오일조에서 70°C에서 18 시간 동안 침지시켰다.

[0525]

생성물을 시마즈 고압 액체 크로마토그래피 시스템 (디스커버리 VP(등록 상표) 소프트웨어 이용, SCL-10A 제어기, SIL-10A 자동시료주입기 및 FRC-10A 분획 수집기와 연결) 상에서 정제하였다. 반응물을 아세토니트릴로 희석시켜 2 mL이 되도록 하고, 몇 방울의 TFA를 첨가하고, 워터스 선파이어 정제용 C18 OBD, 5 uM 19 mm × 150 mm 컬럼을 이용하여 정제하고, SPD-10AV UV-비스 검출기를 사용하여 220 nm의 검출기 파장에서 모니터링하였다. 용리 조건으로 유량 25 mL/분, 구배 70 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 30 분과 시행 시간 40 분 (%A= 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B= 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA 용매계 사용)을 이용하였다. 생성물의 체류 시간은 23.24 분이었다. 생성물 분획으로부터 진공 하에 휘발성 물질을 제거하여 39.0 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.87 (s, 2 H) 1.05 (s, 3 H) 1.10 - 1.31 (m, 4 H) 1.31 - 1.60 (m, 5 H) 1.80 (s, 2 H) 1.88 - 2.12 (m, 4 H) 2.13 - 2.37 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.71 (s, 0.5 H) 2.78 - 2.88 (m, 1 H) 3.17 - 3.25 (m, 1 H) 3.37 (s, 1 H) 3.54 (s, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.97 - 4.64 (m, 6 H) 4.79 (s, 1 H) 6.57 - 6.84 (m, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.02 - 7.15 (m, 1 H) 7.35 - 7.51 (m, 2 H) 7.51 - 7.72 (m, 1 H) 7.78 - 7.95 (m, 2 H) 8.03 (s, 0.5 H) 8.53 (d, J=45.17 Hz, 1 H) 10.18 (s, 0.6 H).

[0526]

LC-MS 체류 시간 1.54 min; 787 m/z (MH⁺). LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

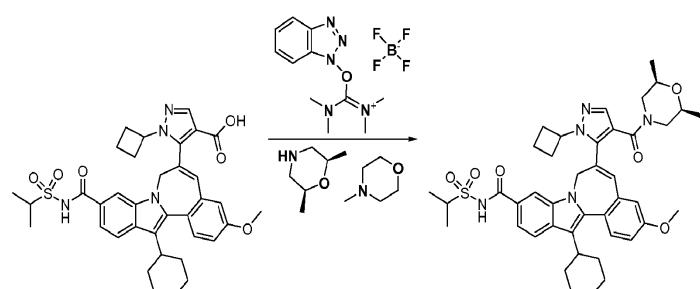
[0528] 명시될 때까지 다음 조건을 이용하여 하기 과정을 분석하였다:

[0529]

HPLC 데이터를 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 10u C18 3.0×160 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 1 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 30 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 10% 아세토니트릴 / 90% H₂O / 10 mM TFA였고, 용매 B는 10% H₂O / 90% 아세토니트릴 / 10 mM TFA였다. LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 10u C18 3.0×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기, 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 3 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0530]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0531]

2 드롭 바이알에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (400 mg, 0.609 mmol), DMF (4 mL), 4-메틸모르폴린 (0.134 mL, 1.218 mmol), 시스-2,6-디메틸모르폴린 (0.090 mL, 0.731 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (215 mg, 0.670 mmol)를 충전하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다 (4.05 분에서 754.19). 이를 에테르로 희석시킨

고, 포화 염화암모늄 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 발포체를 수득하였다. 발포체를 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 에틸 아세테이트/메탄올 (0% → 5%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 발포체를 수득하였다. 발포체를 에테르 중에 용해시켰고, 정치시 결정이 형성되었다. 혼합물을 여과하여 생성물 (341 mg, 0.452 mmol, 74.2% 수율)을 약한 황색 분말로서 수득하였다.

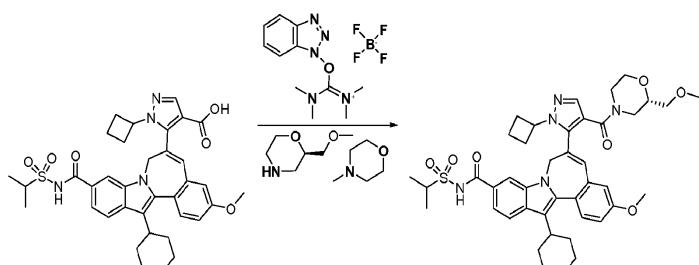
HPLC: 99.9% 순수, 23.32 분.

LCMS: 754.19 (4.05 분), mp: 217-219°C. HRMS: 계산치 - 754.3633, 측정치

- 754.3633. 1H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ 1.23 – 1.29 (m, 3 H), 1.37 – 1.43 (m, 3 H), 1.46 – 1.47 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.53 – 1.54 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.63 (s, 1 H), 1.77 – 1.80 (d, J = 11 Hz, 3 H), 1.84 (bs, 1 H), 1.96 (bs, 4 H), 2.03 (s, 1 H), 2.09 – 2.13 (m, 3 h), 2.21 (bs, 1 H), 2.29 (bs, 2 H), 2.45 (s, 1 H), 2.71 – 2.75 (t, J = 12 Hz, 1 H), 2.81 (bs, 1 H), 2.85 – 2.90 (t, J = 12 Hz, 1 H), 3.20 (bs, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.04 – 4.13 (spt, J = 7 Hz, 1 H), 4.55 – 4.58 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.79 (bs, 1 H), 4.84 – 4.87 (d, J = 16 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.11 – 7.13 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.58 – 7.63 (dd, J = 8 Hz & 13.5 Hz, 2 H), 7.68 – 7.71 (d, J = 13.5 Hz, 2 H), 7.90 – 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 10.6 (bs, 1 H).

[0533]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸 4-[[[(2S)-2-(메톡시메틸)-4-모르폴리닐]카르보닐]-1H-페라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0535]

2 드램 바이알에 1H-페라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), (R)-2-(메톡시메틸)모르폴린, HCl (35.7 mg, 0.213 mmol), 4-메틸모르폴린 (0.035 mL, 0.320 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일- N,N,N',N' -테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 이를 에테르로 희석시키고, 포화 염화암모늄 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 발포체를 수득하였다. 발포체를 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 에틸 아세테이트/메탄올 (0% → 10%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 필름을 수득하였다. 필름을 DCM에 용해시키고, 재증발시키고, 잔류물을 헥산/에테르 (5%)로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (66 mg, 0.084 mmol, 79% 수율)을 밝은 황색 분말로서 수득하였다.

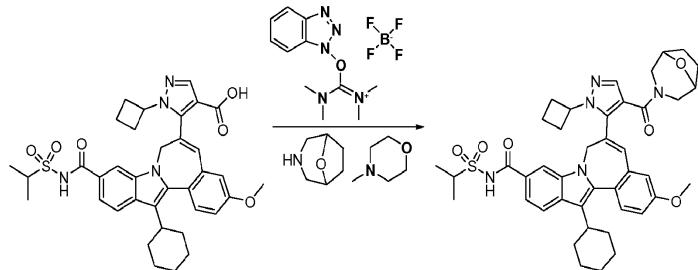
HPLC: 98.0% 순수, 22.52 분. LCMS: 770.32 (3.96 분) mp: 176-178°C.

HRMS: 계산치 - 770.3582, 측정치 770.3583. 1H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ 1.23 – 1.26 (td, J = 7 Hz & 3.5 Hz, 2 H), 1.35 – 1.44 (m, 4 H), 1.46 – 1.48 (d, J = 6 Hz, 2 H), 1.52 – 1.53 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1.68 (bs, 1 H), 1.77 – 1.80 (d, J = 10 Hz, 3 H), 1.84 (bs, 1 H), 1.92 – 2.01 (m, 3 H), 2.03 (s, 1 H), 2.08 – 2.16 (bm, 3 h), 2.28 (bs, 1 H), 2.28 (bs, 2 H), 2.44 (bs, 1 H), 2.70 – 2.74 (t, J = 10 Hz, 2 H), 2.79 (s, 1 H), 2.84 – 2.89 (m, 2 H), 2.97 (bs, 2 H), 3.04 (bs, 1 H), 3.19 (bs, 2 H), 3.24 (s, 2 H), 3.38 (bs, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.06 – 4.13 (m, 1 H), 4.55 – 4.59 (dd, J = 15 Hz & 5 Hz, 1 H), 4.77 (bs, 1 H), 4.83 – 4.90 (t, J = 15 Hz, 1 H), 6.73 – 6.75 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.11 – 7.12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.56 – 7.66 (m, 3 H), 7.71 (s, 1 H), 7.88 – 7.92 (t, J = 8 Hz, 1 H) & 10.5 (bs, 1 H).

[0537]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-(8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-

3-일)카르보닐-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0539]

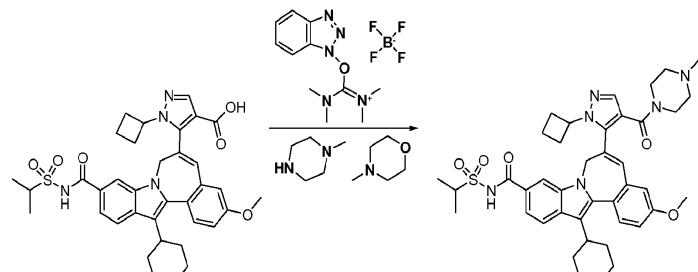
2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.035 mL, 0.320 mmol), 8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄, HCl (31.9 mg, 0.213 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 이를 에테르로 희석시키고, 포화 염화암모늄 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 발포체를 수득하였다. 발포체를 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 에틸 아세테이트/메탄올 (0% \rightarrow 10%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 필름을 수득하였다. 필름을 DCM에 용해시키고, 재증발시키고, 잔류물을 헥산/에테르 (5%)로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (59 mg, 0.075 mmol, 70.7% 수율)을 밝은 황색 분말로서 수득하였다.

HPLC: 96.1% 순수, 22.80 분. LCMS: 752.29 (3.98 분), mp:

188-190°C. HRMS: 계산치 - 752.3476, 측정치 - 752.3478. 1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ 1.23 – 1.29 (m, 3 H), 1.37 – 1.43 (m, 3 H), 1.46 – 1.47 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.53 – 1.54 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.63 (s, 1 H), 1.77 – 1.80 (d, J = 11 Hz, 3 H), 1.84 (bs, 1 H), 1.96 (bs, 4 H), 2.03 (s, 1 H), 2.09 – 2.13 (bm, 3 h), 2.21 (bs, 1 H), 2.29 (bs, 2 H), 2.45 (s, 1 H), 2.71 – 2.75 (t, J = 12 Hz, 1 H), 2.81 (bs, 1 H), 2.85 – 2.90 (t, J = 12 Hz, 1 H), 3.20 (bs, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.04 – 4.13 (spt, J = 7 Hz, 1 H), 4.55 – 4.58 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.79 (bs, 1 H), 4.84 – 4.87 (d, J = 16 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.11 – 7.13 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.58 – 7.63 (dd, J = 8 Hz & 13.5 Hz, 2 H), 7.68 – 7.71 (d, J = 13.5 Hz, 2 H), 7.90 – 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 10.6 (bs, 1 H).

[0541]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-(1-메틸피페라진-4-일)카르보닐-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0543]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 1-메틸피페라진, HCl (0.032 mL, 0.213 mmol), 4-메틸모르폴린 (0.035 mL, 0.320 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 이를 에테르로 희석시키고, 물 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 발포체를 수득하였다. 발포체를 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 에틸 아세테이트/메탄올 (5% \rightarrow 30%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 필름을 수득하였다. 필름을 DCM에 용해시키고, 재증발시키고, 잔류물을 헥산/에테르 (5%)로 연화처리하고, 여과하여 생성

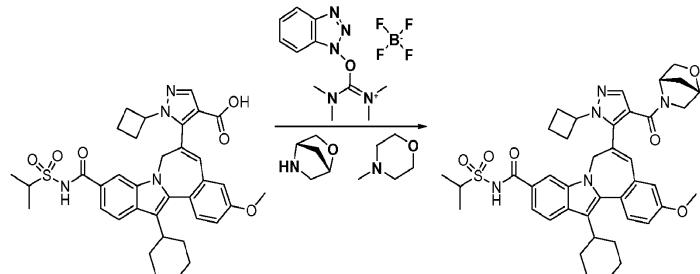
물 (44 mg, 0.059 mmol, 55.3% 수율)을 밝은 황색 분말로서 수득하였다.

HPLC: 99.1% 순수,

24.07 분. LCMS: 739.31 (3.70분), mp: 224-226°C. HRMS: 계산치 -

739.3636, 측정치 - 739.3630.

[0545] **[0546]** 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-((1S,4S)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-5-일)카르보닐-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



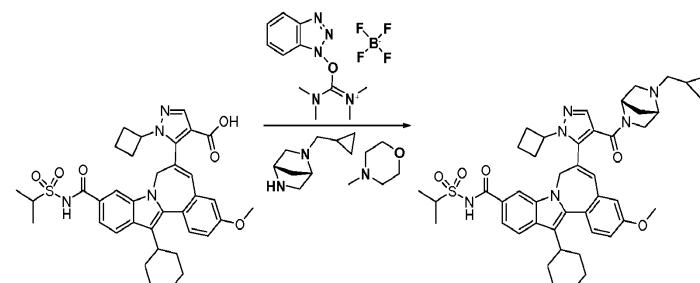
[0547]

[0548] 2 드램 바이알에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), (1S,4S)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄, HCl (28.9 mg, 0.213 mmol), 4-메틸모르폴린 (0.035 mL, 0.320 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 이를 에테르로 희석시키고, 포화 염화암모늄 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 증발시켜 황색 발포체를 수득하였다. 발포체를 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 에틸 아세테이트/메탄올 (0% \rightarrow 10%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 필름을 수득하였다. 필름을 DCM에 용해시키고, 재증발시키고, 잔류물을 헥산/에테르 (5%)로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (58 mg, 0.078 mmol, 73.0% 수율)을 밝은 황색 분말로서 수득하였다.

HPLC: 99.9% 순수, 22.39 분. LCMS: 738.26 (3.96

분), mp: 164-166°C. HRMS: 계산치 - 738.3820, 측정치 - 738.382.

[0549] **[0550]** 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(1S,4S)-5-시클로프로필메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0551]

[0552] 2 드램 바이알에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), (1S,4S)-2-(시클로프로필메틸)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵탄, HCl (40.2 mg, 0.213 mmol), 4-메틸모르폴린 (0.035 mL, 0.320 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 이를 에테르로 희석시키고, 물 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 증발시켜 황색 발포체를 수득하였다. 발포체를 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 에틸 아세테이트/메탄올 (5% \rightarrow 30%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 필름을 수득하였다. 필름을 DCM에 용해시키고, 재증발시키고, 잔류물을 헥산/에테르 (5%)로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (57 mg, 0.071 mmol, 66.9% 수율)을 밝은 황색 분말로서 수득하였다.

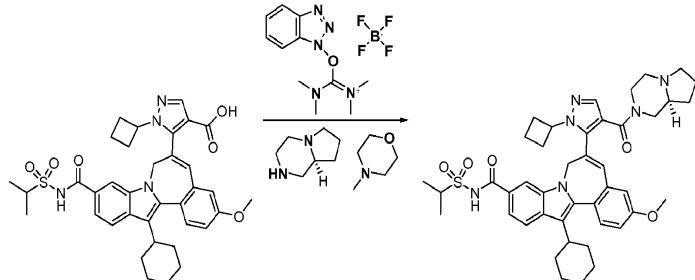
HPLC: 99.9% 순수,

23.89 분, LCMS: 791.36 (3.74 분), mp: 216-218°C. HRMS: 계산치 791.3949, 측정치 791.3945. ^1H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ 0.02 – 0.05 (m, 2 H), 0.83 (bs, 2 H), 1.23 – 1.26 (m, 3 H), 1.38 – 1.45 (m, 9 H), 1.76 (bs, 3 H), 1.94 (bs, 2 H), 2.03 – 2.04 (m, 5 H), 2.16 – 2.28 (m, 2 H), 2.53 (bs, 1 H), 2.70 (bs, 2 H), 2.83 – 2.86 (m, 2 h), 3.06 (bs, 1 H), 3.19 (bs, 1 H), 3.78 (bs, 1 H), 3.93 – 3.95 (m, 4 H), 4.08 – 4.13 (m, 1 H), 4.56 (bs, 1 H), 4.86 – 4.88 (m, 2 H), 6.69 – 6.80 (m, 1 H), 6.92 – 6.95 (d, J = 13 Hz, 1 H), 7.08 (bs, 1 H), 7.52 (bs, 1 H), 7.64 – 7.84 (m, 4 H).

[0553]

[0554]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-((S)-옥타하이드로페롤로 [1,2-a] 피라진-4-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0555]

[0556]

2 드램 바이알에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.035 mL, 0.320 mmol), (S)-옥타하이드로페롤로 [1,2-a] 피라진 (13.45 mg, 0.107 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 이를 에테르로 희석시키고, 물 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 증발시켜 황색 발포체를 수득하였다. 발포체를 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 에틸 아세테이트/메탄올 (5% → 30%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 필름을 수득하였다. 필름을 DCM에 용해시키고, 재증발시키고, 잔류물을 헥산/에테르 (5%)로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (58 mg, 0.075 mmol, 70.4% 수율)을 밝은 황색 분말로서 수득하였다.

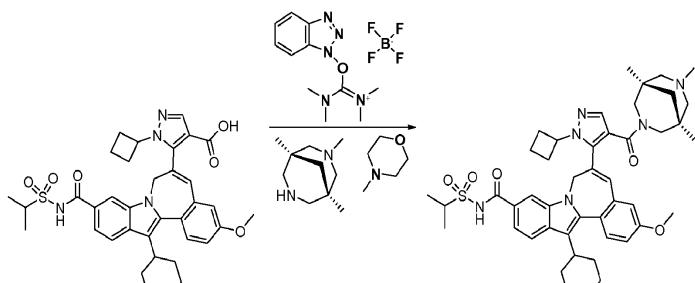
HPLC: 99.9% 순수, 24.23 분. LCMS: 765.34 (3.72 분), mp: 199-201°C. HRMS:

계산치 765.3793, 측정치 765.3788.

[0557]

[0558]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-((1R,5S)-1,3,5-트리메틸-3,7-디아자바이시클로[3.3.1]노난-7-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0559]

[0560]

2 드램 바이알에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.035 mL, 0.320 mmol), (1R,5S)-1,3,5-트리메틸-3,7-디아자바이시클로[3.3.1]노난 (17.9 mg, 0.107 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 이를 에테르로 희석시키고, 포화 염화암모늄 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 증발시켜 황색 발포체를 수득하였다. 발포체를 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 에틸 아세테이트/메탄올 (5% → 30%)로 용리시켰다. 적절한 분획

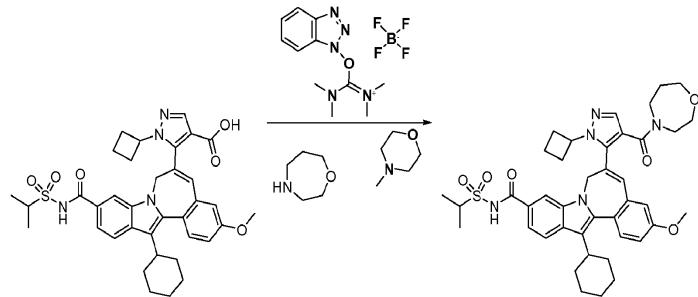
(TLC)을 합하고, 중발시켜 밝은 황색 필름을 수득하였다. 필름을 DCM에 용해시키고, 재증발시키고, 잔류물을 헥산/에테르 (5%)로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (64 mg, 0.079 mmol, 73.7% 수율)을 밝은 황색 분말로서 수득하였다.

HPLC: 99.9% 순수, 26.31 분. LCMS: 807.43

(3.76분), mp: 210-212°C. HRMS: 계산치 807.4262, 측정치 807.4260.

[0561]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-(1,4-옥사제판-4-일 카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0563]

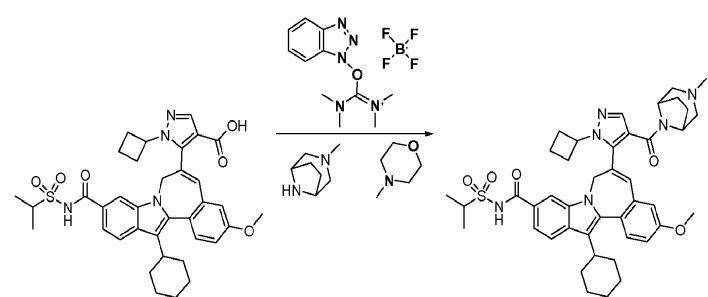
2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.035 mL, 0.320 mmol), 1,4-옥사제판 (14.67 mg, 0.107 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. LCMS는 10 분 후 반응이 완료되었음을 나타냈다 (3.96 분에서 740.30). 이를 에테르로 회석시키고, 포화 염화암모늄 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 발포체를 수득하였다. 발포체를 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 에틸 아세테이트/메탄올 (0% → 10%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 중발시켜 밝은 황색 필름을 수득하였다. 필름을 DCM에 용해시키고, 재증발시키고, 잔류물을 헥산/에테르 (5%)로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (51 mg, 0.068 mmol, 64.0% 수율)을 밝은 황색 분말로서 수득하였다.

HPLC: 99.9% 순수, 22.69 분. LCMS: 740.30 (3.98분), mp:

153-155°C. HRMS: 계산치 740.3476, 측정치 740.3480.

[0565]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0567]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.035 mL, 0.320 mmol), 3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄 (14 mg, 0.107 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타냈다 (3.76 분에서 765.37). 이를 에테르로 회석시키고, 포화 염화암모늄 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 필름을 수득하였다. 고체를 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 컬럼에 첨가하고, 컬럼을 에틸 아세테이트/메탄올 (10% → 60%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 중발시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산

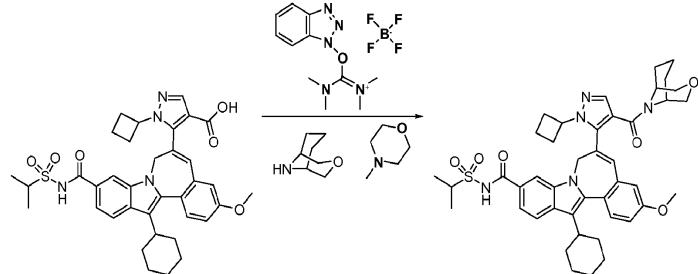
으로 연화처리하여 생성물 (60 mg, 0.078 mmol, 73.5% 수율)을 황색 분말로서 수득하였다.

HPLC: 99.99%. LCMS: 765.41(3.77분). ^1H NMR: (400MHz,

CD₃OD) δ 1.16 – 1.26 (m, 5 H), 1.34 (bs, 7 H), 1.60 (bs, 4 H), 1.74 – 1.77 (m, 3 H), 1.90 (bs, 3 H), 2.03 (bs, 4 H), 2.20 (bs, 2 H), 2.64 (bs, 2 H), 2.79 (bs, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 6.67 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.04 – 7.05 (m, 1 H), 7.45 (bs, 1 H), 7.71 (m, 3 H).

[0569]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-(3-옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논-9-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0571]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.035 mL, 0.320 mmol), 3-옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논난 (13.56 mg, 0.107 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타냈다 (4.11 분에서 766.36). 이를 에테르로 희석시키고, 포화 염화암모늄 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 증발시켜 황색 고체로서 수득하였다.

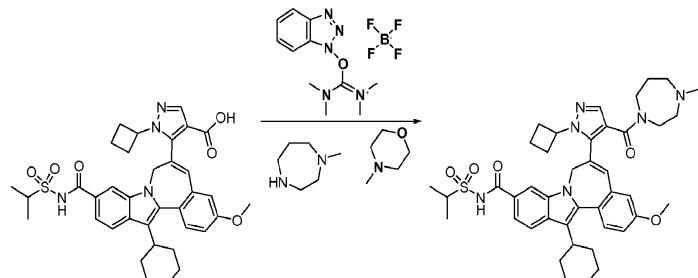
고체를 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 컬럼에 첨가하고, 컬럼을 헥산/에틸 아세테이트 (30% → 100%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하여 생성물 (54 mg, 0.070 mmol, 66.1% 수율)을 밝은 황색 분말로서 수득하였다.

HPLC: 99.99%. LCMS: 766.36 (4.11분). ^1H NMR: (400MHz,

CD₃OD) δ 1.18 – 1.26 (m, 3 H), 1.37 – 1.42 (m, 3 H), 1.44 – 1.45 (d, J = 6 Hz, 6 H), 1.53 – 1.54 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.76 – 1.78 (m, 3 H), 1.96 – 1.99 (m, 2 H), 2.03 (s, 1 H), 2.10 – 2.11 (m, 2 H), 2.27 (bs, 1 H), 2.68 – 2.76 (m, 1 H), 2.85 – 2.88 (m, 1 H), 3.21 (bs, 1 H), 3.32 – 3.34 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.03 – 4.13 (spt, J = 13 Hz, 1 H), 4.56 – 4.59 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.82 (bs, 1 H), 4.87 – 4.95 (d, J = 16 Hz, 1 H), 6.72 – 6.75 (m, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.12 – 7.13 (m, 1 H), 7.58 – 7.64 (dd, J = 8 Hz & 19 Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.90 – 7.91 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 10.78 (bs, 1 H).

[0573]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-(1-메틸-1,4-디아제핀-4-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



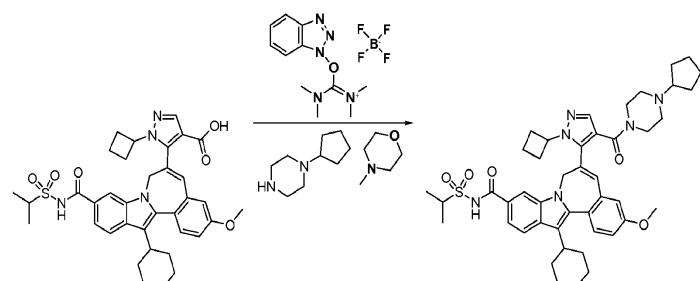
[0575]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.035 mL, 0.320 mmol), 1-메틸-1,4-디아제핀 (0.013 mL, 0.107 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-

테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타냈다 (4.11 분에서 766.36). 이를 에테르로 희석시키고, 포화 염화암모늄 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 고체로서 수득하였다. 고체를 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 컬럼에 첨가하고, 컬럼을 헥산/에틸 아세테이트 (30% \rightarrow 100%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하여 생성물 (34 mg, 0.042 mmol, 39.8% 수율)을 밝은 황색 분말로서 수득하였다.

[0577] HPLC: 93% (7% 불순물) LCMS: 753.44 (3.72분).

[0578] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-(1-시클로펜틸피페라진-4-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



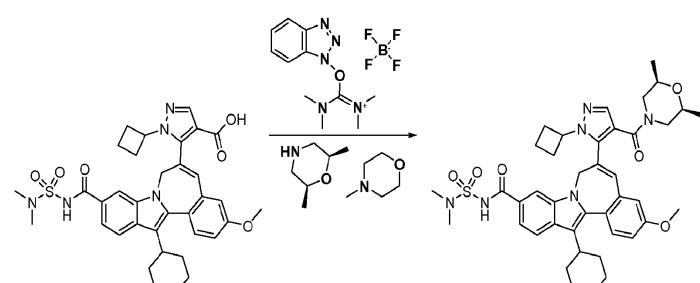
[0579]

2 드램 바이알에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (60 mg, 0.091 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.030 mL, 0.274 mmol), 1-시클로펜틸피페라진 (15.50 mg, 0.100 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (32.3 mg, 0.100 mmol)를 충전하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완료를 나타냈다 (4.11 분에서 766.36). 이를 에테르로 희석시키고, 포화 염화암모늄 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 고체로서 수득하였다. 고체를 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 컬럼에 첨가하고, 컬럼을 DCM/메탄올 (0% \rightarrow 5%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하여 생성물 (52 mg, 0.065 mmol, 71.5% 수율)을 밝은 황색 분말로서 수득하였다.

[0580]

HPLC: 99.6%. LCMS: 793.43 (3.77분).

[0582] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0583]

[0584] 2 드램 바이알에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(N,N-디메틸아미노)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.106 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.023 mL, 0.213 mmol), 시스-2,6-디메틸모르폴린 (0.016 mL, 0.128 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다 (3.08 분에서 753.2/755.2). 반응물을 DCM으로 희석시키고, 0.1 N HCl (수성) 및 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 헥산/에틸 아세테이트 (30% \rightarrow 100%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 크림색이 도는 백색 고체를 수득하였다. 고체를

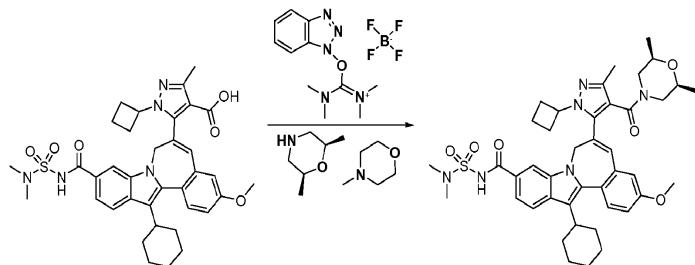
에 테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (39 mg, 0.051 mmol, 48% 수율)을 백색 분말로서 수득하였다.

HPLC: 99.9% 순수 (22.94 분). LCMS 양성/음성: 753.2/755.1

(2.98 분). ^1H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ 1.20 – 1.29 (m, 5 H), 1.37 – 1.43 (m, 4 H), 1.58 – 1.60 (d, J = 13 Hz, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.77 – 1.79 (d, J = 11 Hz, 3 H), 1.91 – 1.97 (m, 4 H), 2.03 – 2.14 (m, 3 H), 2.28 – 2.30 (d, J = 7 Hz, 6 H), 2.50 – 2.52 (m, 1 H), 2.72 – 2.76 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 3.95 (s, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 4.38 – 4.41 & 4.52 – 4.55 (m, 1 H), 4.76 (bs, 1 H), 6.47 & 6.68 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.11 – 7.12 (m, 1 H), 7.31 – 7.33 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.73 – 7.75 (d, J = 7 Hz, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 8.27 – 8.29 (d, J = 7 Hz, 1 H), 9.26 & 10.85 (m, 1 H).

[0585]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-3-메틸-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0587]

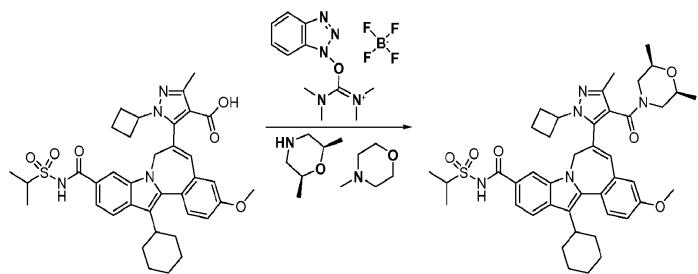
2 드램 바이알에 1H-피라졸-4-카르복실산-5-메틸, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(N,N-디메틸아미노)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.023 mL, 0.208 mmol), 시스-2,6-디메틸모르폴린 (0.015 mL, 0.125 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (36.8 mg, 0.115 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다 (3.10 분에서 767.3/767.2). 반응물을 DCM으로 회석시키고, 0.1 N HCl (수성) 및 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 투수 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 헥산/에틸 아세테이트 (30% → 100%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 크림색이 도는 백색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (59 mg, 0.076 mmol, 72.9% 수율)을 크림색이 도는 백색 분말로서 수득하였다.

HPLC: 99.9% 순수, 23.13 분. LCMS: 769.18 (4.05 분)

^1H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ 1.20 – 1.26 (m, 3 H), 1.37 – 1.43 (m, 3 H), 1.45 – 1.48 (m, 4 H), 1.53 – 1.54 (d, J = 7 Hz, 2 H), 1.67 (s, 4 H), 1.77 – 1.80 (d, J = 11 Hz, 2 H), 1.82 – 1.86 (m, 1 H), 1.90 – 1.99 (m, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.06 – 2.12 (m, 2 H), 2.28 – 2.31 (d, J = 14 Hz, 4 H), 2.50 – 2.52 (m, 1 H), 2.72 – 2.76 (m, 1 H), 2.85 – 2.90 (m, 2 H), 3.07 (bs, 1 H), 3.20 – 3.22 (m, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 4.40 – 4.43 & 4.52 – 4.55 (m, 1 H), 4.75 – 4.83 (bm, 1 H), 6.37 & 6.67 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.11 – 7.13 (m, 1 H), 7.28 – 7.33 (m, 2 H), 7.58 – 7.68 & 7.74 – 7.75 (m, 3 H), 7.88 – 7.90 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.27 – 8.28 & 8.95 – 8.97 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.27 & 10.84 (m, 1 H).

[0589]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-3-메틸-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0591]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산-5-메틸, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.023 mL, 0.209 mmol), 시스-2,6-디메틸모르폴린 (0.015 mL, 0.125 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다 (2.83 분에서 766.2/768.2). 반응물을 DCM으로 회석시키고, 0.1 N HCl (수성) 및 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다.

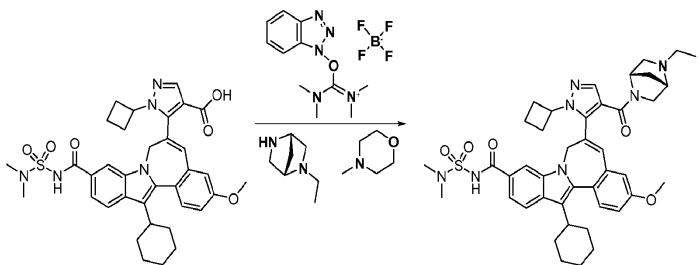
시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 헥산/에틸 아세테이트 (30% \rightarrow 100%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 크림색이 도는 백색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (50 mg, 0.064 mmol, 61.8% 수율)을 백색 분말로서 수득하였다.

HPLC: 99.99% 순수, 26.43 분. LCMS: 768.19 (4.09 분).

1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ 1.26 – 1.30 (m, 5 H), 1.41 – 1.45 (m, 2 H), 1.58 (s, 6 H), 1.78 – 1.80 (d, J = 10 Hz, 1 H), 1.87 – 1.98 (m, 3 H), 2.03 – 2.14 (m, 2 H), 2.28 (bs, 1 H), 2.49-2.51 (m, 1 H), 2.62 – 2.66 (t, J = 10 Hz, 1 H), 2.73 (bs, 1 H), 2.85 – 2.90 (m, 2 H), 3.07 & 3.08 (s, 6 H), 3.95 (s, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 4.43 – 4.46 & 4.56 – 4.59 (m, 1 H), 4.80 – 4.88 (bm, 1 H), 6.44 – 6.47 & 6.70 – 6.73 (m, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 7.11 – 7.13 (m, 1 H), 7.21 – 7.22 (m, 1 H), 7.31 – 7.33 (m, 1 H), 7.56 – 7.66 (m, 2 H), 7.71 – 7.73 (m, 1 H), 7.90 – 7.92 & 8.27 – 8.28 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.97 – 8.99 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.37 & 12.56 (bs, 1 H).

[0593]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(1S,4S)-5-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0595]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(N,N-디메틸아미노)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일- (70 mg, 0.106 mmol), DMF (1 mL), (1S,4S)-2-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵탄, 2 TFA (49.0 mg, 0.138 mmol), [반응물] 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다 (2.67 분에서 764.2/766.2). 반응물을 DCM으로 회석시키고, 0.1 N HCl (수성) 및 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다.

시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% \rightarrow 5%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 크림색이 도는 백색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (52 mg, 0.067 mmol, 63.2% 수율)을 황색 분말로서 수득하였다.

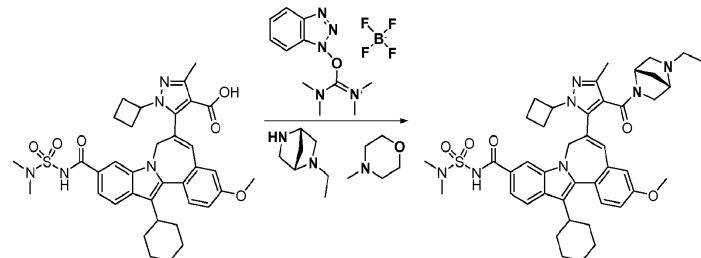
HPLC: 99.99% 순수, 23.71 분. LCMS: 766.16 (3.92 분). ^1H NMR:

(400MHz, CD₃OD) δ 1.18 – 1.30 (m, 6 H), 1.36 – 1.46 (m, 5 H), 1.52 (m, 4 H), 1.59 (bs, 5 H), 1.76 – 1.78 (d, *J* = 10 Hz, 3 H), 1.92 – 1.94 (d, *J* = 10 Hz, 2 H), 2.01 – 2.09 (m, 4 H), 2.15 – 2.17 (d, *J* = 12 Hz, 1 h), 2.29 – 2.32 (11, 1 H), 2.43 – 2.49 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 2.79 (s, 1 H), 2.82 – 2.85 (m, 1 H), 2.87 (s, 1 H), 2.91 (s, 1 H), 2.99 (s, 4 H), 3.05 (s, 1 H), 3.08 (bs, 1 H), 3.25 (bs, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.96 – 3.98 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 4.06 – 4.12 (m, 1 H), 4.35 (bs, 1 H), 4.56 – 4.60 (m, 1 H), 4.69 – 4.71 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 4.77 (bs, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.04 – 7.05 (m, 1 H), 7.52 – 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.64 – 7.66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.78 – 7.79 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) & 11.27 (bs, 1 H).

[0597]

[0598]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-3-메틸-4-[(1S,4S)-5-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-1H-페라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0599]

[0600]

2 드램 바이얼에 1H-페라졸-4-카르복실산-5-메틸, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(N,N-디메틸아미노)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.037 mL, 0.333 mmol), (1S,4S)-2-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵탄, 2 TFA (48.0 mg, 0.135 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (36.8 mg, 0.115 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다 (2.67 분에서 778.3/780.2). 반응물을 DCM으로 희석시키고, 0.1 N HCl (수성) 및 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% → 5%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 크림색이 도는 백색 고체를 수득하였다. 고체를 헥산/에테르로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (53 mg, 0.067 mmol, 64.6% 수율)을 황색 분말로서 수득하였다.

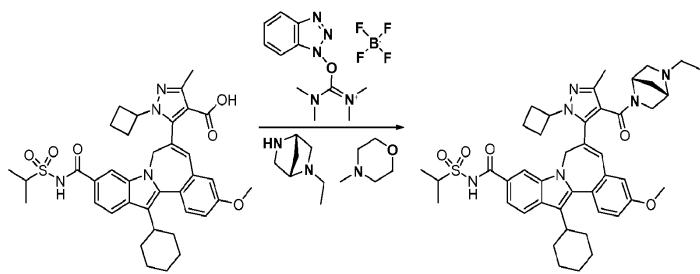
HPLC: 99.99% 순수, 22.85 분.

LCMS: 780.19 (3.63 분). ^1H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ 1.25 – 1.29 (m, 7 H), 1.36 – 1.45 (m, 3 H), 1.49 – 1.50 (m, 2 H), 1.58 (bs, 5 H), 1.79 – 1.81 (d, *J* = 9 Hz, 4 H), 1.95 – 1.97 (m, 3 H), 2.03 – 2.07 (m, 4 H), 2.16 (bs, 1 H), 2.29 (bs, 2 H), 2.32 (bs, 3 H), 2.35 (bs, 1 H), 2.76 (bs, 1 H), 2.87 (bs, 1 H), 2.96 (s, 1 H), 3.00 (bs, 2 H), 3.05 (s, 1 H), 3.08 (bs, 6 H), 3.89 (bs, 2 H), 3.96 (bs, 3 H), 4.06 – 4.12 (m, 1 H), 4.54 – 5.58 (m, 1 H), 4.77 – 4.79 (m, 1 H), 6.79 – 6.85 (m, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.12 – 7.13 (m, 1 H), 7.50 – 7.59 (m, 3 H), 7.90 – 7.91 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) & 11.28 (bs, 1 H).

[0601]

[0602]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-3-메틸-4-[(1S,4S)-5-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-1H-페라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0603]

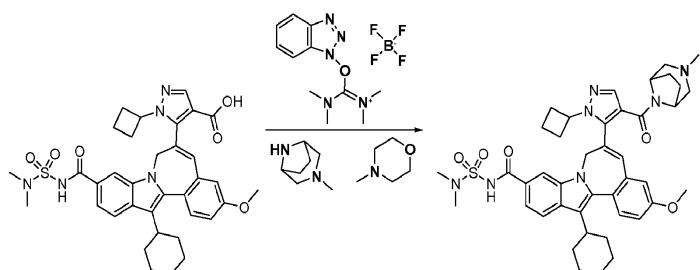
2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산-5-메틸, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.037 mL, 0.334 mmol), (1S,4S)-2-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵탄, 2 TFA (48.1 mg, 0.136 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다 (2.42 분에서 777.2/779.2). 반응물을 DCM으로 희석시키고, 0.1 N HCl (수성) 및 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% \rightarrow 5%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 크림색이 도는 백색 고체를 수득하였다. 고체를 헥산/에테르로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (44 mg, 0.056 mmol, 53.6% 수율)을 황색 분말로서 수득하였다.

HPLC: 99.99% 순수, 23.10 분.

LCMS: 779.21 (3.64 분). 1H NMR: (400MHz, CD_3OD) 1.25 – 1.29 (m, 8 H), 1.42 – 1.43 (d, J = 7 Hz, 6 H), 1.46 – 1.48 (d, J = 7 Hz, 6 H), 1.52 – 1.53 (d, J = 6 Hz, 8 H), 1.58 (bs, 9 H), 1.75 – 1.82 (m, 4 H), 1.94 – 1.97 (bs, 4 H), 2.01 – 2.08 (m, 6 H), 2.15 – 2.16 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.32 (bs, 4 H), 2.35 (bs, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.50 – 2.54 (n, 2 H), 2.76 – 2.87 (m, 3 H), 2.95 – 2.97 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.96 (s, 4 H), 4.00 – 4.12 (m, 4 H), 4.44 – 4.46 (m, 1 H), 4.53 – 4.58 (m, 3 H), 4.78 (bs, 1 H), 4.92 (m, 1 H), 6.67 & 6.86 (m, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.13 – 7.14 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.50 – 7.52 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.54 – 7.55 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.58 – 7.60 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.79 – 7.79 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.90 – 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 11.39 (bs, 1 H).

[0605]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0607]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(N,N-디)메틸아미노]술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.106 mmol), DMF (1 mL), 3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄, HCl (22.50 mg, 0.138 mmol), 3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄, HCl (22.50 mg, 0.138 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다 (3.03 분에서 764.2/766.2). 반응물을 DCM으로 희석시키고, 0.1 N HCl (수성) 및 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% \rightarrow 5%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 크림색이 도는 백색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (51 mg, 0.066 mmol, 61.9% 수율)을 밝은 황색 분말로서 수득하였다.

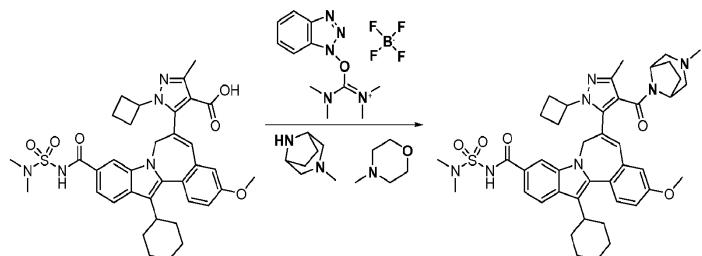
HPLC: 99.9% 순수, 23.67

분. LCMS: 766.16 (3.68 분). ^1H NMR: (400MHz, CD₃OD) 1.25 – 1.29 (m, 4 H), 1.37 – 1.46 (m, 4 H), 1.59 (bs, 3 H), 1.75 – 1.83 (m, 4 H), 1.95 – 1.98 (m, 2 H), 2.00 – 2.08 (m, 6 H), 2.26 (s, 3 H), 2.51 – 2.54 (m, 1 H), 2.79 (s, 1 H), 2.87 (m, 2 H), 2.94 – 2.96 (m, 1 H), 3.07 (s, 6 H), 3.14 (s, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.07 (s, 1 H), 4.55 – 4.58 (m, 1 H), 4.55 – 4.58 (m, 1 H), 4.77 – 4.87 (m, 2 H), 6.79 (bs, 1 H), 6.94 – 6.95 (m, 1 H), 7.10 – 7.11 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.56 – 7.57 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.64 (bs, 1 H), 7.82 (bs, 1 H), 7.89 – 7.90 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 9.28 (bs, 1 H).

[0609]

[0610]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-3-메틸-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0611]

[0612]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산-5-메틸, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(N,N-디메틸아미노)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.037 mL, 0.333 mmol), 3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄, 2 HCl (27.0 mg, 0.135 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (36.8 mg, 0.115 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다 (3.15 분에서 778.2/780.2). 반응물을 DCM으로 희석시키고, 0.1 N HCl (수성) 및 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% → 5%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 크림색이 도는 백색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (50 mg, 0.063 mmol, 60.9% 수율)을 크림색이 도는 백색 분말로서 수득하였다.

HPLC: 99.8% 순수, 23.11 분.

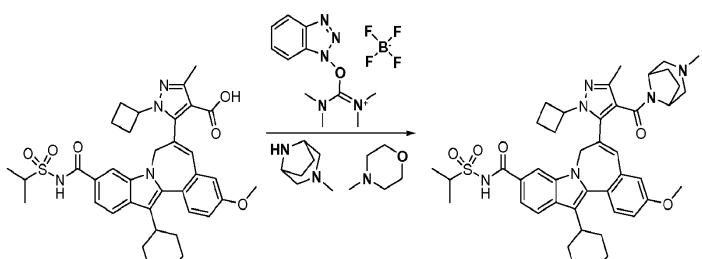
생성물 이전에 용리된 부산물의 LCMS : 686.17 (4.18 분). LCMS:

780.19 (3.64 분). ^1H NMR: (400MHz, CD₃OD) 1.25 – 1.30 (m, 4 H), 1.36 – 1.45 (m, 3 H), 1.60 (bs, 3 H), 1.77 – 1.79 (d, J = 11 Hz, 3 H), 1.94 – 1.97 (d, J = 14 Hz, 3 H), 2.00 – 2.06 (m, 3 H), 2.24 (bs, 2 H), 2.34 – 2.35 (m, 3 H), 2.49 (m, 1 H), 2.69 – 2.73 (m, 1 H), 2.79 (s, 1 H), 2.85 – 2.91 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.03 – 4.06 (m, 1 H), 4.53 – 4.56 (d, J = 15 Hz, 1 H), 4.80 (bs, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.10 – 7.12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.55 – 7.57 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.64 – 7.66 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.89 – 7.90 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 9.42 (bs, 1 H).

[0613]

[0614]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-3-메틸-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0615]

[0616]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산-5-메틸, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에

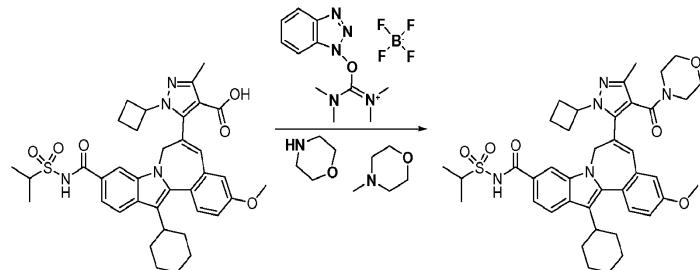
틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸 모르폴린 (0.037 mL, 0.334 mmol), 3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄, 2 HCl (27.0 mg, 0.136 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다 (2.88 분에서 777.2/779.2). 반응물을 DCM으로 희석시키고, 0.1 N HCl (수성) 및 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% → 5%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 크림색이 도는 백색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (28 mg, 0.036 mmol, 34.1% 수율)을 크림색이 도는 백색 분말로서 수득하였다.

HPLC: 99.99% 순수, 23.29 분. LCMS: 779.21 (3.68 분). 1H

NMR: (400MHz, CD₃OD) 1.22 – 1.30 (m, 3 H), 1.34 – 1.41 (m, 4 H), 1.46 – 1.47 (d, J = 7 Hz, 4 H), 1.52 – 1.54 (d, J = 7 Hz, 4 H), 1.77 – 1.79 (m, 4 H), 1.94 – 1.97 (d, J = 13 Hz, 3 H), 2.00 (s, 1 H), 2.02 – 2.05 (d, J = 13 Hz, 3 H), 2.25 (bs, 2 h), 2.35 (s, 4 H), 2.49 (bs, 1 H), 2.69 – 2.75 (m, 2 H), 2.79 (s, 1 H), 2.87 (m, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.03 – 4.09 (m, 2 H), 4.52 – 4.56 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.80 (bs, 1 H), 6.78 (bs, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.10 – 7.12 (dd, J = 2 Hz & J = 9 Hz, 1 H), 7.56 – 7.57 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.66 – 7.67 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.89 – 7.91 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 9.39 (bs, 1 H).

[0617]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-3-메틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0619]

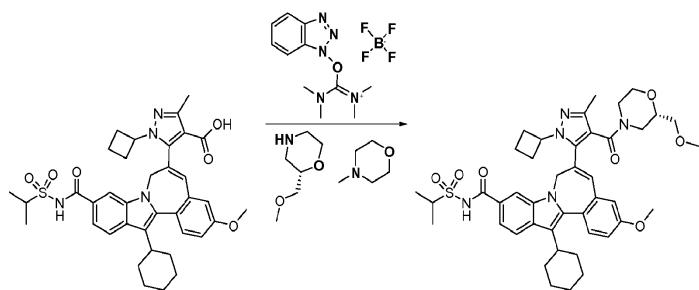
2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산-5-메틸, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸 모르폴린 (0.023 mL, 0.209 mmol), 모르폴린 (10.91 mg, 0.125 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. LCMS 양성/음성: 738.2 & 740.1 (2.48 분), SM 비활용. 반응물을 DCM으로 희석시키고, 0.1 N HCl (수성) 및 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% → 4%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (46 mg, 0.061 mmol, 58.1% 수율)을 크림색이 도는 백색 분말로서 수득하였다.

HPLC: 97.6% 순수, 23.26 분. LCMS 양성/음성: 738.2/740.1 (2.44 분).

1H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ 1.19 – 1.25 (m, 2 H), 1.41 (m, 2 H), 1.48 – 1.52 (m, 9 H), 1.63 (s, 7 h), 1.78 – 1.79 (m, 3 H), 1.92 – 1.98 (m, 3 H), 2.03 – 2.09 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.35 (s, 1 h), 2.48 – 2.55 (m, 2 H), 2.66 (m, 1 H), 2.73 – 2.87 (m, 6 h), 3.05 – 3.09 (m, 2 H), 3.66 (bs, 1 H), 3.84 (bs, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.04 – 4.08 (m, 3 H), 4.40 – 4.43 & 4.53 – 4.56 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.79 – 4.82 (d, J = 16 Hz, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.11 – 7.12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.56 – 7.58 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.90 – 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H), & 10.72 (bs, 1 H).

[0621]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(2S)-2-(메톡시메틸)-4-모르폴리닐]카르보닐-3-메틸]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0623]

[0624]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산-5-메틸, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)솔포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.023 mL, 0.209 mmol), (S)-2-(메톡시메틸)모르폴린 (16.43 mg, 0.125 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 DCM으로 회석시키고, 0.1 N HCl (수성) 및 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% \rightarrow 4%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (37 mg, 0.046 mmol, 44.3% 수율)을 크림색이 도는 백색 분말로서 수득하였다.

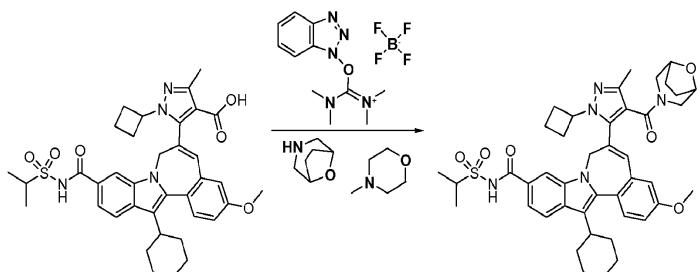
HPLC: 97.9% 순수, 22.34 분. LCMS:

784.19 (3.98 분). 1H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ 1.20 – 1.24 (m, 3 H), 1.34 – 1.42 (m, 2 H), 1.47 – 1.48 (m, 6 H), 1.53 – 1.54 (m, 3 H), 1.77 – 1.79 (m, 6 H), 1.93 – 1.98 (m, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.33 – 2.35 (m, 2 H), 2.48 (bs, 1 H), 2.74 (bs, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.94 (s, 2 H), 3.03 (s, 1 H), 3.17 (bs, 1 H), 3.23 (s, 2 H), 3.34 – 3.38 (m, 2 H), 3.46 – 3.47 (d, J = 7 Hz, 1 H), 3.84 (bs, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.08 – 4.09 (m, 2 H), 4.52 – 4.55 (m, 1 H), 4.76 – 4.86 (m, 2 H), 6.71 – 6.74 (m, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.11 – 7.12 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.58 – 7.66 (m, 2 H), 7.71 – 7.73 (m, 1 H), 7.89 – 7.90 (m, 1 H), & 10.78 (bs, 1 H).

[0625]

[0626]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-3-메틸-4-(8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)솔포닐]-



[0627]

[0628]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산-5-메틸, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)솔포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.023 mL, 0.209 mmol), 8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄, HCl (18.74 mg, 0.125 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 DCM으로 회석시키고, 0.1 N HCl (수성) 및 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% \rightarrow 4%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (54 mg, 0.069 mmol, 66.3% 수율)을 크림색이 도는 백색 분말로서 수득하였다.

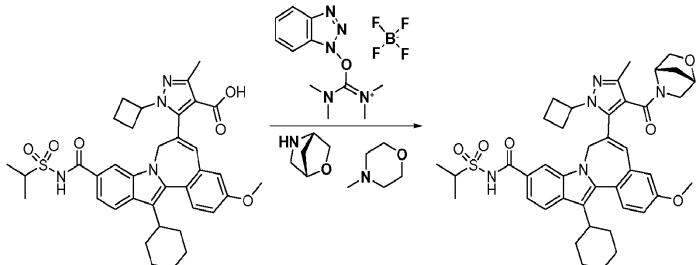
HPLC: 98.2% 순수, 22.41 분. LCMS

음성/양성: 764.2/766.1 (2.53 분). ^1H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ 1.19 – 1.24 (m, 4 H), 1.46 – 1.53 (m, 9 H), 1.58 – 1.64 (m, 3 H), 1.79 (m, 4 H), 1.90 – 1.95 (m, 5 H), 2.08 – 2.10 (m, 3 H), 2.31 (s, 6 H), 2.47 (bs, 1 H), 2.74 – 2.76 (m, 1 H), 2.80 – 2.87 (m, 6 H), 2.94 (s, 2 H), 3.07 (bs, 1 H), 3.35 – 3.47 (m, 1 H), 3.79 – 3.84 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.03 – 4.10 (m, 2 H), 4.50 – 4.54 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.72 – 4.80 (m, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.09 – 7.11 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.53 – 7.60 (m, 3 H), 7.92 – 7.93 (d, J = 8 Hz, 1 H), & 10.74 (bs, 1 H).

[0629]

[0630]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-3-메틸-4-((1S,4S)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-5-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0631]

[0632]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산-5-메틸, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.023 mL, 0.209 mmol), (1S,4S)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄, HCl (16.98 mg, 0.125 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석시키고, 0.1 N HCl (수성) 및 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% → 4%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (53 mg, 0.068 mmol, 64.8% 수율)을 크림색이 도는 백색 분말로서 수득하였다.

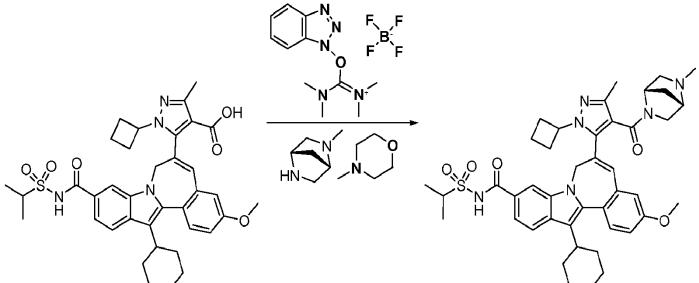
HPLC: 96.0% 순수, 24.07 분. LCMS:

752.20 (3.83 분). LCMS 음성/양성: 750.2/752.1 (2.51 분). ^1H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ 1.18 – 1.24 (m, 2 H), 1.41 (m, 5 H), 1.53 (s, 2 H), 1.78 – 1.80 (m, 3 H), 1.95 (bs, 3 H), 2.05 (m, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.47 – 2.50 (m, 1 H), 2.67 – 2.76 (m, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.94 (s, 2 H), 3.31 – 3.38 (m, 1 H), 3.84 – 3.89 (m, 1 H), 3.95 (m, 3 H), 4.03 – 4.12 (m, 2 H), 4.55 – 4.58 (d, J = 14 Hz, 1 H), 4.82 – 4.85 (d, J = 14 Hz, 2 H), 6.71 – 6.83 (m, 1 H), 6.93 – 6.96 (m, 1 H), 7.11 – 7.12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.54 – 7.72 (m, 3 H), 7.86 – 7.95 (m, 1 H) & 10.99 (bs, 1 H).

[0633]

[0634]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-3-메틸-4-[(1R,4R)-5-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0635]

[0636]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산-5-메틸, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸

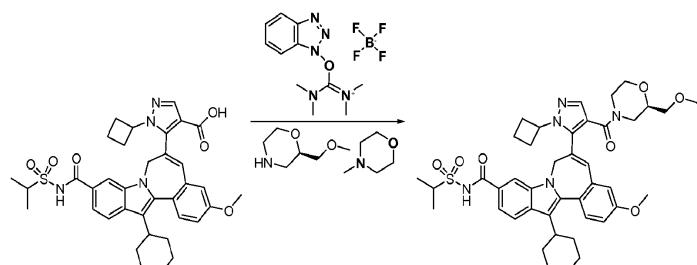
모르폴린 (0.023 mL, 0.209 mmol), (1S,4S)-2-메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵탄, 2브롬화수소산염 (34.3 mg, 0.125 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석시키고, NaHCO₃ (수성) 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% → 4%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 크림색이 도는 백색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (52 mg, 0.067 mmol, 64.5% 수율)을 황색 분말로서 수득하였다.

HPLC: 99.9% 순수, 23.06

분. LCMS: 765.24 (3.64분). ¹H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ 1.18 – 1.25 (m, 3 H), 1.36 – 1.41 (m, 2 H), 1.46 – 1.47 (d, J = 5 Hz, 5 H), 1.52 – 1.54 (d, J = 5 Hz, 4 H), 1.77 – 1.79 (m, 4 H), 1.94 – 2.06 (m, 6 H), 2.25 (bs, 2 H), 2.35 (S, 4 H), 2.49 (bs, 1 H), 2.69 – 2.73 (m, 2 H), 2.79 (S, 1 h), 2.83 – 2.89 (m, 2 H), 3.11 (bs, 1 H), 3.45 – 3.49 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.03 – 4.08 (m, 2 H), 4.53 – 4.56 (d, J = 15 Hz, 1 H), 4.80 (bs, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.10 – 7.12 (m, 1 H), 7.55 – 7.57 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.66 – 7.67 (m, 1 H), 7.89 – 7.90 (d, J = 8 Hz, 1 H) & 11.14 (bs, 1 H).

[0637]

[0638] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[(2R)-2-(메톡시메틸)-4-모르폴리닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0639]

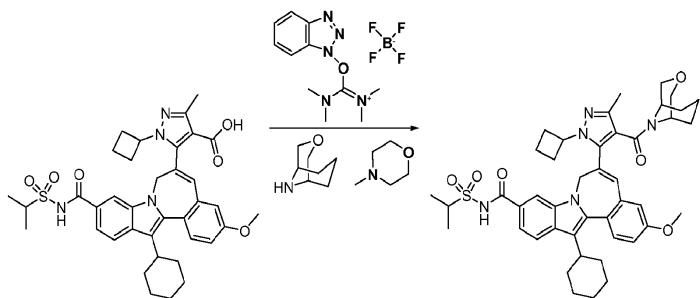
[0640] 2 드램 바이알에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시]-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), (R)-2-(메톡시메틸)모르폴린, HCl (21.44 mg, 0.128 mmol), 4-메틸모르폴린 (0.023 mL, 0.213 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. LCMS: 679.29 (4.00 분). LCMS 양성/음성: 768.2/770.2 (2.48 분). 반응물을 DCM으로 희석시키고, 포화 NaHCO₃ (수성) 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 황색 필름을 수득하였다. 필름을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% → 10%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (57 mg, 0.073 mmol, 68.8% 수율)을 크림색이 도는 백색 분말로서 수득하였다.

HPLC: 99.5% 순수, 22.26 분. LCMS

음성/양성: 768.2/769.9 (2.48분). ¹H NMR: (400MHz, CD₃OD) 1.24 – 1.32 (m, 2 H), 1.36 – 1.46 (m, 2 H), 1.49 – 1.48 (d, J = 6 Hz, 6 H), 1.54 – 1.56 (d, J = 7 Hz, 5 H), 1.60 (s, 4 H), 1.80 – 1.83 (d, J = 9 Hz, 4 H), 1.92 – 2.04 (m, 4 H), 2.07 – 2.15 (m, 4 H), 2.30 – 2.32 (m, 3 H), 2.73 – 2.80 (m, 3 H), 2.82 (s, 5 H), 2.89 – 2.91 (m, 3 H), 2.97 (s, 2 H), 2.99 – 3.02 (m, 2 H), 3.05 – 3.09 (m, 1 H), 3.26 (s, 6 H), 3.98 (s, 3 H), 4.06 – 4.13 (m, 1 H), 4.58 – 4.61 (m, 1 H), 4.78 (bs, 1 H), 4.84 – 4.92 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.96 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.13 – 7.15 (dd, J = 9 Hz & J = 3 Hz, 1 H), 7.59 – 7.68 (m, 3 H), 7.74 (s, 1 H), 7.91 – 7.94 (t, J = 7 Hz, 1 H) & 10.47 (bs, 1 H).

[0641]

[0642] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-3-메틸-4-(3-옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논-9-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-

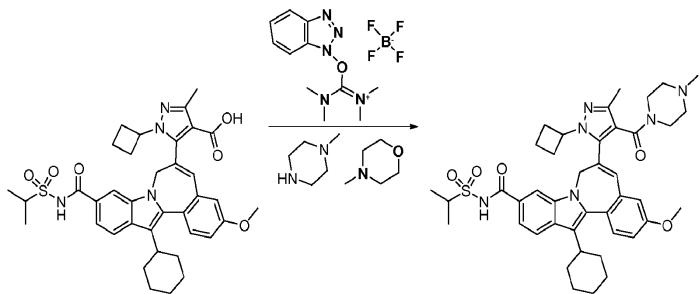


[0643]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산-5-메틸, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.023 mL, 0.209 mmol), 3-옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]노난, HCl (20.49 mg, 0.125 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석시키고, 0.1 N HCl (수성) 및 이어 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% \rightarrow 4%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (53 mg, 0.068 mmol, 64.7% 수율)을 크림색이 도는 백색 분말로서 수득하였다. HPLC: 99.4% 순수, 24.20 분. LCMS: 780.26 (4.14 분).

[0645]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-3-메틸-4-(1-메틸피페라진-4-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0646]

[0647]

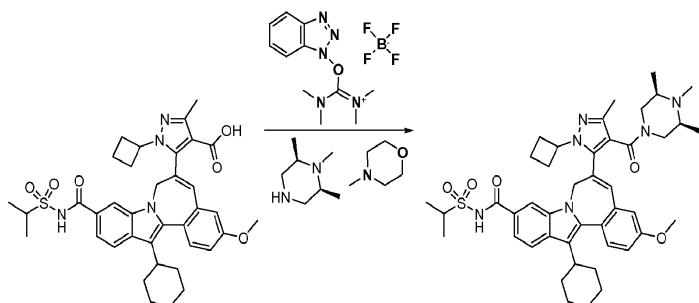
2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산-5-메틸, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.023 mL, 0.209 mmol), 1-메틸피페라진 (12.5 mg, 0.104 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ (수성) 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% \rightarrow 4%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (54 mg, 0.071 mmol, 68.0% 수율)을 황색 분말로서 수득하였다.

[0648]

HPLC: 99.9% 순수, 23.28 분. LCMS: 753.24 (3.68 분).

[0649]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-3-메틸-4-((2S,6R)-1,2,6-트리메틸피페라진-4-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-



[0650]

[0651]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산-5-메틸, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)솔포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), 4-메틸모르폴린 (0.023 mL, 0.209 mmol), (2S,6R)-1,2,6-트리메틸페페라진, HCl (20.62 mg, 0.125 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석시키고, NaHCO₃ (수성) 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% → 4%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (40 mg, 0.051 mmol, 48.6% 수율)을 밝은 황색 분말로서 수득하였다.

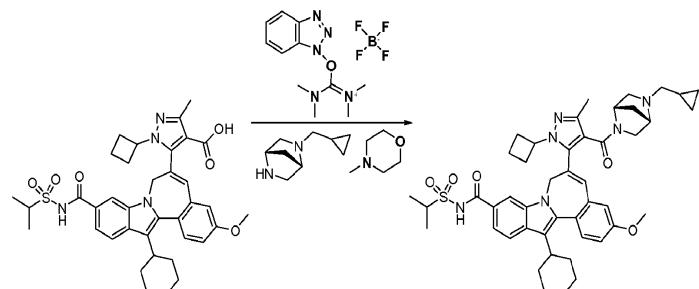
HPLC: 99.9% 순수, 22.78 분. LCMS:

[0652]

781.24 (3.55 분). LCMS 양성/음성: 779.2/781.2 (2.44 분)

[0653]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-시클로부틸-4-[[[(1S,4S)-5-시클로프로필메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-3-메틸-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)솔포닐]-



[0654]

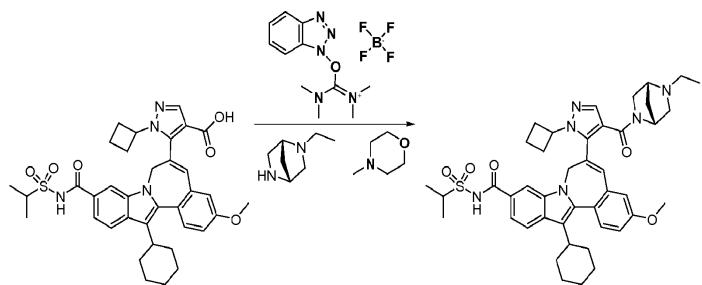
[0655]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산-5-메틸, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)솔포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.104 mmol), DMF (1 mL), (1S,4S)-2-(시클로프로필메틸)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵탄, 2 TFA (47.6 mg, 0.125 mmol), 4-메틸모르폴린 (0.011 mL, 0.104 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (36.9 mg, 0.115 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다.

LCMS (15 분): 805 (3.66 분), SM 비함유. 반응물을 DCM으로 희석시키고, NaHCO₃ (수성) 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 황색 시럽을 수득하였다. 시럽을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% → 4%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 크림색이 도는 백색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (56 mg, 0.069 mmol, 66.0% 수율)을 황색 분말로서 수득하였다. HPLC: 99.9% 순수, 23.00 분. LCMS: 805.23 (3.66 분)

[0656]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-에틸-4-[[[(1R,4R)-5-시클로프로필메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)솔포닐]-

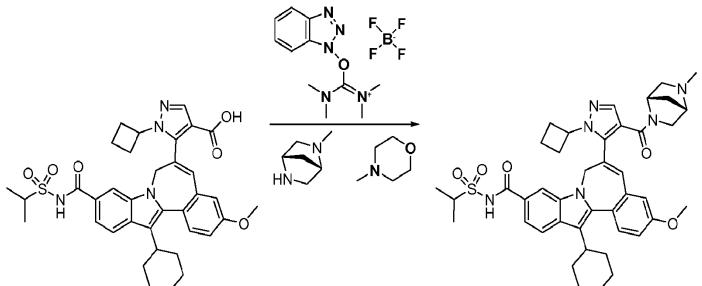


[0657]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), (1R,4R)-2-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵탄, 2 HCl (23.34 mg, 0.117 mmol), 4-메틸모르폴린 (0.012 mL, 0.107 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. LCMS (30 분): 765.24 (3.78 분), 미량의 SM. 반응물을 DCM으로 희석시키고, NaHCO₃ (수성) 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 황색 필름을 수득하였다. 필름을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% → 10%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 15-A [42 mg]를 황색 분말로서 수득하였다. HPLC: 93.3% 순수, 23.99 분, 하나의 주요 불순물 - SM. 생성물을 상기와 같이 재크로마토그래프하여 생성물 (24 mg, 0.031 mmol, 28.8% 수율)을 황색 분말로서 수득하였다. HPLC: 97.9% 순수. LCMS: 765.24 (3.77 분).

[0659]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1-메틸-4-[[[(1S,4S)-5-시클로프로필메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-

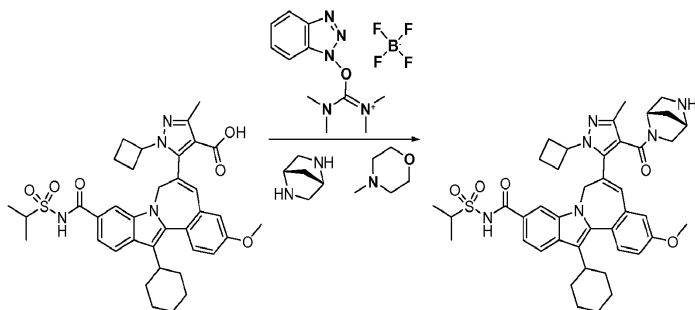


[0660]

2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (70 mg, 0.107 mmol), DMF (1 mL), (1S,4S)-2-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵탄, 2브롬화물 염 (34.8 mg, 0.128 mmol), 4-메틸모르폴린 (0.023 mL, 0.213 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (37.6 mg, 0.117 mmol)를 충전하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. LCMS: 751.28 (4.00 분). 반응물을 DCM으로 희석시키고, 포화 NaHCO₃ (수성) 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 황색 필름을 수득하였다. 필름을 DCM에 용해시키고, 용액을 톰슨 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% → 10%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 증발시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (46 mg, 0.061 mmol, 56.9% 수율)을 황색 분말로서 수득하였다. HPLC: 99.9% 순수, 22.07 분. LCMS: 751.21 (3.74 분).

[0662]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[1H-4-[[[(1S,4S)-5-시클로프로필메틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-3-메틸-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-

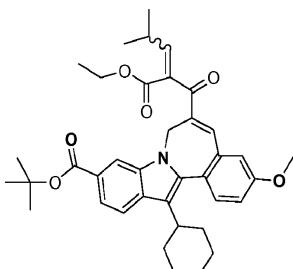


[0663]

[0664] 2 드램 바이얼에 1H-피라졸-4-카르복실산-5-메틸, 1-시클로부틸-5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)솔포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]- (140 mg, 0.209 mmol), DMF (4 mL), (1S,4S)-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵탄, 2 HCl (35.7 mg, 0.209 mmol), 4-메틸모르폴린 (0.046 mL, 0.417 mmol) 및 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) (73.7 mg, 0.230 mmol)를 충전하였다. LCMS (1 시간): 751.21 (3.68 분). 반응물을 DCM으로 희석시키고, 포화 NaHCO₃ (수성) 및 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 중발시켜 황색 필름을 수득하였다. 필름을 DCM에 용해시키고, 용액을 투스 실리카겔 카트리지에 첨가하고, 이를 DCM/메탄올 (0% → 10%)로 용리시켰다. 적절한 분획 (TLC)을 합하고, 중발시켜 밝은 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에테르/헥산으로 연화처리하고, 여과하여 생성물 (66 mg, 0.087 mmol, 41.7% 수율)을 황색 분말로서 수득하였다. HPLC: 99.1% 순수 (20.77분). LCMS: 751.21 (3.55분).

[0665]

중간체 KP1: tert-부틸 13-시클로헥실-6-((2Z)-2-(에톡시카르보닐)-4-메틸-2-펜테노일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트의 제조



[0666]

[0667]

피페리딘 (17 μL, 0.18 mmol)을 EtOH (9 mL) 중 tert-부틸 13-시클로헥실-6-(3-에톡시-3-옥소프로파노일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (1.0 g, 1.79 mmol) 및 이소부티르알데히드 (16.4 mL, 179 mmol)의 교반 중인 용액에 실온에서 첨가하였다. 교반 3 시간 후, 추가적 양의 피페리딘 (38 μL, 0.40 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카겔 (바이오타지(등록상표), EtOAc/헥산 구배, $\lambda = 254$ nm에서 분획 수집) 상에서 정제하여 표제 화합물 (950 mg, 1.55 mmol, 87% 수율) (LCMS 및 NMR에 의해 일관됨)을 황색 발포체성의 끈적한 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.21 (1 H, s), 7.83 (1 H,

d, J=8.55 Hz), 7.71 (1 H, dd, J=8.55, 1.53 Hz), 7.55 (1 H, d, J=8.55 Hz), 7.45 (1 H, s),

7.12 (1 H, dd, J=8.55, 2.75 Hz), 6.85 - 6.94 (2 H, m), 5.77 - 5.89 (1 H, m), 4.08 - 4.17

(1 H, m), 3.88 - 3.96 (6 H, m), 2.77 - 2.86 (1 H, m), 2.20 - 2.29 (1 H, m), 2.01 - 2.14

(3 H, m), 1.73 - 1.81 (2 H, m), 1.65 (9 H, s), 1.34 - 1.43 (2 H, m), 1.16 - 1.31 (3 H,

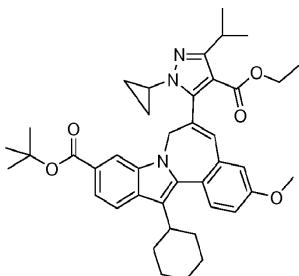
m), 0.86 - 1.03 (5 H, m), 0.69 - 0.81 (3 H, m).

[0668]

LC-MS 채류 시간 : 2.74 min; m/z (MH⁺): 612. LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (워터스 선파이어 5u C18 4.6×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 2 분, 유지 시간 2 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% 트리플루오로아세트산이었고, 용매 B는 10% H₂O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산이었다. MS 데이터는 전자분무 모드

의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0670] 중간체 KP2: tert-부틸 13-시클로헥실-6-(1-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)-3-이소프로필-1H-페라졸-5-일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트의 제조



[0671]

[0672]

DIEA (204 μ L, 1.17 mmol)를 에탄올 (9 mL) 중 tert-부틸 13-시클로헥실-6-((2Z)-2-(에톡시카르보닐)-4-메틸-2-펜테노일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (550 mg, 0.899 mmol) 및 시클로프로필히드라진 히드로클로라이드 (117 mg, 1.08 mmol) (WO 2005/040169, PCT/US2004/030190에 따라 제조)의 교반 중인 슬러리에 실온에서 첨가하였다. 슬러리를 실온에서 밤새 교반하였다. 추가적 양의 시클로프로필히드라진 히드로클로라이드 (117 mg, 1.08 mmol) 및 DIEA (204 μ L, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 1 시간 후, 슬러리가 용액이 되었다. 반응물을 75°C로 가열하였고, 3 일 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 7 분 동안 MW 조사 (160 °C)를 가하였다. 반응물을 농축시키고, 실리카겔 (바이오타지(등록상표), EtOAc/헥산 구배, λ = 254 nm에서 분획 수집) 상에서 정제하여 표제 화합물 (350 mg, 0.475 mmol, 53% 수율) (LCMS 및 NMR에 의해 일관됨)을 수득하였다.

1 H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.90 (1 H, s), 7.84 (1 H, d, J =8.24 Hz), 7.67 (1 H, dd, J =8.39, 1.37 Hz), 7.53 (1 H, d, J =8.55 Hz), 7.06 (1 H, dd, J =8.55, 2.75 Hz), 6.95 (1 H, d, J =2.75 Hz), 6.86 (1 H, s), 4.97 - 5.06 (1 H, m), 4.63 - 4.72 (1 H, m), 4.21 - 4.34 (1 H, m), 3.91 (4 H, s), 3.48 - 3.58 (1 H, m), 2.95 - 3.04 (1 H, m), 2.84 - 2.93 (1 H, m), 2.04 - 2.15 (3 H, m), 1.92 - 2.00 (1 H, m), 1.74 - 1.84 (2 H, m), 1.60 (9 H, s), 1.43 - 1.49 (1 H, m), 1.21 - 1.38 (10 H, m), 0.89 (4 H, s), 0.51 - 0.64 (1 H, m), -0.04 - 0.09 (1 H, m).

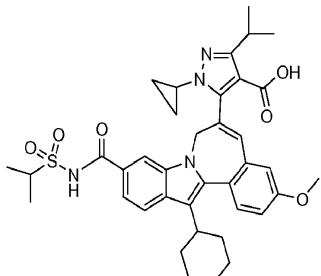
[0673]

[0674]

LC-MS 체류 시간: 3.14 min; m/z (MH $^+$): 664. LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (워터스 선파이어 5u C18 4.6 \times 50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B \rightarrow 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 2 분, 유지 시간 2 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% 트리플루오로아세트산이었고, 용매 B는 10% H₂O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산이었다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0675]

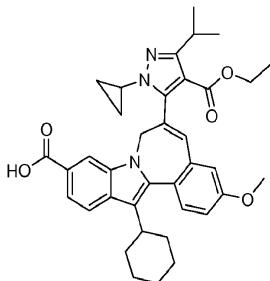
중간체 KP3: 5-(13-시클로헥실-10-((이소프로필술포닐)카르바모일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일)-1-시클로프로필-3-이소프로필-1H-페라졸-4-카르복실산의 제조



[0676]

[0677]

단계 1: 13-시클로헥실-6-(1-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)-3-이소프로필-1H-페라졸-5-일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산의 제조



[0678]

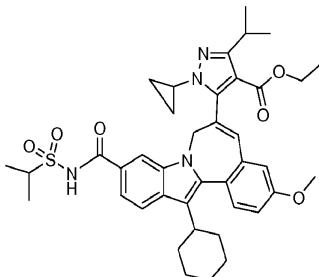
[0679] TFA (2.8 mL, 37 mmol)를 디클로로에탄 (5 mL) 중 tert-부틸 13-시클로헥실-6-(1-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)-3-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (350 mg, 0.527 mmol)의 교반 중인 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 2.5 시간 동안 교반한 후, 농축 건조시켜 예상했던 생성물 (320 mg, 0.526 mmol, 정량) (LCMS에 의해 일관됨)을 수득하였다.

[0680]

LC-MS 채류 시간: 2.44 min; m/z (MH⁺): 608. LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (워터스 선파이어 5u C18 4.6×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 2 분, 유지 시간 2 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% 트리플루오로아세트산이었고, 용매 B는 10% H₂O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산이었다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0681]

단계 2: 에틸 5-(13-시클로헥실-10-((이소프로필술포닐)카르바모일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일)-1-시클로프로필-3-이소프로필-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 제조



[0682]

[0683] EDC (151 mg, 0.790 mmol)를 디클로로에탄 (5 mL) 중 13-시클로헥실-6-(1-시클로프로필-4-(에톡시카르보닐)-3-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산 (320 mg, 0.527 mmol), 프로판-2-술폰아미드 (227 mg, 1.843 mmol), DMAP (193 mg, 1.58 mmol)의 교반 중인 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 1M HCl, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 예상했던 생성물 (375 mg, 0.526 mmol, 정량)을 밝은 갈색 잔류물 (LCMS에 의해 일관됨)로서 수득하였다.

[0684]

LC-MS 채류 시간: 2.19 min; m/z (MH⁺): 713. LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (워터스 엑스브릿지 5u C18 4.6×50 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 2 분, 유지 시간 2 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 5% MeOH / 95% H₂O / 10 mM 암모늄 아세테이트였고, 용매 B는 5% H₂O / 95% MeOH / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0685]

단계 3: 표제 화합물의 제조

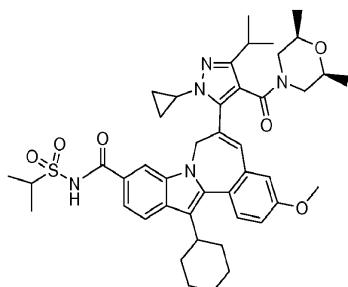
[0686]

LiOH (4 mL, 16.0 mmol, 4M 수성)를 THF (12 mL) 중 에틸 5-(13-시클로헥실-10-((이소프로필술포닐)카르바모일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일)-1-시클로프로필-3-이소프로필-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (375 mg, 0.526 mmol)의 교반 중인 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 이상 (biphasic) 혼합물을 에탄올 (6 mL) 및 H₂O (3 mL)로 희석시켰다. 반

응물을 6 시간 동안 교반한 후, 농축시키고, THF (6 mL), EtOH (6 mL) 및 NaOH (6 mL, 6.00 mmol, 1M 수성)로 희석시켰다. 반응물을 밤새 교반하였다. 추가적 양의 NaOH (6 mL, 6.00 mmol, 1M 수성)를 첨가하고, 반응물을 3 일 동안 실온에서 교반하였다. 추가적 양의 NaOH (6 mL, 6.00 mmol, 1M 수성)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 60°C로 7 시간 동안 가열한 후, 냉각시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 NaOH (6 mL, 6.00 mmol, 1M 수성)로 처리하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 50°C로 가열하고, 7 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc로 희석시키고, 1M HCl 및 포화 NaCl로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (370 mg, 0.330 mmol, 63% 수율) (LCMS에 의해 일관됨)를 수득하였다.

[0687] LC-MS 채류 시간: 2.18 min; m/z (MH⁺): 685. LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 3u C18 2.0×30 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 2 분, 유지 시간 2 분, 및 분석 시간 4 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 10% 아세토니트릴 / 90% H_2O / 0.1% 트리플루오로아세트산이었고, 용매 B는 10% H_2O / 90% 아세토니트릴 / 0.1% 트리플루오로아세트산이었다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0688] 실시예 KP1: 13-시클로헥실-6-(1-시클로프로필-4-(((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐)카르보닐)-3-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-N-(이소프로필술포닐)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드의 제조



[0689]

[0690] HATU (65.0 mg, 0.171 mmol)를 DMF (1 mL) 중 5-(13-시클로헥실-10-((이소프로필술포닐)카르바모일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일)-1-시클로프로필-3-이소프로필-1H-피라졸-4-카르복실산 (78 mg, 0.114 mmol), 시스-2,6-디메틸모르폴린 (28 μ L, 0.23 mmol), DIEA (80 μ L, 0.456 mmol)의 교반 중인 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 C18 컬럼 상에서 TFA 완충된 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 구배를 이용하여 정제용 역상 HPLC에 의해 정제하고, 농축시켜 표제 화합물 (28 mg, 0.035 mmol, 31% 수율) (LCMS 및 NMR에 의해 일관됨)(HPLC에 의한 순도가 충분함)을 수득하였다.

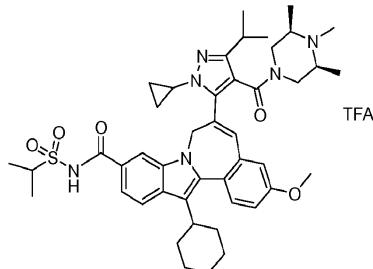
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.47 (0.75 H, br. s.), 10.15 (0.25 H, br. s.), 7.98 (0.25 H, d), 7.93 (0.75 H, d, J =8.55 Hz), 7.84 (0.75 H, s), 7.77 (0.25 H, s), 7.64 - 7.71 (1 H, m), 7.54 - 7.63 (1 H, m), 7.10 - 7.18 (1 H, m), 6.94 - 7.00 (1 H, m), 6.90 - 6.94 (2 H, m), 4.98 (0.75 H, d, J =15.87 Hz), 4.90 (0.25 H, d), 4.56 - 4.65 (1 H, m), 4.02 - 4.13 (1 H, m), 3.89 - 3.98 (4 H, m), 3.54 - 3.65 (1 H, m), 2.98 - 3.33 (9 H, m), 2.85 - 2.96 (2 H, m), 2.07 - 2.17 (2 H, m), 1.93 - 2.04 (2 H, m), 1.76 - 1.85 (2 H, m), 1.46 - 1.57 (5 H, m), 1.38 - 1.46 (2 H, m), 1.22 - 1.33 (3 H, m), 1.12 - 1.21 (2 H, m), 0.98 - 1.09 (2 H, m), 0.80 - 0.87 (2 H, m), 0.75 (2 H, d, J =6.10 Hz), 0.68 (2 H, d, J =6.10 Hz), 0.04 - 0.21 (1 H, m).

[0691]

[0692] LC-MS 채류 시간: 2.36 min; m/z (MH⁺): 782. LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 3u C18 2.0×30 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 2 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 3 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 10% 아세토니트릴 / 90% H_2O / 0.1% 트리플루오로아세트산이었고, 용매 B는 10% H_2O / 90% 아세토니트릴 / 0.1% 트리플루오로아세트산이었다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0693] 추가적 HPLC 방법: 용매 A = 5% CH₃CN/95% H₂O/0.1% TFA, 용매 B = 95% CH₃CN/5% H₂O/0.1% TFA, 출발 %B = 10, 최종 %B = 100, 구배 시간 = 15 분, 정지 시간 = 18 분, 유량 = 1 ml/분. 컬럼: 워터스 선파이어 C-18, 4.6 × 150 mm, 3.5 mm, Rt = 17.45 분, 순도 = 99%; 컬럼: 워터스 엑스브릿지 페닐 컬럼 4.6 × 150 mm, 3.5 mm, Rt = 14.56 분, 순도 = 98%.

[0694] 실시예 KP2: 13-시클로헥실-6-(1-시클로프로필-3-이소프로필-4-((3R,5S)-3,4,5-트리메틸-1-피페라지닐)카르보닐)-1H-피라졸-5-일)-N-(이소프로필술포닐)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드의 제조



[0695]

[0696] HATU (65.0 mg, 0.171 mmol)를 DMF (1 mL) 중 5-(13-시클로헥실-10-(이소프로필술포닐)카르바모일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일)-1-시클로프로필-3-이소프로필-1H-피라졸-4-카르복실산 (78 mg, 0.114 mmol), (2S,6R)-1,2,6-트리메틸피페라진 디히드로클로라이드 (46 mg, 0.23 mmol), DIEA (80 μL, 0.456 mmol)의 교반 중인 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 C18 컬럼 상에서 TFA 완충된 H₂O/CH₃CN 구배를 이용하여 정제용 역상 HPLC에 의해 정제하고, 농축시켜 표제 화합물 (31 mg, 0.033 mmol, 29% 수율) (LCMS 및 NMR에 의해 일관됨)(HPLC에 의한 순도가 충분함)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.37 (1 H, br. s.), 7.93 - 7.90 (2 H, m), 7.76 - 7.83 (1 H, m), 7.53 - 7.64 (1 H, m), 7.10 - 7.19 (1 H, m), 6.93 - 7.02 (2 H, m), 4.99 (1 H, d), 4.63 (1 H, d), 4.03 - 4.12 (1 H, m), 3.92 - 3.99 (3 H, m), 3.81 - 3.91 (1 H, m), 3.54 - 3.61 (1 H, m), 3.37 - 3.47 (1 H, m), 3.19 - 3.32 (1 H, m), 2.87 - 3.05 (2 H, m), 2.24 - 2.33 (2 H, m), 1.76 - 2.11 (19 H, m), 1.47 - 1.59 (5 H, m), 1.23 - 1.31 (4 H, m), 1.16 - 1.23 (3 H, m), 1.03 - 1.09 (2 H, m), 0.95 - 1.01 (2 H, m), 0.21 - 0.33 (1 H, m).

[0697]

[0698] LC-MS 채류 시간: 1.75 min; m/z (MH⁺): 795. LC 테이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 3u C18 2.0 × 30 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 ml/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 2 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 3 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 10% 아세토니트릴 / 90% H₂O / 0.1% 트리플루오로아세트산이었고, 용매 B는 10% H₂O / 90% 아세토니트릴 / 0.1% 트리플루오로아세트산이었다. MS 테이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0699]

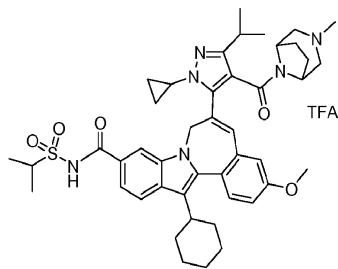
추가적 HPLC 방법: 용매 A = 5% CH₃CN/95% H₂O/0.1% TFA, 용매 B = 95% CH₃CN/5% H₂O/0.1% TFA, 출발 %B = 10, 최종 %B = 100, 구배 시간 = 15 분, 정지 시간 = 18 분, 유량 = 1 ml/분. 컬럼: 워터스 선파이어 C-18, 4.6 × 150 mm, 3.5 mm, Rt = 10.61 분, 순도 = 96%; 컬럼: 워터스 엑스브릿지 페닐 컬럼 4.6 × 150 mm, 3.5 mm, Rt = 11.47 분, 순도 = 96%.

[0700]

실시예

KP3:

13-시클로헥실-6-(1-시클로프로필-3-이소프로필-4-((3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐)-1H-피라졸-5-일)-N-(이소프로필술포닐)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드의 제조



[0701]

[0702] HATU (65.0 mg, 0.171 mmol)를 DMF (1 mL) 중 5-(13-시클로헥실-10-((이소프로필술포닐)카르바모일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일)-1-시클로프로필-3-이소프로필-1H-피라졸-4-카르복실산 (78 mg, 0.114 mmol), 3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄 디히드로클로라이드 (45 mg, 0.23 mmol), DIEA (80 μ L, 0.456 mmol)의 교반 중인 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 C18 컬럼 상에서 적합하게는 완충된 H_2O/CH_3CN 구배를 이용하여 정제용 역상 HPLC에 의해 정제하고, 농축시켜 표제 화합물 (37 mg, 0.041 mmol, 36% 수율) (LCMS 및 NMR에 의해 일관됨)(HPLC에 의한 순도가 충분함)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.54 (.25 H, br. s.),
 10.39 (.75 H, br. s.), 7.86 - 8.01 (1 H, m), 7.65 - 7.76 (1 H, m), 7.55 - 7.65 (2 H, m),
 7.11 - 7.18 (1 H, m), 7.01 - 7.08 (1 H, m), 6.90 - 7.00 (1 H, m), 4.75 - 4.92 (1 H, m),
 4.52 - 4.72 (1 H, m), 3.99 - 4.17 (1 H, m), 3.90 - 4.00 (3 H, m), 3.81 - 3.90 (1 H, m),
 3.51 - 3.64 (1 H, m), 3.37 - 3.49 (1 H, m), 3.10 - 3.28 (2 H, m), 2.80 - 2.99 (2 H, m),
 2.53 - 2.67 (2 H, m), 2.37 - 2.50 (1 H, m), 1.94 (19 H, m), 1.38 - 1.46 (2 H, m), 1.35 -
 1.38 (2 H, m), 1.32 (3 H, m), 1.16 - 1.24 (2 H, m), 0.99 - 1.10 (2 H, m), 0.72 - 0.93 (1
 H, m), 0.09 - 0.28 (1 H, m).

[0703]

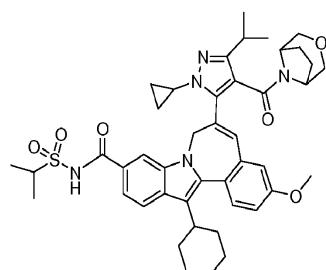
[0704] LC-MS 채류 시간: 1.78 min; m/z (MH $^+$): 793. LC 데이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 3u C18 2.0 \times 30 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 파장 220 nm) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B \rightarrow 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 2 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 3 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 10% 아세토니트릴 / 90% H_2O / 0.1% 트리플루오로아세트산이었고, 용매 B는 10% H_2O / 90% 아세토니트릴 / 0.1% 트리플루오로아세트산이었다. MS 데이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0705]

추가적 HPLC 방법: 용매 A = 5% $CH_3CN/95\% H_2O/0.1\% TFA$, 용매 B = 95% $CH_3CN/5\% H_2O/0.1\% TFA$, 출발 %B = 10, 최종 %B = 100, 구배 시간 = 15 분, 정지 시간 = 18 분, 유량 = 1 mL/분. 컬럼: 워터스 선파이어 C-18, 4.6 \times 150 mm, 3.5 mm, Rt = 10.97 분, 순도 = 98%; 컬럼: 워터스 엑스브릿지 페닐 컬럼 4.6 \times 150 mm, 3.5 mm, Rt = 11.80 분, 순도 = 98%.

[0706]

실시예 KP4: 13-시클로헥실-6-(1-시클로프로필-3-이소프로필-4-(3-옥사-8-아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일)-N-(이소프로필술포닐)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드의 제조



[0707]

[0708] HATU (65.0 mg, 0.171 mmol)를 DMF (1 mL) 중 5-(13-시클로헥실-10-((이소프로필술포닐)카르바모일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일)-1-시클로프로필-3-이소프로필-1H-피라졸-4-카르복실산 (78 mg, 0.114 mmol), 3-옥사-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드 (34 mg, 0.23 mmol), DIEA (80 μ L, 0.456 mmol)의 교반 중인 용액에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 C18 컬럼 상에

서 TFA 완충된 $H_2O/MeOH$ 구배를 이용하여 정제용 역상 HPLC에 의해 정제하고, 농축시켜 표제 화합물 (30 mg, 0.038 mmol, 34% 수율) (LCMS 및 NMR에 의해 일관됨)(HPLC에 의한 순도가 충분함)을 수득하였다.

1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 10.98 (1 H, br. s.), 7.89 - 7.97 (1 H, m), 7.81 - 7.86 (1 H, m), 7.64 - 7.77 (1 H, m), 7.55 - 7.63 (1 H, m), 7.10 - 7.16 (1 H, m), 6.92 - 7.02 (2 H, m), 4.84 - 4.99 (1 H, m), 4.57 - 4.68 (1 H, m), 4.00 - 4.11 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 3.49 - 3.57 (2 H, m), 3.32 - 3.39 (1 H, m), 3.21 - 3.29 (1 H, m), 3.12 - 3.19 (1 H, m), 2.96 - 3.07 (1 H, m), 2.81 - 2.96 (1 H, m), 2.66 - 2.79 (1 H, m), 2.05 - 2.16 (2 H, m), 1.95 - 2.04 (1 H, m), 1.74 - 1.86 (2 H, m), 1.53 - 1.57 (4 H, m), 1.43 - 1.51 (5 H, m), 1.36 - 1.42 (4 H, m), 1.31 - 1.36 (2 H, m), 1.24 - 1.29 (3 H, m), 1.17 - 1.24 (3 H, m), 1.05 - 1.15 (1 H, m), 0.93 - 1.02 (2 H, m), 0.82 - 0.91 (1 H, m), 0.51 - 0.68 (1 H, m).

[0709]

LC-MS 채류 시간: 2.36 min; m/z (MH $^+$): 780. LC 테이터는 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 (페노메넥스(등록상표) 루나 3u C18 2.0×30 mm 컬럼 장착, SPD-10AV UV-비스 검출기 사용, 검출기 과장 220 nM) 상에서 기록하였다. 용리 조건으로 유량 5 mL/분, 구배 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B, 구배 시간 2 분, 유지 시간 1 분, 및 분석 시간 3 분을 이용하였고, 여기서 용매 A는 10% 아세토나트릴 / 90% H_2O / 0.1% 트리플루오로아세트산이었고, 용매 B는 10% H_2O / 90% 아세토나트릴 / 0.1% 트리플루오로아세트산이었다. MS 테이터는 전자분무 모드의 LC를 위하여 마이크로매스(등록상표) 플랫폼을 이용하여 측정하였다.

[0710]

추가적 HPLC 방법: 용매 A = 5% MeOH/95% $H_2O/10$ mM 중탄산암모늄, 용매 B = 95% MeOH/5% $H_2O/10$ mM 중탄산암모늄, 출발 %B = 10, 최종 %B = 100, 구배 시간 = 15 분, 정지 시간 = 18 분, 유량 = 1 mL/분. 컬럼: 페노메넥스(등록상표) 제미니(Gemini) C1 C-18, 4.6 × 150 mm, 3 mm, Rt = 15.84 분, 순도 = 100%; 컬럼: 워터스 엑스브릿지 페닐 컬럼 4.6 × 150 mm, 3.5 mm, Rt = 15.96 분, 순도 = 100%.

[0711]

하기 모든 화합물에 대하여 하기 조건으로 (개별 과정에 언급된 다른 조건은 제외) 정제용 HPLC 정제를 수행하였다.

[0712]

용매 A: 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA;

용매 B: 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA;

컬럼: 페노메넥스(등록상표) 루나 액시아(AXIA) 5 u 21×100 mm S5.

[0713]

LCMS 방법: 개별 과정에 언급된 것을 제외하고는, 방법 1에 사용된 모든 LCMS 분석 조건.

[0714]

방법 1:

출발 % B: 0

최종 % B: 100

구배 시간: 4 분

정지 시간: 5 분

유량: 4 mL/분

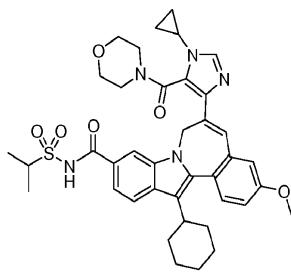
과장: 220

용매 A: 10% MeOH / 90% H_2O / 0.1% 트리플루오로아세트산

용매 B: 10% H_2O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산

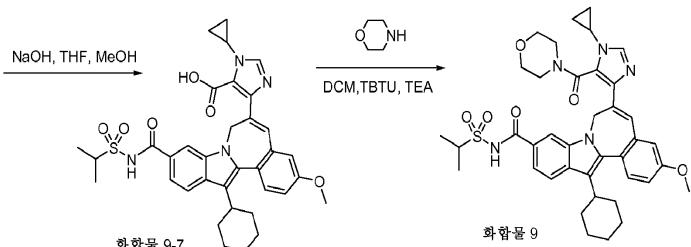
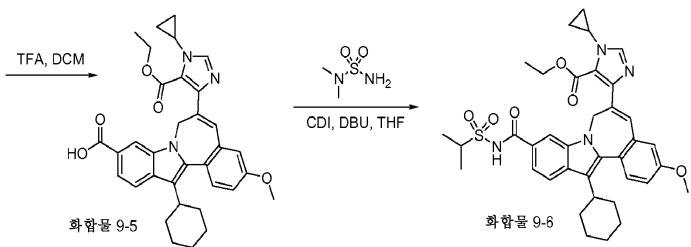
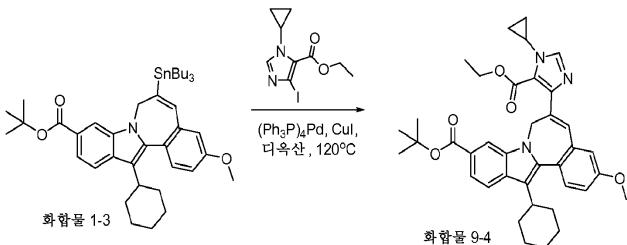
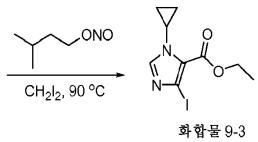
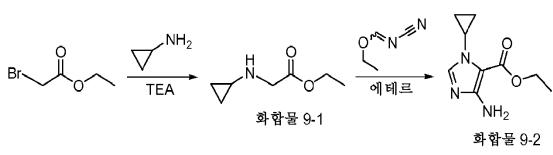
컬럼: 페노메넥스(등록상표) 루나 3.0×50 mm S10

13-시클로헥실-6-(1-시클로프로필-5-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(이소프로필술포닐)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드



[0728]

화합물 9의 합성을 도시하는 반응식:



[0730]

단계 1: 화합물 9-1의 제조

[0732]

에테르 (20 mL) 중 시클로프로판아민 (0.8 g, 14.01 mmol) 및 TEA (1.673 mL, 12.00 mmol)의 용액에 에틸 2-브로모아세테이트 (1.109 mL, 10 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 농축시키고 잔류물을 헥산으로 희석시켰다. 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켜 화합물 9-1로서의 오일 (1.432 g, 100%)을 수득하였다. 조 생성물을 다음 단계에서 사용하였다.

[0733]

단계 2: 화합물 9-2의 제조

[0734]

에테르 (5 mL) 중 화합물 9-1 (1.3 g, 9.08 mmol)에 에테르 (5 mL) 중 에틸 N-시아노포름이미데이트 (0.891 g, 9.08 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 유지성 (grease) 잔류물에 EtOH (5 mL) 및 칼륨 tert-부톡시드 (1.223 g, 10.90 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을

실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, EtOAc로 희석시키고, 포화 NaHCO_3 , 포화 NaCl 로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 9-2로서의 황색 고체 (0.79 g, 4.05 mmol, 44.6% 수율)를 수득하였다. 조 생성물을 다음 단계에서 사용하였다.

LC/MS m/z 195

$(\text{M}+\text{H})^+$ 196, RT = 1.027 min; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.35 - 7.45 (1 H, m), 4.25 - 4.35 (2 H, m), 3.48 (1 H, ddd, $J=7.30, 3.53, 3.27$ Hz), 1.32 - 1.38 (3 H, m), 0.96 - 1.02 (2 H, m), 0.92 - 0.96 (2 H, m).

[0735]

단계 3: 화합물 9-3의 제조

[0737]

아세토니트릴 (8 mL) 중 화합물 9-2 (0.820 g, 4.20 mmol) 및 I₂ (4.58 g, 18.06 mmol)의 용액에 45°C에서 이소펜틸 니트라이트 (0.677 mL, 5.04 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 45°C에서 3 시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 포화 Na_2SO_3 , 포화 NaCl 로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 소량의 염화메틸렌 중에 용해시키고, 80 g 실리카겔 카트리지에 충전하고, 이를 헥산 중 0-100% EtOAc의 20 분 구배로 용리시켰다. 바람직한 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 화합물 9-3으로서의 황색 오일 (0.31 g, 1.013 mmol, 24.11% 수율)을 수득하였다.

LC/MS m/z 306

$(\text{M}+\text{H})^+$ 307, RT = 1.92 min; ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.51 (1 H, s), 4.31 - 4.43 (2 H, m), 3.61 (1 H, ddd, $J=7.49, 3.59, 3.27$ Hz), 1.37 - 1.47 (3 H, m), 1.04 - 1.13 (2 H, m), 0.87 - 0.97 (2 H, m).

[0738]

단계 4: 화합물 9-4의 제조

[0740]

5 mL 마이크로파 용기에 화합물 1-3 (0.694 g, 0.947 mmol), 화합물 9-3 (0.290 g, 0.947 mmol) 및 구리(I) 요오드화물 (0.018 g, 0.095 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 로 탈기시킨 후, 테트라카이스 (0.109 g, 0.095 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 오일조에서 120°C에서 5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켜 대부분의 용매를 제거하였다. 잔류물을 소량의 염화메틸렌 중에 용해시키고, 40 g의 실리카겔 카트리지에 충전하고, 이를 헥산 중 0-80% EtOAc의 25 분 구배로 용리시켰다. 바람직한 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 화합물 9-4로서의 황색 고체 (0.22 g, 0.351 mmol, 37.0% 수율)를 수득하였다.

[0741]

LC/MS m/z 621 ($\text{M}+\text{H})^+$ 622.5, RT = 4.31 min.

[0742]

단계 5: 화합물 9-5의 제조

[0743]

DCM (2 mL) 중 화합물 9-4 (0.22 g, 0.354 mmol)의 용액에 TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 대부분의 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc로 희석시키고, 1N HCl, 포화 NaCl 로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 9-5로서의 황색 고체 (0.20 g, 0.354 mmol, 100% 수율)를 수득하였다.

[0744]

LC/MS m/z 565 ($\text{M}+\text{H})^+$ 566, RT = 3.91 min.

[0745]

단계 6: 화합물 9-6의 제조

[0746]

THF (3 mL) 중 화합물 9-5 (0.20 g, 0.354 mmol)의 혼합물에 CDI (0.126 g, 0.778 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 0.5 시간 동안 가열한 후, 냉각시켰다. 프로판-2-솔폰아미드 (0.13 g, 1.055 mmol) 및 DBU (0.176 mL, 1.167 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 조 생성물을 소량의 염화메틸렌 중에 용해시키고, 80 g의 실리카겔 카트리지에 충전하고, 이를 CH_2Cl_2 중 0-15% MeOH의 20 분 구배로 용리시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 화합물 9-6으로서의 황색 고체 (0.156 g, 0.233 mmol, 59.8% 수율)를 수득하였다.

[0747]

LC/MS m/z 670 ($\text{M}+\text{H})^+$ 671, RT = 3.713 min.

[0748] 단계 7: 화합물 9-7의 제조

[0749] THF (2 mL) 및 MeOH (0.500 mL) 중 화합물 9-6 (0.12 g, 0.179 mmol)의 용액에 1 N NaOH (1 mL, 1.000 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 EtOAc로 희석시키고, 1 N HCl, 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 9-7로서의 황색 고체 (0.11 g, 0.171 mmol, 96% 수율)를 수득하였다.

[0750] LC/MS m/z 642 (M+H)⁺ 643, RT = 3.48 min.

[0751] 단계 8: 화합물 9의 제조

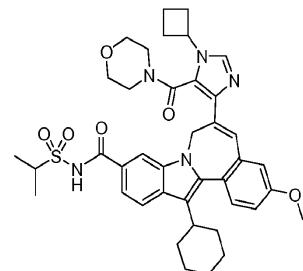
[0752] DCM (1 mL) 중 화합물 9-7 (0.025 g, 0.039 mmol)의 용액에 TEA (0.1 mL, 0.717 mmol), 모르폴린 (0.03 mL, 0.039 mmol) 및 이어서 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (0.025 g, 0.078 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 건조시키고 잔류물을 MeOH에 재용해시키고, 여과하고, 역상 정제용-HPLC에 의해 정제하였다. 주요 피크로부터의 분획을 스피드백(등록상표) tp에서 밤새 증발시켜 화합물 9 모노 TFA 염 (0.020 g, 0.023 mmol, 59.1% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

LC/MS m/z 711 (M+H)⁺ 712.48, RT = 3.65

min. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.59 (1 H, s), 8.19 (1 H, br. s.), 7.89 (1 H, d, J=8.81 Hz), 7.65 (1 H, d, J=8.06 Hz), 7.51 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.04 - 7.14 (2 H, m), 6.94 (1 H, br. s.), 5.40 (1 H, br. s.), 4.52 (1 H, d, J=14.60 Hz), 4.01 (1 H, d, J=6.80 Hz), 3.96 (3 H, s), 3.89 (6 H, br. s.), 2.86 (2 H, br. s.), 2.68 (2 H, br. s.), 2.36 (1 H, br. s.), 2.22 (1 H, br. s.), 2.01 (6 H, br. s.), 1.77 (3 H, d, J=9.82 Hz), 1.36 - 1.54 (6 H, m), 1.19 - 1.28 (3 H, m), 0.89 (1 H, br. s.).

[0753]

[0754] 화합물 10의 제조: 6-(1-시클로부틸-5-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-이미다졸-4-일)-13-시클로헥실-N-(이소프로필술포닐)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드



[0755]

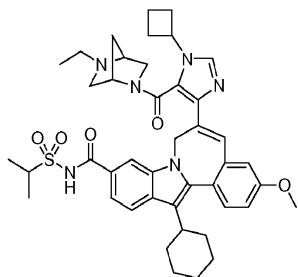
[0756] 화합물 9의 제조에서와 같이 제조하였다.

LC/MS m/z 725

(M+H)⁺ 726.4, RT = 3.64 min. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.61 (1 H, br. s.), 8.25 (1 H, br. s.), 7.89 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.67 (1 H, d, J=8.06 Hz), 7.52 (1 H, d, J=8.81 Hz), 7.10 (1 H, dd, J=8.81, 2.52 Hz), 7.03 (1 H, br. s.), 6.93 (1 H, br. s.), 5.47 (1 H, d, J=15.11 Hz), 4.80 (1 H, t, J=8.18 Hz), 4.53 (1 H, d, J=14.35 Hz), 3.96 (3 H, s), 3.89 (1 H, s), 3.82 (1 H, br. s.), 3.51 (2 H, s), 3.21 (1 H, br. s.), 2.86 (2 H, br. s.), 2.62 (3 H, br. s.), 2.57 (2 H, br. s.), 2.34 (4 H, br. s.), 2.00 (6 H, d, J=11.58 Hz), 1.76 (3 H, br. s.), 1.18 - 1.57 (7 H, m), 1.18 - 1.26 (1 H, m).

[0757]

[0758] 6-(1-시클로부틸-5-((5-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일)카르보닐)-1H-이미다졸-4-일)-13-시클로헥실-N-(이소프로필술포닐)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드

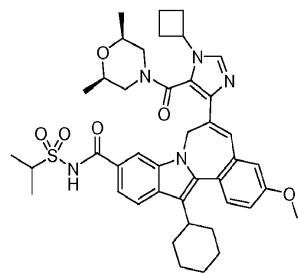


[0759]

[0760] 화합물 9의 제조에서와 같이 제조하였다. LC/MS m/z 764 ($M+H$)⁺ 765.49, RT = 3.33 min.

[0761]

6-(1-시클로부틸-5-(((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐)카르보닐)-1H-이미다졸-4-일)-13-시클로헥실-N-(이소프로필су포닐)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드

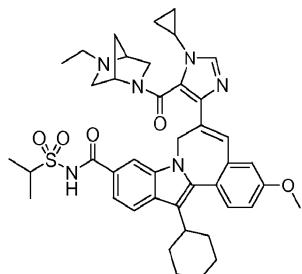


[0762]

[0763] 화합물 9의 제조에서와 같이 제조하였다. LC/MS m/z 753 ($M+H$)⁺ 754.5, RT = 3.798 min.

[0764]

13-시클로헥실-6-(1-시클로프로필-5-((5-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일)카르보닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(이소프로필су포닐)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드

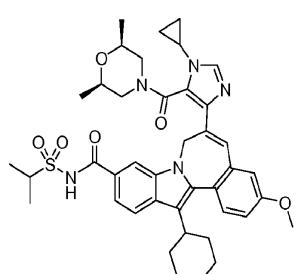


[0765]

[0766] 화합물 9의 제조에서와 같이 제조하였다. LC/MS m/z 750 ($M+H$)⁺ 751.39, RT = 3.303 min.

[0767]

13-시클로헥실-6-(1-시클로프로필-5-(((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐)카르보닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(이소프로필су포닐)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드



[0768]

[0769] 화합물 9의 제조에서와 같이 제조하였다.

LC/MS m/z 739

(M+H)⁺ 740.47, RT = 3.81 min. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.56 (1 H, d, *J*=9.16 Hz), 7.89 (2 H, t, *J*=8.09 Hz), 7.67 (1 H, dd, *J*=13.58, 8.39 Hz), 7.49 - 7.54 (2 H, m), 7.10 (1 H, dd, *J*=8.55, 2.14 Hz), 6.93 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 5.43 (1 H, d, *J*=14.95 Hz), 4.50 (1 H, d, *J*=14.34 Hz), 4.02 - 4.09 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 3.89 (4 H, d, *J*=3.36 Hz), 3.51 (1 H, s) 3.40 (1 H, s), 2.83 - 2.93 (2 H, m), 1.99 - 2.11 (5 H, m), 1.79 (3 H, br. s.), 1.46 (4 H, br. s.), 1.44 (7 H, dd, *J*=7.02, 3.36 Hz), 1.20 - 1.28 (3 H, m), 1.09 (2 H, d, *J*=5.80 Hz), 1.06 (1 H, d, *J*=5.80 Hz), 0.89 (1 H, br. s.), 0.72 (1 H, br. s.).

[0770]

생물학적 방법

[0772]

본 발명의 화합물은 하기의 HCV RdRp 검정에서 측정된 바와 같이 HCV NS5B에 대한 활성이 입증되었다.

[0773]

HCV NS5B RdRp 클로닝, 발현 및 정제

[0774]

HCV (유전자형 1b)의 NS5B 단백질을 코딩하는 cDNA를 pET21a 발현 벡터 내로 클로닝하였다. 상기 단백질은 18 개 아미노산의 C-말단 절단형으로 발현되어 가용성이 증대되었다. 이. 콜라이(*E. coli*) 컴페턴트(competent) 세포주 BL21(DE3)을 단백질 발현에 사용하였다. 배양물이 600 nm에서 광학 밀도 2.0에 도달할 때까지, 배양물을 37°C에서 약 4시간 동안 성장시켰다. 배양물을 20°C로 냉각시키고, 1 mM IPTG로 유도시켰다. 새로운 앰피실린을 최종 농도 50 μg/ml로 첨가하고, 세포를 밤새 20°C에서 성장시켰다.

[0775]

세포 펠렛 (3 L)을 정제를 위해 용균시켜 15 내지 24 mg의 정제된 NS5B를 수득하였다. 용균 완충액은 20 mM 트리스(Tris)-HCl (pH 7.4), 500 mM NaCl, 0.5% 트리톤 X-100, 1 mM DTT, 1 mM EDTA, 20% 글리세롤, 0.5 mg/ml 리소자임, 10 mM MgCl₂, 15 ug/ml의 데옥시리보뉴클레아제 I 및 완전 TM 프로테아제 억제제 정제 (로슈(Roche))로 구성되어 있다. 용균 완충액을 첨가한 후, 냉동된 세포 펠렛을 조직 균질화기를 사용하여 재현탁시켰다. 샘플의 점성을 감소시키기 위해, 브랜슨(Branson) 소니케이터에 부착된 마이크로팁을 사용하여 용균물 분취액을 얼음 상에서 초음파처리하였다. 초음파처리된 용균물을 100,000×g에서 1시간 동안 4°C에서 원심분리하고, 0.2 μm 필터 유닛 (코닝(Corning))을 통해 여과하였다.

[0776]

헤파린(Heparin) 세파로스 CL-6B, 폴리U 세파로스 4B 및 듀얼-글로(Dual-Glo) SP 세파로스 (파마시아(Pharmacia))의 3개 연속 크로마토그래피 단계를 사용하여 단백질을 정제하였다. 크로마토그래피 완충액은 상기 용균 완충액과 동일하되, 리소자임, 데옥시리보뉴클레아제 I, MgCl₂ 또는 프로테아제 억제제를 함유하지 않았고, 단백질을 컬럼 상에 충전시키기 위한 요건에 따라 완충액의 NaCl 농도를 조정하였다. 컬럼 유형에 따라 길이가 5 내지 50 컬럼 부피로 다양한 각각의 컬럼을 NaCl 구배로 용리하였다. 최종 크로마토그래피 단계 후, 효소의 생성 순도는 SDS-PAGE 분석에 기초하여 >90%였다. 효소를 분취하여 -80°C에서 보관하였다.

[0777]

표준 HCV NS5B RdRp 효소 검정

[0778]

HCV RdRp 유전자형 1b 검정은 96웰 플레이트 (코스타(Costar) 3912)에서 최종 부피 60 μl로 실행하였다. 검정 완충액은 20 mM 헤파스(Hepes) (pH 7.5), 2.5 mM KC1, 2.5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 1.6 U RNase 억제제 (프로메가(Promega) N2515), 0.1 mg/ml의 BSA (프로메가 R3961) 및 2% 글리세롤로 구성되어 있다. 모든 화합물을 DMSO 중에 연속 희석하고 (3배), 물 중에 추가로 희석하여, 검정시에 DMSO의 최종 농도가 2%가 되도록 하였다. HCV RdRp 유전자형 1b 효소를 최종 농도 28 nM로 사용하였다. 폴리A 주형을 6 nM로 사용하였고, 바이오티닐화된 올리고-dT12 프라이머는 최종 농도 180 nM로 사용하였다. 주형은 상업적으로 구입하였다 (아머샴(Amersham) 27-4110). 바이오티닐화된 프라이머는 시그마 제노시스(Sigma Genosys)에 의해 제조되었다. ³H-UTP는 0.6 μCi (0.29 μM의 총 UTP)로 사용하였다. 효소를 첨가하여 반응을 개시하고, 30°C에서 60분 동안 인큐베이션하고, SPA 비드 (4 μg/μl, 아머샴 RPNQ 0007)를 함유한 50 mM EDTA 25 μl를 첨가하여 반응을 중단시켰다. 실온에서 1시간 초과로 인큐베이션한 후, 플레이트를 팩카드 탑 카운트(Packard TOPCOUNT, 등록상표) NXT 상에서 판독하였다.

[0779]

변형된 HCV NS5B RdRp 효소 검정

[0780]

변형된 효소 검정은 하기를 제외하고는 본질적으로 표준 효소 검정에 대해 기재된 바와 같이 수행하였다: 프라

이미와 비드를 검정 완충액 중에 혼합하고 실온에서 1시간 동안 인큐베이션함으로써, 바이오티닐화된 올리고 dT12 프라이머를 스트렙타비딘-코팅된 SPA 비드 상에 미리 포착시켰다. 원심분리한 후에 결합되지 않은 프라이머를 제거하였다. 프라이머-결합된 비드를 20 mM 헤페스 완충액 (pH 7.5) 중에 재현탁시키고, 최종 농도 20 nM의 프라이머 및 0.67 μ g/ μ l의 비드를 검정에서 사용하였다. 검정 시 첨가 순서는 다음과 같다: 효소 (14 nM)를 희석된 화합물에 첨가한 후에, 주형 (0.2 nM), 3H-UTP (0.6 μ Ci, 0.29 μ M) 및 프라이머-결합된 비드의 혼합물을 첨가하여 반응을 개시하였다 (제시된 농도는 최종 농도임). 반응이 30°C에서 4시간 동안 진행되도록 하였다.

[0781] 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 7개의 상이한 [I]를 사용하여 측정하였다. IC₅₀ 값은 식 $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$ 을 사용하여 억제율로부터 계산하였다.

[0782] FRET 검정 준비

[0783] HCV FRET 스크리닝 검정을 수행하기 위해 96-웰 세포 배양 플레이트를 사용하였다. FRET 웨პ티드 (아나스펙, 인크.(Anaspec, Inc.)) (문헌 [Taliani et al., Anal. Biochem., 240:60-67 (1996)])는, 웨პ티드의 한쪽 말단 근처에는 형광 공여자인 EDANS를 함유하고, 다른쪽 말단 근처에는 수용자인 DABCYL을 함유한다. 웨პ티드의 형광은 공여자와 수용자 사이의 분자간 공명 에너지 전이 (RET)에 의해 소멸되지만, NS3 프로테아제가 웨პ티드를 절단하면, 그 생성물이 RET 소멸로부터 방출되어, 공여자의 형광이 분명해진다. 검정 시약은 하기와 같이 제조하였다: 프로메가로부터의 5X 세포 루시페라제 세포 배양 용균 시약 (#E153A)을 dH₂O로 1X 희석하고, NaCl 을 최종 농도 150 mM로 첨가하고, FRET 웨პ티드를 2 mM 원액으로부터 20 μ M의 최종 농도로 희석하였다.

[0784] 플레이트를 준비하기 위해, 레닐라(Renilla) 루시페라제 리포터 유전자가 존재하거나 존재하지 않는 HCV 레플리콘(replicon) 세포를 트립신처리하여 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 넣고, 적정된 시험 화합물을 컬럼 3에서 12 까지 첨가하고; 컬럼 1 및 2에는 대조군 화합물 (HCV 프로테아제 억제제)이 함유되었고, 바닥 열에는 화합물 없이 세포가 함유되었다. 이어서 플레이트를 37°C의 CO₂ 인큐베이터에 넣었다.

[0785] 검정

[0786] 상기 (FRET 검정 준비)에 기재된 시험 화합물의 첨가 이후에, 다양한 시점에서 플레이트를 제거하고, 알라마 블루(Alamar blue) 용액 (트렉 디아그노스틱스(Trek Diagnostics), #00-100)을 세포 독성의 척도로서 웰마다 첨가하였다. 사이토플라워(CYTOFLUOR, 등록상표) 4000 기기 (피이 바이오시스템즈(PE Biosystems))에서 판독한 후, 플레이트를 PBS로 헹군 다음, 상기 (FRET 검정 준비)에 기재된 FRET 웨პ티드 검정 시약 30 μ l를 웰마다 첨가하여 FRET 검정에 사용하였다. 그 후, 플레이트를 340 여기/490 방출, 20회 주기를 위한 자동 모드, 및 동적 모드에서의 플레이트 판독으로 설정된 사이토플라워(등록상표) 4000 기기에 넣었다. 통상적으로, 판독 후 종말 점 분석을 사용하였을 때 신호 대 노이즈는 3배 이상이었다. 별법으로, 알라마 블루 판독 후, 플레이트를 PBS 로 헹구고, 페놀 레드를 함유하지 않은 DMEM (고 글루코스) 50 μ l를 첨가하고, 이 후 상기 플레이트를 프로메가 듀얼-글로(등록상표) 루시페라제 검정 시스템을 이용하는 루시페라제 검정에 사용하였다.

[0787] 화합물 분석은 상대적인 HCV 레플리콘 억제 및 상대적인 세포독성 값의 정량화에 의해 측정되었다. 세포독성 값을 계산하기 위해, 대조군 웰로부터의 평균 알라마 블루 형광 신호를 100% 무독성으로 설정하였다. 그 후, 화합물 시험 웰 각각의 개별 신호를 평균 대조군 신호로 나누고 100%를 곱하여 세포독성률(%)을 측정하였다. HCV 레플리콘 억제값을 계산하기 위해서, 검정 기간 말기에 최고량의 HCV 프로테아제 억제제를 함유한 2개의 웰로부터 평균 백그라운드 값을 얻었다. 이를 수치는 나이브 Huh-7 세포로부터 얻은 것과 유사하였다.

[0788] 이어서, 백그라운드 수치를 대조군 웰로부터 얻은 평균 신호에서 빼고, 이 수치를 100% 활성으로 사용하였다. 이어서, 화합물 시험 웰 각각의 개별 신호에서 백그라운드를 뺀 후에 평균 대조군 값으로 나누고 100%를 곱하여 활성 퍼센트를 측정하였다. 프로테아제 억제제 적정을 위한 EC₅₀ 값은 FRET 또는 루시페라제 활성에서 50% 감소를 유발하는 농도로서 계산하였다. 화합물 플레이트에 대해 생성된 2개의 수치, 즉 세포독성 백분율 및 활성 백분율을 사용하여 추가 분석에서 해당 화합물을 판단하였다.

[0789] HCV 레플리콘 루시페라제 리포터 검정

[0790] HCV 바이러스성 복제에 대한 개시내용에 기재된 화합물의 억제 효과를 모니터링하기 위하여 HCV 레플리콘 루시페라제 검정을 개발하였다. 레플리콘 루시페라제 리포터 검정의 이용이 먼저 문헌 [Krieger et al. (Krieger, N. et al., J. Virology, 75(10):4614-4624 (2001))]에 기재되어 있다. HCV 레플리콘을 구성적으로 발현하는

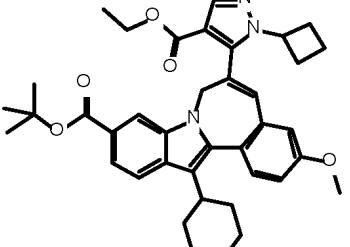
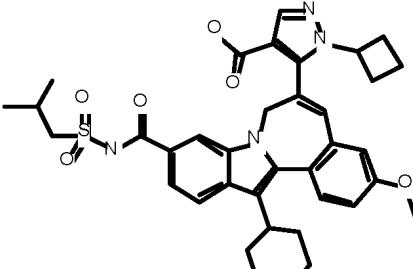
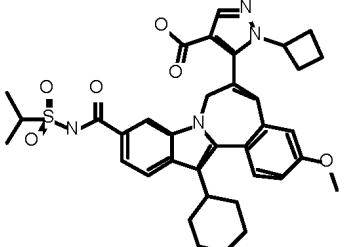
HUH-7 세포를, 10% 태아 소 혈청 (FCS) (시그마) 및 1 mg/ml G418 (깁코(Gibco)-BRL)을 함유하는 둘베코 개질 이글 배지 (Dulbecco's Modified Eagle Media, DMEM) (깁코-BRL)에서 성장시켰다. 20-포인트 적정을 위하여 화합물을 DMSO 중에 3 배 연속 희석시키고, 이어서 멸균 384-웰 조직-배양 처리 플레이트 (코닝 카탈로그 #3571)로 옮겼다. 이어서, 4% FCS를 함유하는 DMEM 중에 3.0×10^3 세포/웰의 밀도로 50 μl 의 세포를 플레이트에 시팅하였다 (0.5%에서의 최종 DMSO 농도). 37°C에서의 3 일 인큐베이션 후, 레닐라 루시페라제 활성을 위하여 기질로서 엔두렌(EnduRen)(프로메가 카탈로그 #E6485)을 사용하여 세포를 분석하였다. 엔두렌 기질을 DMEM 중에 희석시킨 후, 7.5 μM 의 최종 농도로 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 2 시간 동안 37°C에서 인큐베이션한 후, 발광 프로그램을 사용하는 뷰러스(VIEWLUX, 등록상표) 이미저(Imager) (퍼킨 엘머(PerkinElmer))로 30 초 동안 즉시 판독하였다. 화합물의 세포 독성을 평가하기 위하여, 엔두렌-함유 플레이트를 셀타이터-블루(CELLTITER-BLUE, 등록상표)(프로메가 카탈로그 # G8082)로 다양화하여 CC_{50} 값을 생성하였다. 3 μl 의 셀타이터-블루(등록상표)를 각 웰에 첨가하고, 8 시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 각 웰로부터의 형광 신호를 뷰러스(등록상표) 이미저를 이용하여 525/10 nm에서의 여기 광장 및 598/10 nm의 방출 광장으로 판독하였다.

[0791] 화합물에 대한 대표적 데이타를 하기 표 1에 기록하였다.

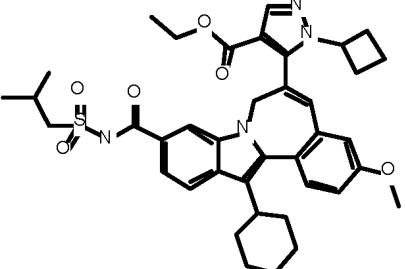
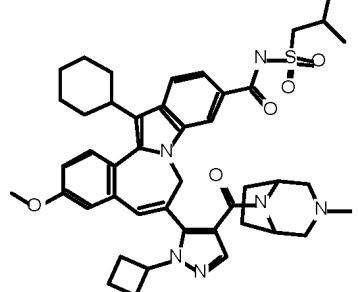
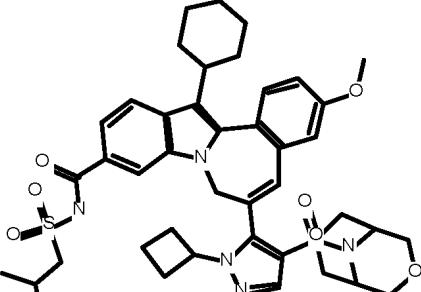
표 1

구조	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

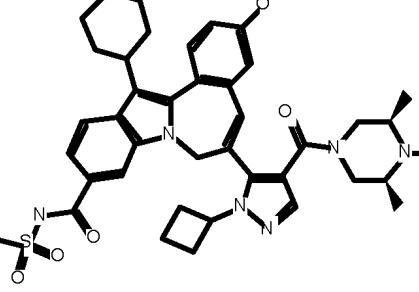
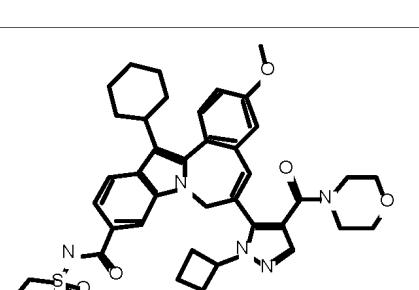
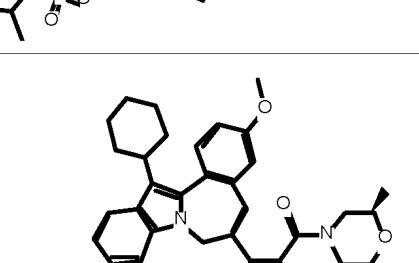
[0792]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	A	
	B	
	B	

[0793]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	
	B 0.0033μM	B 0.0081μM
	B 0.0086μM	

[0794]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

[0795]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

[0796]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

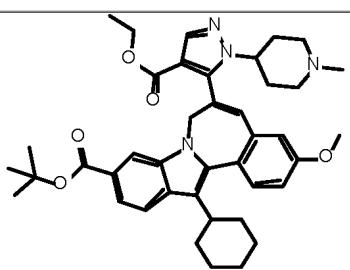
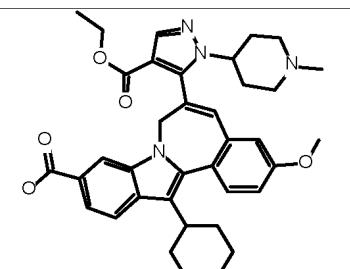
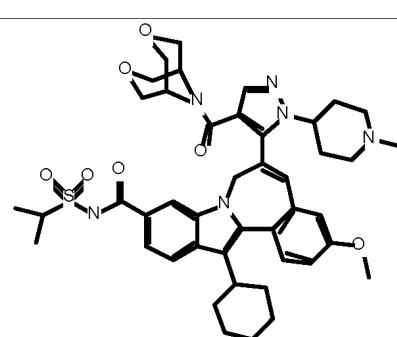
[0797]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	
	B	B
	B	B

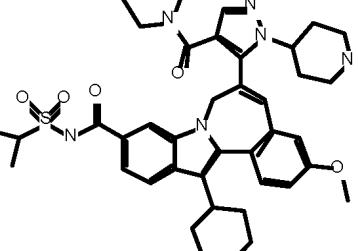
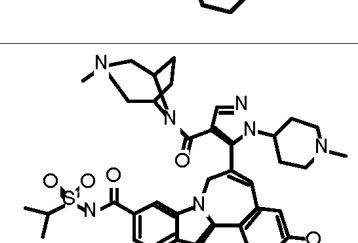
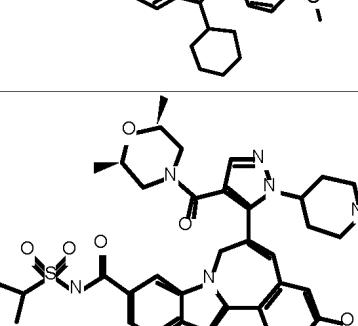
[0798]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

[0799]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
		
	B	B
	0.0075μM	0.13μM

[0800]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B 0.0054μM	B 0.0055μM

[0801]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B 0.096μM	B 0.01μM

[0802]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B

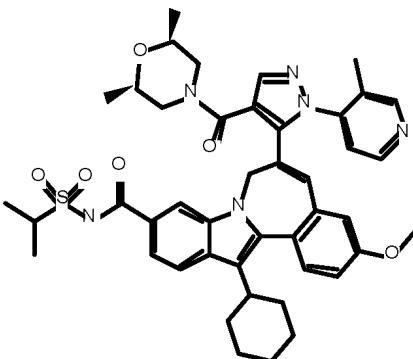
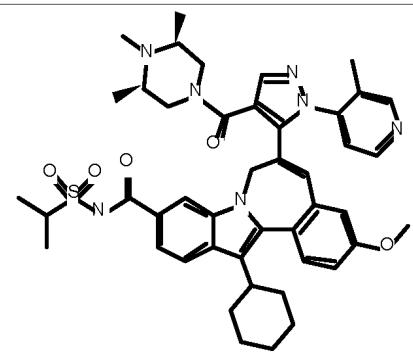
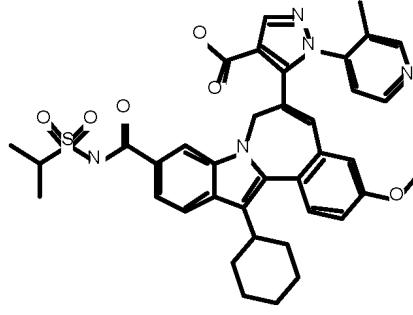
[0803]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

[0804]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	0.0055μM	0.17μM
	0.0043μM	0.004μM

[0805]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
		

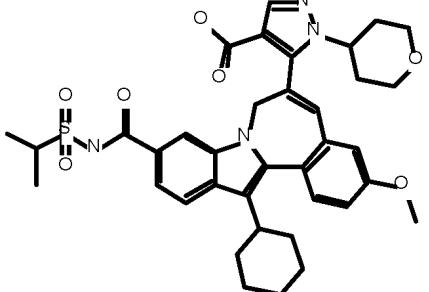
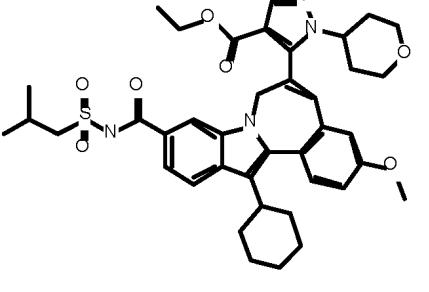
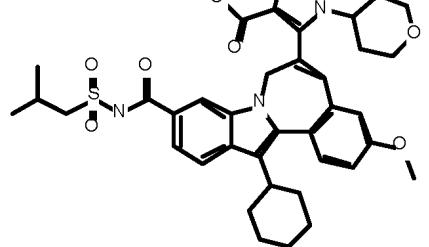
[0806]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B 0.0051μM	B 0.22μM

[0807]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	
	B	

[0808]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	
	B	
	B	

[0809]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B 0.0026μM	B 0.0089μM
	B	B
	B	B

[0810]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

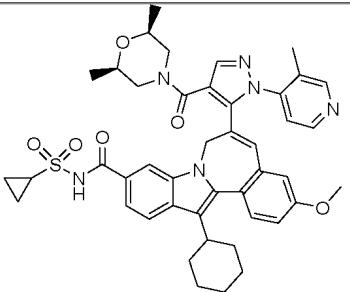
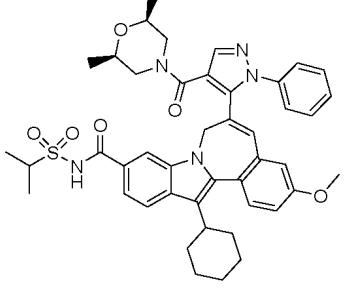
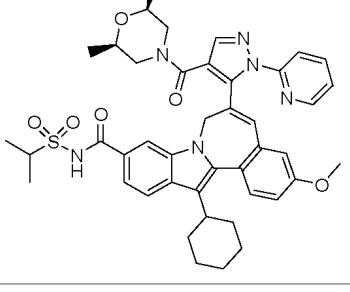
[0811]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B 0.0042μM	B 0.0084μM
	B	B

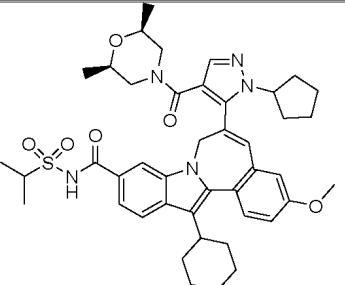
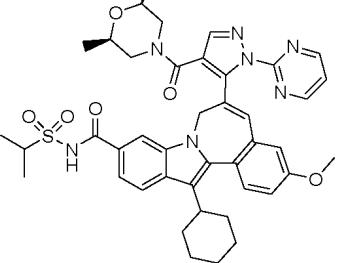
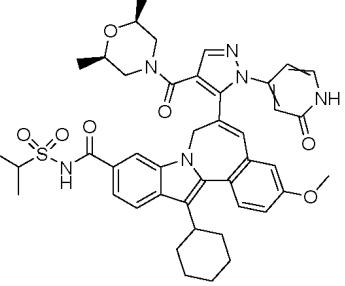
[0812]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

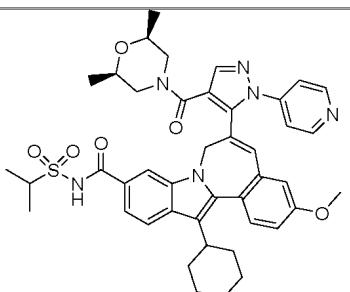
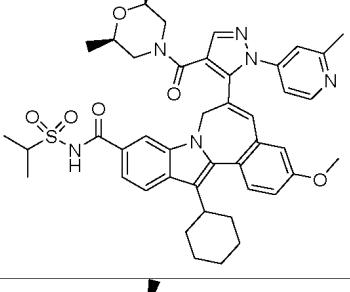
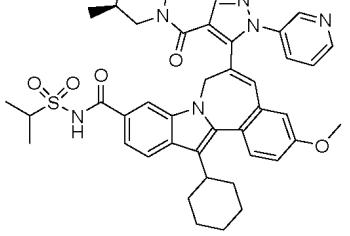
[0813]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

[0814]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B 0.0089μM	F >1.0μM

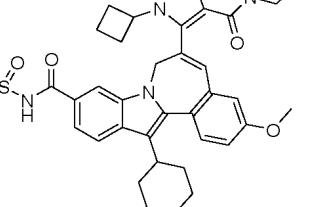
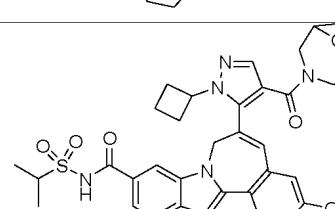
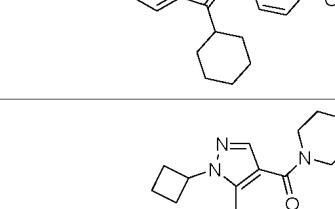
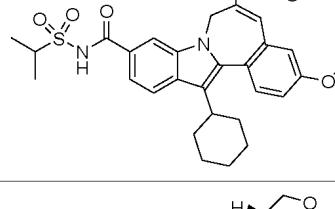
[0815]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

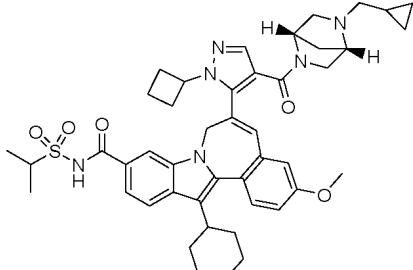
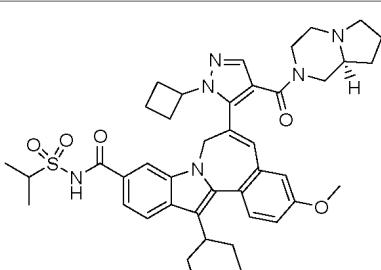
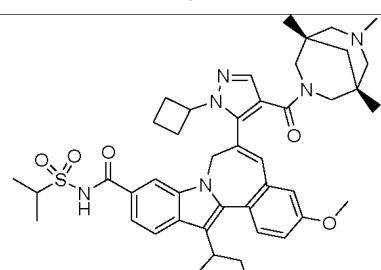
[0816]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B 0.009μM	B 0.15μM
	B	B
	B	B
	B	B

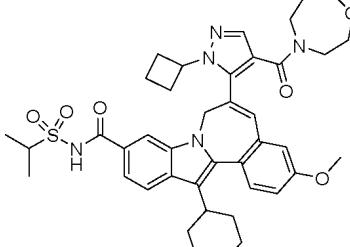
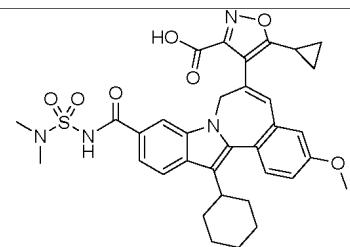
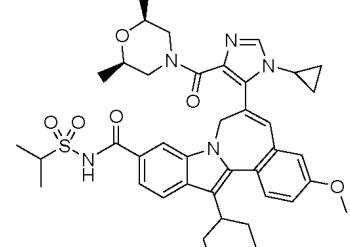
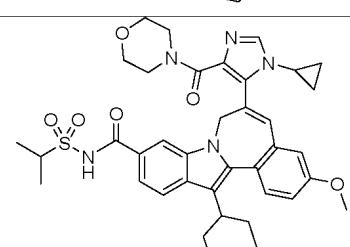
[0817]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	
	기활	B	B
		0.0039 μM	0.01 μM
		B	B
	기활	B	B
		0.0054 μM	0.03 μM

[0818]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

[0819]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B 0.0054μM	B 0.0076μM
	B	
	B	B
	B	B

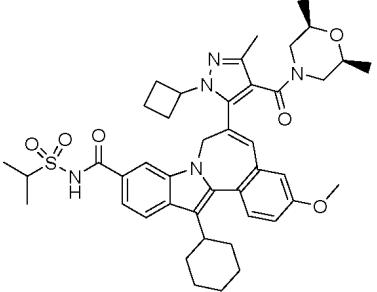
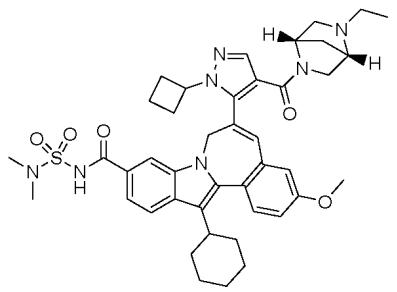
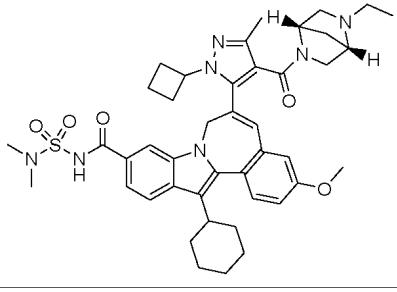
[0820]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B 0.0097μM	B 0.07μM
	B	

[0821]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B

[0822]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B 0.0064μM	B 0.01μM
	B	B
	B 0.0034μM	B 0.01μM

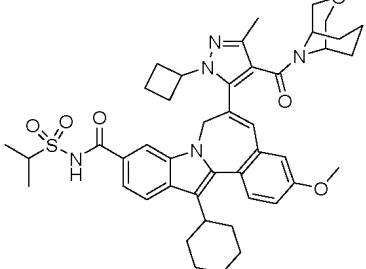
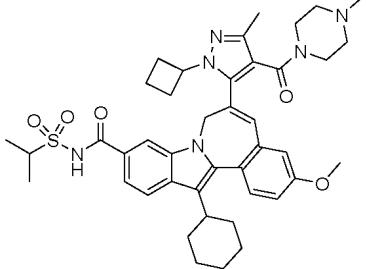
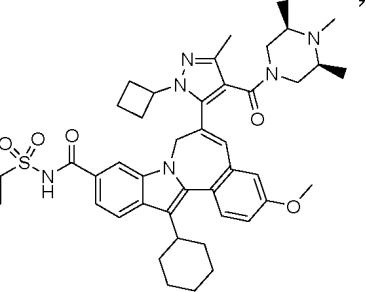
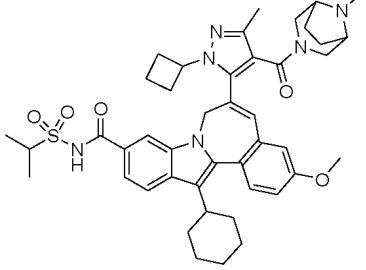
[0823]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

[0824]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

[0825]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

[0826]

[0827]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

[0828]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	B
	0.007μM	0.4μM

[0829]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	0.0024μM	0.0088μM
	0.0018μM	0.009μM

[0830]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	B	B
	B	B
	B	

[0831]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
		B
	B	B
		B
		B 0.35μM

[0832]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	G	B
	G <0.0017μM	B 0.01
		B*
		B*

[0833]

구조	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
		B*
		B*

[0834]

[0835] A>0.5 μM; B 0.0017 μM - 0.5 μM; C<0.02 μM (그러나 정확한 값은 측정되지 않았음); D>0.04 μM (그러나 정확한 값은 측정되지 않았음); E<0.07 μM (그러나 정확한 값은 측정되지 않았음); F>1.0 μM; G<0.0017 μM (그러나 정확한 값은 측정되지 않았음); * 이들 값은 유사하게, 그러나 1a 레플리콘으로 측정하였다. IC₅₀ 값은 예비인큐베이션 프로토콜을 이용하여 측정하였다. EC₅₀ 값은 과정에 기재된 방법 중 하나를 이용하여 측정하였다.

[0836]

제약 조성물 및 치료 방법

[0837]

본 발명의 화합물은 HCV NS5B에 대한 활성이 입증되고, HCV 및 HCV 감염을 치료하는데 유용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 또다른 측면은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물이다.

[0838]

본 발명의 또다른 측면은 C형 간염의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물의 용도이다.

[0839]

본 발명의 또다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 화합물을 추가로 포함하는 조성물이다.

[0840]

본 발명의 또다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 화합물이 인터페론인 조성물이다. 본 발명의 또다른 측면에서는 인터페론이 인터페론 알파 2B, peg화된 인터페론 알파, 컨센서스 인터페론, 인터페론 알파 2A 및 림프아형 인터페론 타우로부터 선택된다.

[0841]

본 발명의 또다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 화합물이 시클로스포린인 조성물이다. 본 발명의 또다른 측면에서는 시클로스포린이 시클로스포린 A이다.

[0842]

본 발명의 또다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 화합물이 인터류킨 2, 인터류킨 6, 인터류킨 12, 1형 헬퍼 T 세포 반응의 발생을 증대시키는 화합물, 간접 RNA, 안티센스 RNA, 이미키모드, 리바비린, 이노신 5'-모노포스페이트 데히드로게나제 억제제, 아만타딘 및 리만타딘으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물이다.

[0843]

본 발명의 또다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 화합물이 HCV 메탈로프로테아제, HCV 세린 프로테아제, HCV 폴리머라제, HCV 헬리카제, HCV NS4B 단백질, HCV 침투, HCV 어셈블리, HCV 방출, HCV NS5A 단백질, IMPDH, 및 HCV 감염의 치료를 위한 뉴클레오사이드 유사체로부터 선택된 표적의 기능을 억제하는데 효과적인 것인 조성물이다.

[0844]

본 발명의 또다른 측면은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 담체, 및 인터페론 및 리바비린을 포함하는 조성물이다.

[0845]

본 발명의 또다른 측면은 HCV 레플리콘을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, HCV 레플리콘의 기능을 억제하는 방법이다.

[0846]

본 발명의 또다른 측면은 HCV NS5B 단백질을 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것

을 포함하는, HCV NS5B 단백질의 기능을 억제하는 방법이다.

[0847] 본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 HCV 감염을 치료하는 방법이다. 또 다른 실시양태에서 상기 화합물은 HCV 레플리콘의 기능을 억제하는데 효과적이다. 또 다른 실시양태에서 상기 화합물은 HCV NS5B 단백질의 기능을 억제하는데 효과적이다.

[0848] 본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 항-HCV 활성을 갖는 또 다른 화합물과 함께 (이들 이전에, 이후에 또는 동시에) 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 HCV 감염을 치료하는 방법이다.

[0849] 본 발명의 또 다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 다른 화합물이 인터페론인 방법이다.

[0850] 본 발명의 또 다른 측면은 인터페론이 인터페론 알파 2B, peg화된 인터페론 알파, 컨센서스 인터페론, 인터페론 알파 2A 및 립프아형 인터페론 타우로부터 선택된 것인 방법이다.

[0851] 본 발명의 또 다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 다른 화합물이 시클로스포린인 방법이다.

[0852] 본 발명의 또 다른 측면은 시클로스포린이 시클로스포린 A인 방법이다.

[0853] 본 발명의 또 다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 다른 화합물이 인터류킨 2, 인터류킨 6, 인터류킨 12, 1형 헬퍼 T 세포 반응의 발생을 증대시키는 화합물, 간접 RNA, 안티센스 RNA, 이미퀴모드, 리바비린, 이노신 5'-모노포스페이트 데히드로게나제 억제제, 아만타딘 및 리만타딘으로부터 선택된 것인 방법이다.

[0854] 본 발명의 또 다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 다른 화합물이 HCV 메탈로프로테아제, HCV 세린 프로테아제, HCV 폴리머라제, HCV 헬리카제, HCV NS4B 단백질, HCV 침투, HCV 어셈블리, HCV 방출, HCV NS5A 단백질, IMPDH, 및 HCV 감염의 치료를 위한 뉴클레오시드 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된 표적의 기능을 억제하는데 효과적인 방법이다.

[0855] 본 발명의 또 다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 다른 화합물이 HCV NS5B 단백질 이외의 다른 HCV 생명 주기에서의 표적의 기능을 억제하는데 효과적인 것인 방법이다.

[0856] "치료 유효량"은 간염 및 HCV 감염 분야에서 진료의에 의해 이해된 바와 같이 의미있는 환자 이점을 제공하는데 요구되는 작용제의 양을 의미한다. 치료 유효량은 의미있는 환자 이점을 제공하는데 필요한 양이다.

[0857] "환자"는 HCV 바이러스로 감염되고 간염 및 HCV 감염 분야에서 진료의에 의해 이해된 바와 같은 치료법에 적합한 사람을 의미한다.

[0858] "치료", "치료법", "섭생법", "HCV 감염" 및 관련된 용어는 간염 및 HCV 감염 분야에서 진료의에 의해 이해된 바와 같이 사용된다.

[0859] 본 발명의 화합물은 통상적으로, 치료 유효량의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체로 구성되고 통상의 부형제를 함유할 수 있는 제약 조성물로서 제공된다. 제약상 허용되는 담체는 허용 가능한 안전성 프로파일을 갖는 통상적으로 공지된 담체이다. 조성물은, 예를 들어 캡슐제, 정제, 로젠지제 및 산제 뿐만 아니라 액상 혼탁액제, 시럽제, 엘리시르제 및 용액제를 비롯한 모든 통상의 고형 및 액상 형태를 포함한다. 조성물은 통상의 제제화 기술을 이용하여 제조되고, 통상의 부형제 (예컨대 결합제 및 습윤제) 및 비히클 (예컨대 물 및 알콜)이 조성물에 일반적으로 사용된다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)]을 참고한다.

[0860] 고형 조성물은 보통 투여 단위로 제제화되고, 투여 당 약 1 내지 1000 mg의 활성 성분을 제공하는 조성물이 바람직하다. 투여량의 일부 예는 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg 및 1000 mg이다. 일반적으로, 다른 작용제는 임상적으로 사용되는 부류의 작용제와 유사한 단위 범위로 제공될 것이다. 통상적으로 이것은 0.25 내지 1000 mg/단위이다.

[0861] 액상 조성물은 보통 단위 투여량 범위로 존재한다. 일반적으로, 액상 조성물의 단위 투여량 범위는 1 내지 100 mg/mL일 것이다. 투여량의 일부 예는 1 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL 및 100 mg/mL이다. 일반적으로, 다른 작용제는 임상적으로 사용되는 부류의 작용제와 유사한 단위 범위로 제공될 것이다. 통상적으로 이것은 1 내지 100 mg/mL이다.

[0862] 본 발명은 모든 통상적인 투여 방식을 포함하며, 경구 및 비경구 방법이 바람직하다. 일반적으로, 투여 섭생은

임상적으로 사용되는 다른 작용제와 유사할 것이다. 통상적으로, 일일 용량은 매일 체중 1 kg 당 1 내지 100 mg일 것이다. 통상적으로, 경구로 투여되는 경우에는 더 많은 양의 화합물이 필요하며, 비경구로 투여되는 경우에는 더 적은 양의 화합물이 필요하다. 그러나, 구체적인 투여 섭생은 안전한 의료적 판단에 따라 주치의가 결정할 것이다.

[0863] 본 발명은 또한, 화합물이 조합 요법으로 제공되는 방법을 포함한다. 즉, 화합물은 간염 및 HCV 감염의 치료에 유용한 다른 작용제와 함께, 그러나 서로 개별적으로 사용될 수 있다. 이러한 조합 방법의 경우, 화합물은 통상적으로 다른 작용제와 함께 매일 체중 1 kg 당 1 내지 100 mg의 일일 투여량으로 제공될 것이다. 다른 작용제는 통상적으로 치료적으로 사용되는 양으로 제공될 것이다. 그러나, 구체적인 투여 섭생은 안전한 의료적 판단에 따라 주치의가 결정할 것이다.

[0864] 조성물 및 방법에 적합한 화합물의 일부 예가 하기 표 2에 열거된다.

표 2

상표명	액체제 또는 표적의 유형	공급 회사
오메가(Omega) IFN	IFN- ω	인타르시아 테라퓨틱스(Intarcia Therapeutics)
BILN-2061	세린 프로테아제 억제제	뵈링거 잉겔하임 파마카게(Boehringer Ingelheim Pharma KG)(독일 잉겔하임 소재)
섬메트렐(Summetrel)	항바이러스	엔도 파마슈티칼스 홀딩스 인크.(Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.) (펜실베니아주 체즈포드 소재)
로페론(Roferon) A	IFN- α 2a	에프 호프만-라 로슈 엘티디(F. Hoffmann-La Roche LTD) (스위스 바젤 소재)
페가시스(Pegasys)	PEG 화된 IFN- α 2a	에프 호프만-라 로슈 엘티디 (스위스 바젤 소재)
페가시스 및 리바비린	PEG 화된 IFN- α 2a/리바비린	에프 호프만-라 로슈 엘티디 (스위스 바젤 소재)
셀셉트(CELLCEPT)®	HCV IgG 면역억제제	에프 호프만-라 로슈 엘티디 (스위스 바젤 소재)
웰페론(Wellferon)	림프아형 IFN- α n1	글락소스미쓰클라인 파엘씨(GlaxoSmithKline plc) (영국 억스브릿지 소재)
알부페론(Albuferon) - α	알부딘 IFN- α 2b	휴먼 게놈 사이언시스 인크.(Human Genome Sciences Inc.) (메릴랜드주 롤링 소재)
레보비린(Levorvirin)	리바비린	ICN 파마슈티칼스(Pharmaceuticals) (캘리포니아주 코스타메사 소재)
IDN-6556	카스파제 억제제	아이던 파마슈티칼스 인크.(Idun Pharmaceuticals Inc.) (캘리포니아주 샌디에고 소재)
IP-501	항섬유화	인데부스 파마슈티칼스 인크.(Indevus Pharmaceuticals Inc.) (매사추세츠주 렉싱턴 소재)
액티뮨(Actimmune)	INF- γ	인터뮨 인크.(InterMune Inc.) (캘리포니아주 브리스ban 소재)
인페르겐(Infrogen) A	IFN 알파-1	인터뮨 파마슈티칼스 인크.(InterMune Pharmaceuticals Inc.) (캘리포니아주 브리스ban 소재)
ISIS 14803	안티센스	ISIS 파마슈티칼스 인크.(Pharmaceuticals Inc.) (캘리포니아주 칼스배드 소재) /엘란 파마슈티칼스 인크.(Elan Pharmaceuticals Inc.) (뉴욕주 뉴욕 소재)

[0865]

상표명	액제제 또는 표적의 유형	공급 회사
JTK-003	RdRp 양체제	제팬 토바코 인크.(Japan Tobacco Inc.) (일본 도쿄 소재)
페가시스 및 세플렌(Ceplene)	PEG 화된 IFN- α 2a/ 면역 조절제	맥심 파마슈티칼스 인크.(Maxim Pharmaceuticals Inc.) (캘리포니아주 샌디에고 소재)
세플렌	면역 조절제	맥심 파마슈티칼스 인크. (캘리포니아주 샌디에고 소재)
시바시르(Civacir)	HCV IgG 면역 양체제	나비 바이오파마슈티칼스 인크.(Nabi Biopharmaceuticals Inc.) (플로리다주 보카 라톤 소재)
인트론(Intron) A 및 자닥신(Zadaxin)	IFN- α 2b/ α 1-티모신	리젠알엑스 바이오파마슈티칼스 인크.(RegeneRx Biopharmaceuticals Inc.) (에일랜드주 베 테스다 소재)/ 사이클론 파마슈티칼스 인크.(SciClone Pharmaceuticals Inc.) (캘리포니아주 샌마테오 소재)
레보비린	IMPDH 양체제	리바팜 인크.(Ribapharm Inc.) (캘리포니아주 코스타 메사 소재)
비라미딘(Viramidine)	리바비린 전구약물	리바팜 인크. (캘리포니아주 코스타 메사 소재)
헵타자임(Heptazyme)	리보자임	리보자임 파마슈티칼스 인크.(Ribozyme Pharmaceuticals Inc.) (콜로라도주 보울더 소재)
인트론 A	IFN- α 2b	쉐링-플로우 코포레이션(Schering-Plough Corporation) (뉴저지주 캐닐워쓰 소재)
PEG-인트론	PEG 화된 IFN- α 2b	쉐링-플로우 코포레이션 (뉴저지주 캐닐워쓰 소재)
레베트론(Rebetron)	IFN- α 2b/리바비린	쉐링-플로우 코포레이션 (뉴저지주 캐닐워쓰 소재)
리바비린	리바비린	쉐링-플로우 코포레이션 (뉴저지주 캐닐워쓰 소재)
PEG-인트론/ 리바비린	PEG 화된 IFN- α 2b/ 리바비린	쉐링-플로우 코포레이션 (뉴저지주 캐닐워쓰 소재)
자다짐(Zadazim)	면역 조절제	사이클론 파마슈티칼스 인크. (캘리포니아주 샌마테오 소재)
레비프(Rebif)	IFN- β 1a	세로노(Serono) (스위스 제네바 소재)
IFN- β 및 EMZ701	IFN- β 및 EMZ701	트랜지션 테라퓨틱스 인크.(Transition Therapeutics Inc.) (캐나다 온타리오주 소재)
바타불린(Batabulin) (T67)	β -튜불린 양체제	툴라리크 인크.(Tularik Inc.) (캘리포니아주 샤우쓰 샌프란시스코 소재)
메리메포디브 (Merimepodib) (VX-497)	IMPDH 양체제	버텍스 파마슈티칼스 인크.(Vertex Pharmaceuticals Inc.) (메사추세츠주 캠브리지 소재)

상표명	의제제 또는 표적의 유형	공급 회사
텔라프레비어(Telaprevir) (VX-950, LY-570310)	NS3 세린 프로테아제 의제제	베테스 파마슈티칼스 인크. (에사추세츠주 캠브리지 소재)/ 일라이 릴리 앤 코. 인크.(Eli Lilly and Co. Inc.) (인디애나주 인디애나폴리스 소재)
옴니페론(Omniferon)	천연 IFN- α	비라겐 인크.(Viragen Inc.) (플로리다주 플랜테이션 소재)
XTL-6865 (XTL-002)	모노클로날 항체	XTL 바이오파마슈티칼스 엘티디.(Biopharmaceuticals Ltd.) (이스라엘 레호보트 소재)
HCV-796	NS5B 테플리카제 억제제	와이어쓰(Wyeth) / 비로파마(Viropharma)
NM-283	NS5B 테플리카제 억제제	아이데닉스(Idenix) / 노바티스(Novartis)
GL-59728	NS5B 테플리카제 억제제	진 웹스(Gene Labs) / 노바티스
GL-60667	NS5B 테플리카제 억제제	진 웹스 / 노바티스
2'C MeA	NS5B 테플리카제 억제제	길레아드(Gilead)
PSI 6130	NS5B 테플리카제 억제제	로슈
R1626	NS5B 테플리카제 억제제	로슈
SCH 503034	세린 프로테아제 억제제	쉐링 플로우
NIM811	시클로필린 억제제	노바티스
수버스(Suvus)	메틸렌 블루	바이오엔비전(Bioenvision)
멀티페론(Multiferon)	장기 지속성 IFN	비라겐/발렌티스(Valentis)
액틸론(Actilon) (CPG10101)	TLR9 효능제	콜레이(Coley)
인터페론- β	인터페론- β -1a	세로노
자닥신	면역 조절제	사이클론
파라졸로페리미딘 화합물 및 염 출처: WO 2005/047288 (2005.5.26)	HCV 억제제	에로우 테라퓨틱스 엘티디.(Arrow Thapeutics Ltd.)
2'C 메틸 아데노신	NS5B 테플리카제 억제제	메크(Merck)
GS-9132 (ACH-806)	HCV 억제제	아킬리온(Achillion) / 길레아드

[0867]

[0868] 본 개시내용은 상기 예시적인 실시예에 제한되지 않고, 그의 본질적인 취지에서 벗어나지 않는 한 다른 특정 형태로 실시될 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 제한되지는 않지만 예시로서의 모든 측면에서 고려되는 실시예, 상기 실시예 이외의 첨부된 청구범위에 제시된 참조, 및 청구범위 등가의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변화가, 따라서 그 안에 포함되는 것으로 의도되는 것이 바람직하다.