

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <b>(19) 대한민국특허청(KR)</b><br><b>(12) 공개특허공보(A)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>(11) 공개번호</b> 10-2010-0066492<br><b>(43) 공개일자</b> 2010년06월17일                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>(51) Int. Cl.<br/> <i>C07D 487/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/55</i> (2006.01)<br/> <i>A61P 31/14</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7005086</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년08월01일<br/>         심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년03월08일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2008/071881</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/029384<br/>         국제공개일자 2009년03월05일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         12/180,994 2008년07월28일 미국(US)<br/>         (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/>         브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니<br/>         미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드<br/>         프로빈스 라인 로드</p> <p>(72) 발명자<br/>         마틴, 스콧 더블유.<br/>         미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이<br/>         5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내<br/>         버그스트롬, 칼 피.<br/>         미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이<br/>         5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내<br/>         (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>         양영준, 이귀동</p> |

전체 청구항 수 : 총 18 항

#### (54) C형 간염 치료용 화합물

#### (57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 조성물 및 상기 화합물의 사용 방법을 포함한다. 이러한 화합물은 C형 간염 바이러스 (HCV)에 대한 활성을 가지며, HCV 감염체를 치료하는데 유용하다.

(72) 발명자

**젠틀즈, 로버트 쥐.**

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이  
5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

**양, 갑-선**

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이  
5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

(30) 우선권주장

60/954,814 2007년08월09일 미국(US)

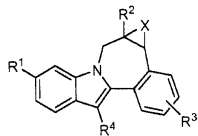
61/049,944 2008년05월02일 미국(US)

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

<화학식 I>



식 중,

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

$R^2$ 는 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴이고, 옥소, 아미노, 알킬티오, 알킬 및 할로알킬로부터 선택된 0개 내지 2개의 치환기, 및  $CO_2R^5$ ,  $CON(R^{12})_2$  및  $COR^{13}$ 으로부터 선택된 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  $(R^{11})SO_2$ 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;

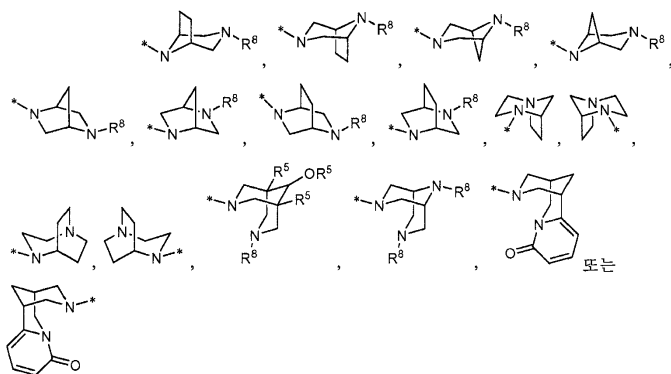
$R^{10}$ 은 수소 또는 알킬이고;

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

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

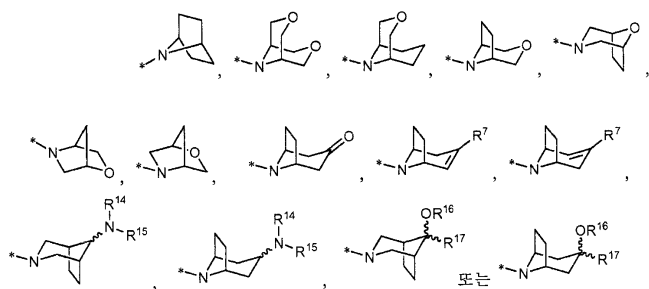
$R^{13}$ 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 알킬, 알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $R^{11}$ , 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬,  $(R^{11})$ 알킬 또는  $CO_2R^5$ 로부터 선택된 0개 내지 3개의 치환기로 치환되거나; 또는

$R^{13}$ 은



이거나; 또는

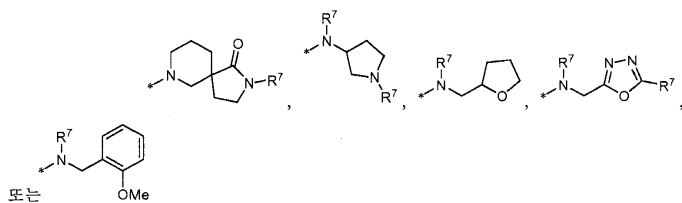
$R^{13}$ 은



이거나; 또는

$R^{13}$ 은 1개의 질소를 통해 카르보닐에 부착된 [4.3.0] 또는 [3.3.0] 바이시클릭 디아민이고, 0개 내지 2개의  $R^8$  치환기로 치환되거나; 또는

$R^{13}$ 은



이고;

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

$R^{16}$ 은 수소 또는 알킬이고;

$R^{17}$ 은 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고;

X는 메틸렌, 결합이거나 또는 부재하는 것이다.

## 청구항 2

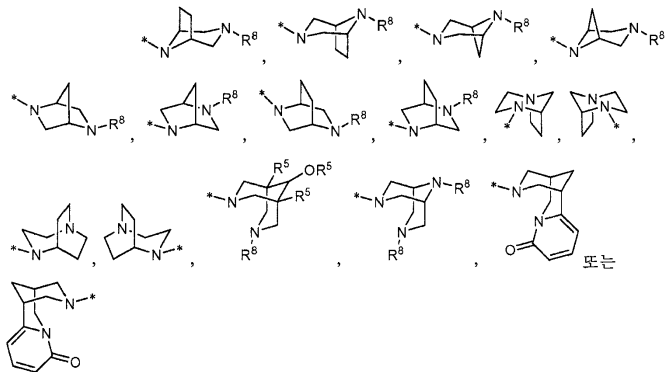
제1항에 있어서,

$R^2$ 가 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아

졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴이고, 옥소, 아미노, 알킬 및 할로알킬로부터 선택된 0개 내지 2개의 치환기, 및  $\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$  및  $\text{COR}^{13}$  으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고;

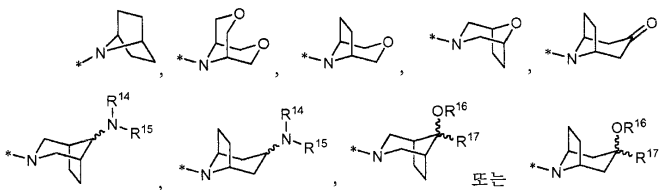
$\text{R}^{13}$  이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 알킬, 알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $\text{R}^{11}$ , 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬, ( $\text{R}^{11}$ )알킬 또는  $\text{CO}_2\text{R}^5$  으로부터 선택된 0개 내지 3개의 치환기로 치환되거나; 또는

$\text{R}^{13}$  이



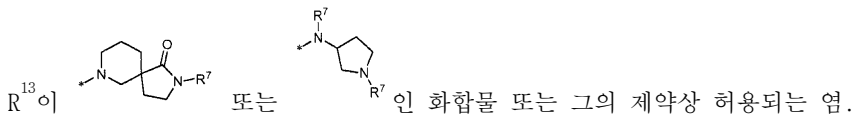
이거나; 또는

$\text{R}^{13}$  이



이거나; 또는

$\text{R}^{13}$  이 1개의 질소를 통해 카르보닐에 부착된 [4.3.0] 또는 [3.3.0] 바이시클릭 디아민이고, 0개 내지 2개의  $\text{R}^8$  치환기로 치환되거나; 또는



### 청구항 3

제1항에 있어서,

$\text{R}^2$ 가 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴이고, 옥소, 아미노 및 알킬로부터 선택된 0개 내지 2개의 치환기, 및  $\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$  및  $\text{COR}^{13}$  으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고;

$\text{R}^{11}$ 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, N-알킬피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고;

$\text{R}^{13}$ 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $\text{R}^{11}$ , 아미노알킬, (알킬아미노)알

킬, (디알킬아미노)알킬 또는  $(R^{11})$ 알킬로부터 선택된 0개 내지 3개의 치환기로 치환된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

## 청구항 4

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>이 CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>이고; R<sup>6</sup>이 알킬SO<sub>2</sub>, 시클로알킬SO<sub>2</sub>, 할로알킬SO<sub>2</sub>, (R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub> 또는 (R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>이고; R<sup>7</sup>이 수소인 화합물.

## 청구항 5

제1항에 있어서,  $R^3$ 이 수소인 화합물.

## 청구항 6

제1항에 있어서,  $R^3$ 이 메톡시인 화합물.

## 청구항 7

제1항에 있어서, R<sup>4</sup>가 시클로헥실인 화합물.

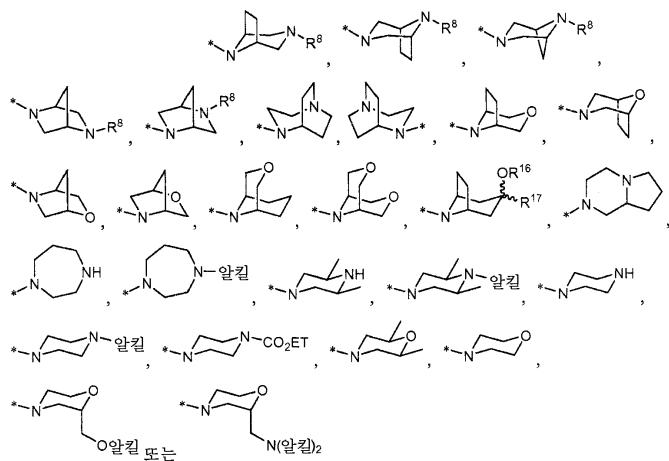
## 청구항 8

제1항에 있어서, R<sup>6</sup>이 알킬SO<sub>2</sub>, 시클로알킬SO<sub>2</sub>, (R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)NSO<sub>2</sub> 또는 (R<sup>11</sup>)SO<sub>2</sub>인 화합물.

## 청구항 9

제1항에 있어서,

R<sup>2</sup>가 알킬 및 할로알킬로부터 선택된 2개의 치환기 및 1개의 COR<sup>13</sup> 치환기로 치환된 피라졸린이고;

 $R^{13} \circ]$ 

이코;

$R^8$ 이 수소 또는 알킬이고;

R<sup>16</sup>이 수소 또는 알킬이고;

R<sup>17</sup>이 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

## 청구항 10

제1항에 있어서, X가 메틸렌인 화합물.

## 청구항 11

제1항에 있어서, X가 부재하는 것인 화합물.

## 청구항 12

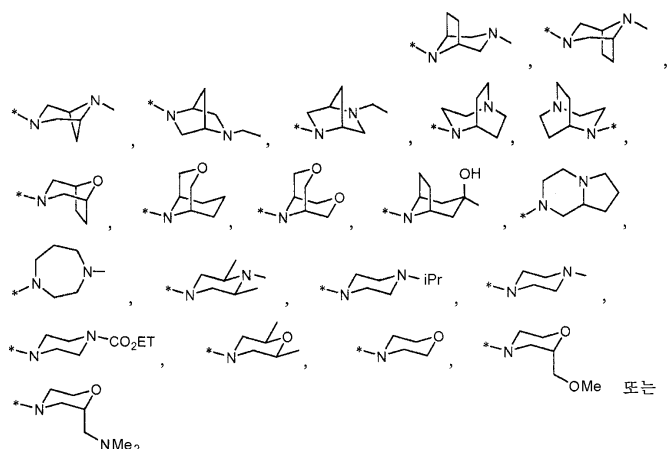
제1항에 있어서, X가 결합인 화합물.

## 청구항 13

제12항에 있어서,

$$R^1 \circ ] \text{ CONR}^6 R^7 \circ ] \underline{\text{고}};$$

R<sup>2</sup>가 알킬 및 할로알킬로부터 선택된 2개의 치환기 및 1개의 COR<sup>13</sup> 치환기로 치환된 피라졸린이고;

 $R^{13} \circ]$ 

이코;

 $R^3$ 이 수소 또는 메톡시이고;

R<sup>4</sup>가 시클로헥실이고;

R<sup>6</sup>이 알킬SO<sub>2</sub>, 시클로알킬SO<sub>2</sub>, 할로알킬SO<sub>2</sub>, (R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub> 또는 (R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>이고;

$R^7$ 이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

## 청구항 14

제1항에 있어서,

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[2-(메톡시카르보닐)-3-티에닐]-, 1,1-디메틸에틸 에스테르;

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

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 13-시클로헥실-6-[4-(1,4-디아자바이시클로[3.2.2]논-4-일 카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술폰닐)-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[[[(1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(메톡시카르보닐)-5-티아졸릴]-, 1,1-디메틸에틸 에스테르;

3-티오펜카르복실산, 2-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-;

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

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

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

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

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

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-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

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

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

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

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-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

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

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[2-[(디에틸아미노)카르보닐]-3-티에닐]-N-[(디메틸아미노)술포닐]-3-메톡시-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(메톡시카르보닐)-5-옥사졸릴]-, 1,1-디메틸에틸 에스테르;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)-5-옥사졸릴]-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)-5-옥사졸릴]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[[메틸(1-메틸-3-피롤리디닐)아미노]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[2-[(디메틸아미노)메틸]-4-모르폴리

닐]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

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

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

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-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

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

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

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

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

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

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

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-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸프로필)술포닐]-;

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

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

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

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

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-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-;

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

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-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

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-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

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

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]-;

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

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[1-(1,1-디메틸에틸)-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, 13-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술포닐]-3-메톡시-6-[2-(4-모르폴리닐카르보닐)-3-티에닐]-;

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

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[4-(7-아자바이시클로[2.2.1]헵트-7-일카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[(4-메틸-1-피페라지닐)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

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

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

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

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-(시클로펜틸술포닐)-6-[4-[[3-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-(시클로펜틸술포닐)-6-[4-[(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-;

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-메틸-;

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

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

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

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

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

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

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

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-디메틸-;

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

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-(2,2,2-트리플루오로에틸)]-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[1-에틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(1-피롤리디닐술포닐)-모르폴린, 4-[[13-시클로헥실-6-[1-에틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-일]카르보닐]-;

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-메틸-, 에틸 에스테르;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(헥사히드로-4-메틸-1H-1,4-디아제핀-1-일)카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[[4-(1-피롤리디닐)-1-피페리디닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

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

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

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

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

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

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

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

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

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-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-;

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

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

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

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-디메틸-, 메틸 에스테르;

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

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

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

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

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술포닐]-3-메톡시-6-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)-5-옥사졸릴]-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

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-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[[[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

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

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-메틸-, 에틸 에스테르;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-(1-메틸에틸)-3-[(4-프로필-1-피페라지닐)카르보닐]-1H-피롤-2-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

3-푸란카르복실산, 2-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-, 에틸 에스테르;

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

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

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 6-(4-카르복시-5-옥사졸릴)-13-시클로헥실-3-메톡시-, 10-(1,1-디메틸에틸) 에스테르;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[1-에틸-4-[(4-메틸-1-피페라지닐)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(1-피롤리디닐술포닐)-;

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-(시클로프로필술포닐)-3-메톡시-6-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)-5-옥사졸릴]-;

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

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

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

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

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

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, N-(시클로부틸술포닐)-13-시클로헥실-6-[4-[[3-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-;

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

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

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

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

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

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

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-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

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

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

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)-5-옥사졸릴]-, 1,1-디메틸에틸 에스테르;

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

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-메틸-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[[3-(디메틸아미노)-1-피롤리디닐]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-(1-옥소-2,7-디아자스피로[4.5]데크-7-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드,

13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[[2-메톡시에틸](1-메틸에틸)아미노]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

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

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

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

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

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

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-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸프로필)술포닐]-;

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

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

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, N-(시클로부틸술포닐)-13-시클로헥실-6-[4-[(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-;

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[[3-메틸-3,6-디아자바이시클로[3.1.1]헵트-6-일]카르보닐]-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

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

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

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

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

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

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

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

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

-4-(8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-;

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

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

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

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

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[[3-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[[2-(1-피페리디닐메틸)-1-피롤리디닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-;

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

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

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

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

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

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-메틸-, 에틸 에스테르;

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

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

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

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

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

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

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[3-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클

로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-2-티에닐]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산,

13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-2-(메틸티오)-5-티아졸릴]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르;

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 13-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술포닐]-6-[1,3-디메틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-;

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

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

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[3-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-2-푸라닐]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-;

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[3-(4-모르폴리닐카르보닐)-2-푸라닐]-;

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

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

5H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 13-시클로헥실-6-[3-[(디메틸아미노)카르보닐]-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일]-N-[(디메틸아미노)술포닐]-6,7-디히드로-3-메톡시-; 및

5H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 13-시클로헥실-6-[3-[(디메틸아미노)카르보닐]-4H-1,2,4-트리아졸-4-일]-N-[(디메틸아미노)술포닐]-6,7-디히드로-3-메톡시-

로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

## 청구항 15

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

## 청구항 16

제15항에 있어서, 인터페론, 시클로스포린, 인터류킨, HCV 메탈로프로테아제 억제제, HCV 세린 프로테아제 억제제, HCV 폴리머라제 억제제, HCV 헬리카제 억제제, HCV NS4B 단백질 억제제, HCV 침입 억제제, HCV 조립 억제제, HCV 방출 억제제, HCV NS5A 단백질 억제제, HCV NS5B 단백질 억제제 및 HCV 레플리콘 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는, HCV에 대한 치료적 이점을 갖는 1종 이상의 추가 화합물을 추가로 포함하는 조성물.

## 청구항 17

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

## 청구항 18

제17항에 있어서, 인터페론, 시클로스포린, 인터류킨, HCV 메탈로프로테아제 억제제, HCV 세린 프로테아제 억제제, HCV 폴리머라제 억제제, HCV 헬리카제 억제제, HCV NS4B 단백질 억제제, HCV 침입 억제제, HCV 조립 억제제, HCV 방출 억제제, HCV NS5A 단백질 억제제, HCV NS5B 단백질 억제제 및 HCV 레플리콘 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는, HCV에 대한 치료적 이점을 갖는 1종 이상의 추가 화합물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

**명세서**

## 기술분야

[0001] <관련 출원에 대한 상호 참조>

[0002] 본원은 2008년 5월 2일자로 출원된 미국 가출원 제61/049,944호 및 2007년 8월 9일자로 출원된 미국 가출원 제 60/954,814호의 이익을 청구한다.

## 배경기술

[0003] C형 간염 바이러스 (HCV)는 전 세계적으로 1억 7천만 명 (제1형 인간 면역결핍 바이러스에 의해 감염된 수의 대략 5배)으로 추정되는 인구를 감염시킨 주요 인간 병원체이다. 이들 HCV 감염 개체의 대다수에서는 간경화증 및 간세포 암종을 비롯한 심각한 진행성 간 질환이 발병한다 (문헌 [Lauer, G. M.; Walker, B. D. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 41-52]).

[0004] HCV는 양성-가닥 RNA 바이러스이다. 추론되는 아미노산 서열의 비교 및 5'-미번역 영역에서의 큰 유사성을 토대로, HCV는 플라비비리대(Flaviviridae) 과의 별도의 속으로서 분류되어 왔다. 플라비비리대 과의 모든 구성원은 중단되지 않는 단일 오픈 리딩 프레임(ORF)의 번역을 통해 알려진 모든 바이러스-특이적 단백질을 코딩하는 양성-가닥 RNA 게놈을 함유하는 외피형 비리온(virion)을 가진다.

[0005] HCV 게놈 전체에 걸쳐 뉴클레오타이드 및 코딩된 아미노산 서열 내에서 상당한 이질성이 발견된다. 6개 이상의 주요 유전자형이 특성화되어 있고, 50개 초과와 아형이 기재되어 있다. HCV의 주요 유전자형은 전 세계적으로 그의 분포가 상이하며, HCV의 유전적 이질성의 임상적 의미는 발병기전 및 치료법에 대한 유전자형의 가능한 효과의 수많은 연구에도 불구하고 여전히 파악하기 어렵다.

[0006] 단일 가닥 HCV RNA 게놈은 길이가 대략 9500개의 뉴클레오타이드이고, 약 3000개 아미노산의 거대한 단일 다중단 단백질을 코딩하는 단일 오픈 리딩 프레임(ORF)을 가진다. 감염된 세포에서, 그러한 다중단백질은 세포성 및 바이러스성 프로테아제에 의해 복수개의 부위에서 절단되어 구조적 및 비-구조적(NS) 단백질을 생성한다. HCV의 경우, 성숙한 비-구조적 단백질(NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B)의 생성은 2개의 바이러스성 프로테아제에 의해 영향을 받는다. 첫 번째 것은 메탈로프로테아제인 것으로 여겨지고, NS2-NS3 접합부에서 절단하며; 두 번째 것은 NS3의 N-말단 영역 내에 함유된 세린 프로테아제(NS3 프로테아제로도 지칭됨)이고, NS3-NS4A 절단 부위에서는 시스로, 나머지 NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B 부위에 대해서는 트랜스로 NS3의 하류에서 모든 후속적인 절단을 매개한다. NS4A 단백질은, NS3 프로테아제에 대한 공동인자로서 작용하고 NS3 및 다른 바이러스성 레플리카제 성분의 막 국지화를 보조할 수도 있는 다수의 기능을 하는 것처럼 보인다. NS3 단백질과 NS4A의 복합체 형성은 모든 부위에서 단백질분해 효능을 증진시키므로, 프로세싱 사건에 필수적인 것으로 사료된다. NS3 단백질은 또한 뉴클레오시드 트리포스파타제 및 RNA 헬리카제 활성을 나타낸다. NS5B (HCV 폴리머라제로도 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., Journal of Virology 2002, 3482-3492]; 및 [Defrancesco and Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7, 211-242]에 기재되어 있다.

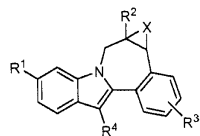
[0007] 현재, 가장 효과적인 HCV 치료법은 환자의 40%에서 지속적인 효능을 유도하는 알파-인터페론 및 리바비린의 조합을 이용한다 (문헌 [Poynard, T. et al. Lancet 1998, 352, 1426-1432]). 최근의 임상 결과는 PEG화된 알파-인터페론이 단일요법으로서의 비-변형된 알파-인터페론보다 우수함을 입증하였다 (문헌 [Zeuzem, S. et al. N. Engl. J. Med. 2000, 343, 1666-1672]). 그러나, 환자의 대다수는 PEG화된 알파-인터페론 및 리바비린의 조합을 수반한 실험적 치료 계획으로도 바이러스 부하가 지속적으로 감소되지 않는다. 따라서, HCV 감염의 치료를 위한 효과적인 치료법의 개발 필요성은 명확하고도 중요하다.

## 발명의 내용

[0008] <발명의 상세한 설명>

[0009] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

[0010] <화학식 I>



[0011]

[0012] 식 중,

[0013]  $R^1$ 은  $CO_2R^5$  또는  $CONR^6R^7$ 이고;

[0014]  $R^2$ 는 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴이고, 옥소, 아미노, 알킬티오, 알킬 및 할로알킬로부터 선택된 0개 내지 2개의 치환기, 및  $CO_2R^5$ ,  $CON(R^{12})_2$  및  $COR^{13}$ 으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고;

[0015]  $R^3$ 은 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 히드록시, 벤질옥시 또는 알콕시이고;

[0016]  $R^4$ 는 시클로알킬이고;

[0017]  $R^5$ 는 수소 또는 알킬이고;

[0018]  $R^6$ 은 수소, 알킬, 알킬 $SO_2$ , 시클로알킬 $SO_2$ , 할로알킬 $SO_2$ ,  $(R^9)(R^{10})NSO_2$  또는  $(R^{11})SO_2$ 이고;

[0019]  $R^7$ 은 수소 또는 알킬이고;

[0020]  $R^8$ 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;

[0021]  $R^9$ 는 수소 또는 알킬이고;

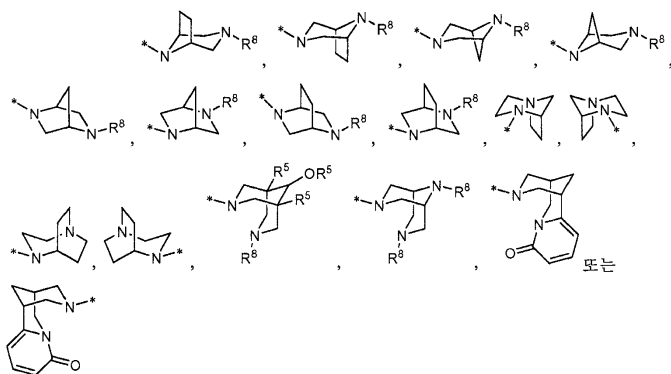
[0022]  $R^{10}$ 은 수소 또는 알킬이고;

[0023]  $R^{11}$ 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 0개 또는 1개의 알킬 치환기로 치환되고;

[0024]  $R^{12}$ 는 수소, 알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는  $(R^{11})$ 알킬이고;

[0025]  $R^{13}$ 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 알킬, 알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $R^{11}$ , 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬,  $(R^{11})$ 알킬 또는  $CO_2R^5$ 로부터 선택된 0개 내지 3개의 치환기로 치환되거나; 또는

[0026]  $R^{13}$ 은

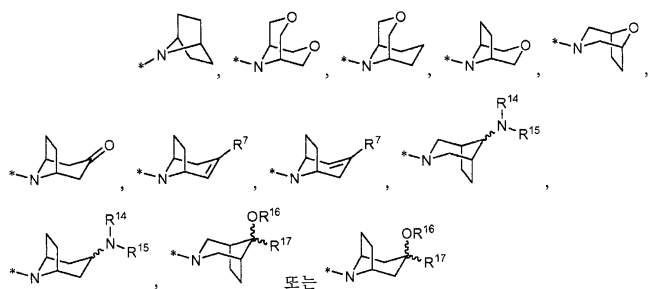


[0027]

이거나; 또는

[0028]

$R^{13}$ 은



[0029]

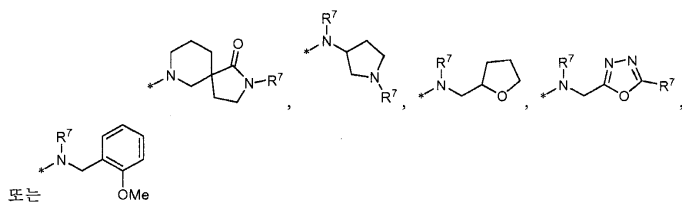
이거나; 또는

[0030]

$R^{13}$ 은 1개의 질소를 통해 카르보닐에 부착된 [4.3.0] 또는 [3.3.0] 바이시클릭 디아민이고, 0개 내지 2개의  $R^8$  치환기로 치환되거나; 또는

[0031]

$R^{13}$ 은



[0032]

이고;

[0033]

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

[0034]

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

[0035]

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

[0036]

$R^{16}$ 은 수소 또는 알킬이고;

[0037]

$R^{17}$ 은 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고;

[0038]

X는 메틸렌, 결합이거나 또는 부재하는 것이다.

[0039]

본 발명의 다른 측면은

[0040]

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

[0041]  $R^2$ 가 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴이고, 옥소, 아미노, 알킬 및 할로알킬로부터 선택된 0개 내지 2개의 치환기, 및  $CO_2R^5$ ,  $CON(R^{12})_2$  및  $COR^{13}$  으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고;

[0042]  $R^3$ 이 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 히드록시, 벤질옥시 또는 알콕시이고;

[0043]  $R^4$ 가 시클로알킬이고;

[0044]  $R^5$ 가 수소 또는 알킬이고;

[0045]  $R^6$ 이 수소, 알킬, 알킬 $SO_2$ , 시클로알킬 $SO_2$ , 할로알킬 $SO_2$ ,  $(R^9)(R^{10})NSO_2$  또는  $(R^{11})SO_2$ 이고;

[0046]  $R^7$ 이 수소 또는 알킬이고;

[0047]  $R^8$ 이 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;

[0048]  $R^9$ 가 수소 또는 알킬이고;

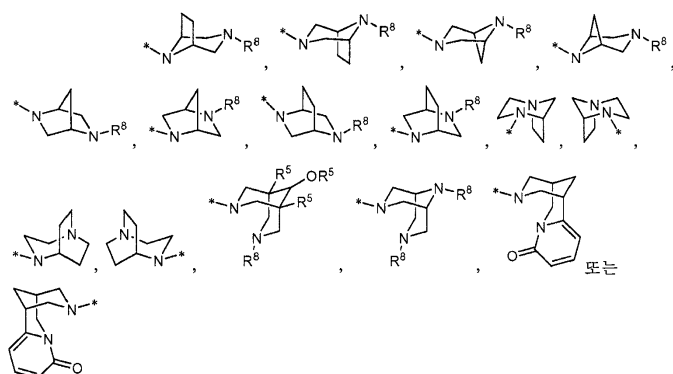
[0049]  $R^{10}$ 이 수소 또는 알킬이고;

[0050]  $R^{11}$ 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 0개 또는 1개의 알킬 치환기로 치환되고;

[0051]  $R^{12}$ 가 수소, 알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는  $(R^{11})$ 알킬이고;

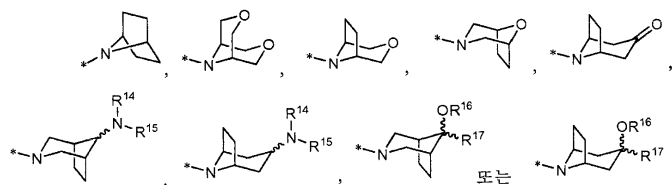
[0052]  $R^{13}$ 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 알킬, 알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $R^{11}$ , 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬,  $(R^{11})$ 알킬 또는  $CO_2R^5$  으로부터 선택된 0개 내지 3개의 치환기로 치환되거나; 또는

[0053]  $R^{13}$ 이



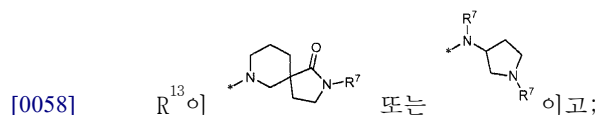
[0054] 이거나; 또는

[0055]  $R^{13}$ 이



[0056] 이거나; 또는

[0057]  $R^{13}$ 이 1개의 질소를 통해 카르보닐에 부착된 [4.3.0] 또는 [3.3.0] 바이시클릭 디아민이고, 0개 내지 2개의  $R^8$  치환기로 치환되거나; 또는



[0059]  $R^{14}$ 가 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 벤질이고;

[0060]  $R^{15}$ 가 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 벤질이거나; 또는

[0061] 함께 취해진  $NR^{14}R^{15}$ 가 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, N-(알킬)피페라지닐, 모르폴리닐, 티오 모르폴리닐, 호모피페리디닐 또는 호모모르폴리닐이고;

[0062]  $R^{16}$ 이 수소 또는 알킬이고;

[0063]  $R^{17}$ 이 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고;

[0064] X가 메틸렌, 결합이거나 또는 부재하는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0065] 본 발명의 다른 측면은

[0066]  $R^1$ 이  $CO_2R^5$  또는  $CONR^6R^7$ 이고;

[0067]  $R^2$ 가 푸라닐, 피롤릴, 티에닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴이고, 옥소, 아미노 및 알킬로부터 선택된 0개 내지 2개의 치환기, 및  $CO_2R^5$ ,  $CON(R^{12})_2$  및  $COR^{13}$ 으로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고;

[0068]  $R^3$ 이 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 히드록시, 벤질옥시 또는 알콕시이고;

[0069]  $R^4$ 가 시클로알킬이고;

[0070]  $R^5$ 가 수소 또는 알킬이고;

[0071]  $R^6$ 이 수소, 알킬, 알킬 $SO_2$ , 시클로알킬 $SO_2$ , 할로알킬 $SO_2$ ,  $(R^9)(R^{10})NSO_2$  또는  $(R^{11})SO_2$ 이고;

[0072]  $R^7$ 이 수소 또는 알킬이고;

[0073]  $R^8$ 이 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 알킬카르보닐, 시클로알킬카르보닐, 할로알킬카르보닐, 알콕시 카르보닐, 알킬 $SO_2$ , 시클로알킬 $SO_2$ , 할로알킬 $SO_2$ , 아미노카르보닐, (알킬아미노)카르보닐, (디알킬아미노)카르보닐, 벤질, 벤질옥시카르보닐 또는 피리디닐이고;

[0074]  $R^9$ 가 수소 또는 알킬이고;

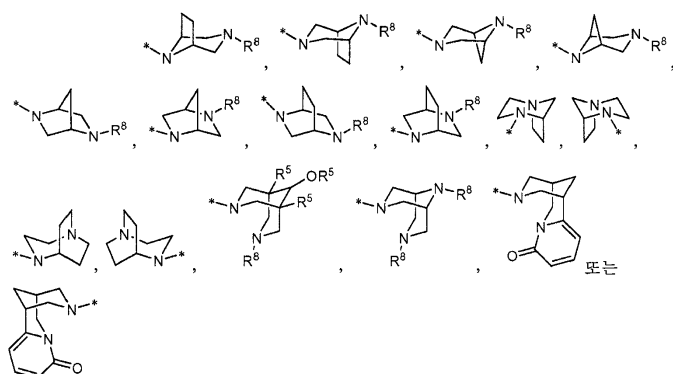
[0075]  $R^{10}$ 이 수소 또는 알킬이고;

[0076]  $R^{11}$ 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, N-알킬피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고;

[0077]  $R^{12}$ 가 수소, 알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 ( $R^{11}$ )알킬이고;

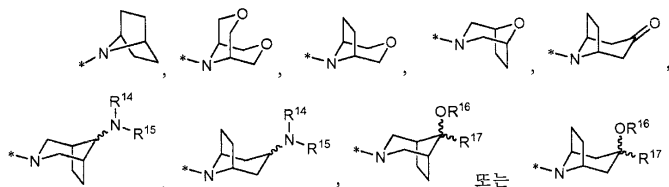
[0078]  $R^{13}$ 이 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐 또는 호모모르폴리닐이고, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $R^{11}$ , 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 ( $R^{11}$ )알킬로부터 선택된 0개 내지 3개의 치환기로 치환되거나; 또는

[0079]  $R^{13}$ 이



[0080] 이거나; 또는

[0081]  $R^{13}$ 이



[0082] 이거나; 또는

[0083]  $R^{13}$ 이 1개의 질소를 통해 카르보닐에 부착된 [4.3.0] 또는 [3.3.0] 바이시클릭 디아민이고, 0개 내지 2개의  $R^8$  치환기로 치환되거나; 또는

[0084]  $R^{13}$ 이 또는 이고;

[0085]  $R^{14}$ 가 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 벤질이고;

[0086]  $R^{15}$ 가 수소, 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 아미노알킬, (알킬아미노)알킬, (디알킬아미노)알킬 또는 벤질이거나; 또는

[0087] 함께 취해진  $NR^{14}R^{15}$ 가 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, N-(알킬)피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페리디닐 또는 호모모르폴리닐이고;

[0088]  $R^{16}$ 이 수소 또는 알킬이고;

[0089]  $R^{17}$ 이 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고;

[0090] X가 메틸렌, 결합이거나 또는 부재하는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0091] 본 발명의 다른 측면은  $R^1$ 이  $\text{CONR}^6\text{R}^7$ 이고;  $R^6$ 이 알킬 $\text{SO}_2$ , 시클로알킬 $\text{SO}_2$ , 할로알킬 $\text{SO}_2$ ,  $(R^9)_2\text{NSO}_2$  또는  $(R^{10})\text{SO}_2$ 이고;  $R^7$ 이 수소인 화학식 I의 화합물이다.

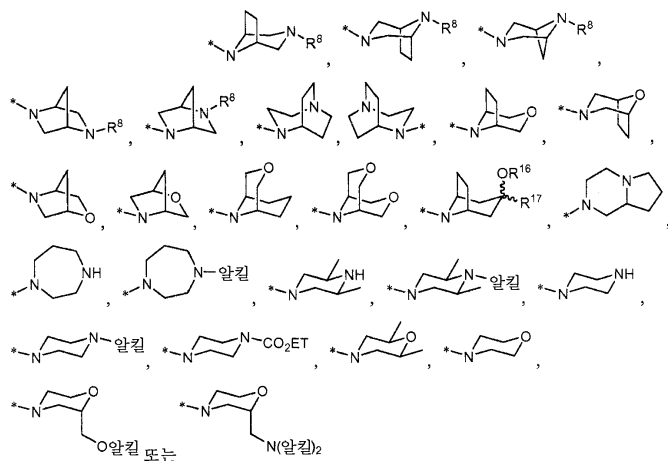
[0092] 본 발명의 다른 측면은  $R^3$ 이 수소인 화학식 I의 화합물이다.

[0093] 본 발명의 다른 측면은  $R^3$ 이 메톡시인 화학식 I의 화합물이다.

[0094] 본 발명의 다른 측면은  $R^4$ 가 시클로헥실인 화학식 I의 화합물이다.

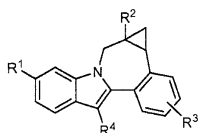
[0095] 본 발명의 다른 측면은  $R^6$ 이 알킬 $\text{SO}_2$ , 시클로알킬 $\text{SO}_2$ ,  $(R^9)(R^{10})\text{NSO}_2$  또는  $(R^{11})\text{SO}_2$ 인 화학식 I의 화합물이다.

[0096] 본 발명의 다른 측면은  $R^2$ 가 알킬 및 할로알킬로부터 선택된 2개의 치환기 및 1개의  $\text{COR}^{13}$  치환기로 치환된 피라졸린이고;  $R^{13}$ 이

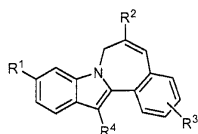


[0097] 이고;  $R^8$ 이 수소 또는 알킬이고;  $R^{16}$ 이 수소 또는 알킬이고;  $R^{17}$ 이 알킬인 화학식 I의 화합물이다.

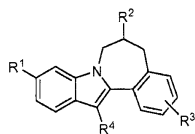
[0098] 본 발명의 다른 측면은 X가 메틸렌인 화학식 I의 화합물이다:



[0099] 본 발명의 다른 측면은 X가 결합인 화학식 I의 화합물이다:

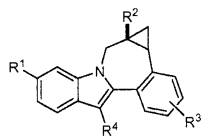


[0100] 본 발명의 다른 측면은 X가 부재하는 것인 화학식 I의 화합물이다:



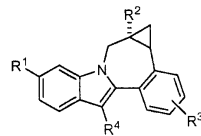
[0103]

[0104] 본 발명의 다른 측면은 하기 입체화학에 따른 화학식 I의 화합물이다:



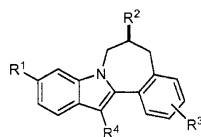
[0105]

[0106] 본 발명의 다른 측면은 하기 입체화학에 따른 화학식 I의 화합물이다:



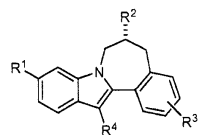
[0107]

[0108] 본 발명의 다른 측면은 하기 입체화학에 따른 화학식 I의 화합물이다:



[0109]

[0110] 본 발명의 다른 측면은 하기 입체화학에 따른 화학식 I의 화합물이다:



[0111]

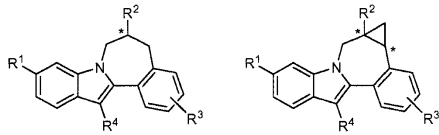
[0112] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> 및 X를 비롯한 임의의 변수의 임의의 범주는 임의의 다른 사례의 변수의 범위와 독립적으로 사용될 수 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0113] 달리 명시하지 않는 한, 이들 용어들은 하기 의미들을 갖는다. "알킬"은 1개 내지 6개의 탄소로 이루어진 직쇄 또는 분지형 알킬기를 의미한다. "알케닐"은 2개 내지 6개의 탄소 및 1개 이상의 이중 결합으로 이루어진 직쇄 또는 분지형 알킬기를 의미한다. "시클로알킬"은 3개 내지 7개의 탄소로 이루어진 모노시클릭 고리계를 의미한다. "히드록시알킬", "알콕시" 및 치환된 알킬 잔기를 갖는 다른 용어는 알킬 잔기에 대해 1개 내지 6개의 탄소 원자로 이루어진 직쇄 및 분지형 이성질체를 포함한다. "할로알킬" 및 "할로알콕시"는 모노할로 치환된 알킬 내지 퍼할로 치환된 알킬의 할로겐화된 이성질체 전부를 포함한다. "아릴"은 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 방향족 치환기를 포함한다. 삼입구 및 다중삼입구 용어는 당업자에게 결합 관계를 명료하게 하기 위한 것이다. 예를 들어, ((R)알킬)과 같은 용어는 치환기 R로 추가로 치환된 알킬 치환기를 의미한다.

[0114] 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 제약상 허용되는 염 형태를 포함한다. 제약상 허용되는 염은 반대 이온이 화합물의 생리학적 활성 또는 독성에 유의하게 기여하지 않아, 약리학적 등가물로서 기능하는 것들이다. 이러한 염은 시판되는 시약을 이용하여 통상의 유기 기술에 따라 제조할 수 있다. 몇몇 음이온성 염 형태에는 아세테이트, 아시스트레이트, 베실레이트, 브로마이드, 클로라이드, 시트레이트, 푸마레이트, 글루쿠로네이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로요오다이드, 요오다이드, 락테이트, 말레에이트, 메실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 크시노포에이트가 포함된다. 몇몇 양이온성 염 형태에는 암모늄, 알루미늄, 벤자틴, 비스무스, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 리튬, 마그네슘, 메글루민, 4-페닐시클로헥실아민, 피페라진, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연이 포함된다.

[0115] 본 발명의 일부 화합물은 비대칭 탄소 원자를 갖는다 (예를 들어, 하기 화합물 참조). 본 발명은 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 비롯한 모든 입체이성질체 형태, 및 라세미체와 같은 입체이성질체들의 혼합물을 포함한다. 몇몇 입체이성질체는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물 및 관련 중간체의 입체이성질체 혼합물은 당업계에 통상적으로 공지된 방법에 따라 개별적 이성질체로 분리할 수 있다.



[0116]

[0117]

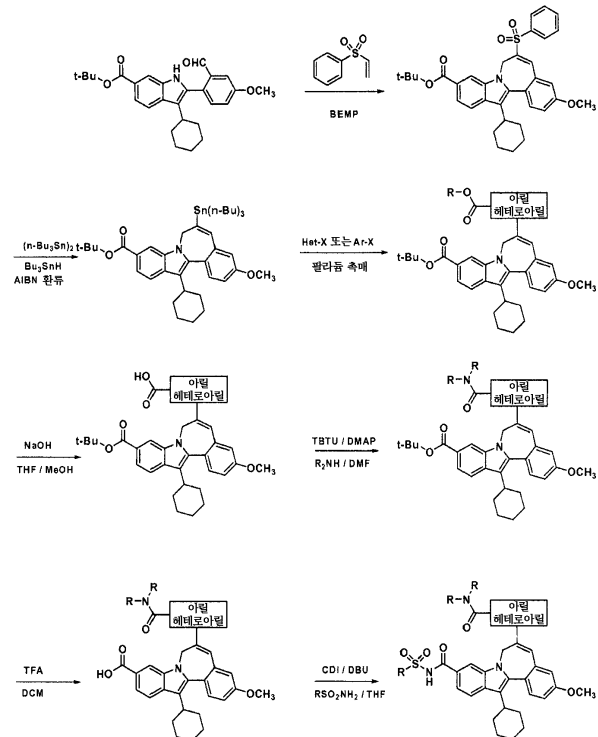
합성 방법

[0118]

본 발명의 화합물은 하기 기재된 것들을 비롯한 당업계에서 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 일부 시약 및 중간체는 당업계에서 공지되어 있다. 다른 시약 및 중간체는 입수가 가능한 물질을 사용하여 당업계에서 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 화합물의 합성을 기재하는데 사용되는 변수 (예를 들어, 번호가 매겨진 "R" 치환기)는 단지 화합물을 어떻게 제조하는지를 예시하기 위한 것이며, 특허청구범위 또는 명세서의 다른 부분에서 사용된 변수와 혼동해서는 안 된다. 반응식 내에서 사용되는 약어는 통상적으로 당업계에서 사용되는 관례에 따른다.

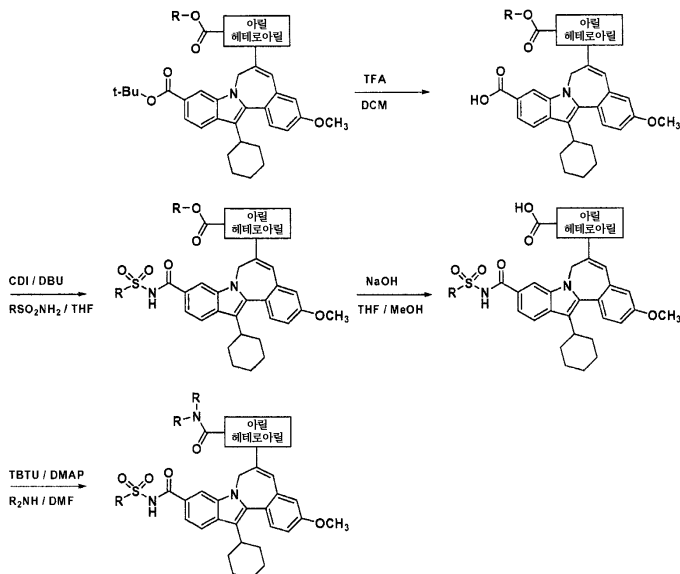
[0119]

하기 제시된 반응식은 중간체 및 화합물의 제조에 대해 사용될 수 있는 방법을 예시한다.

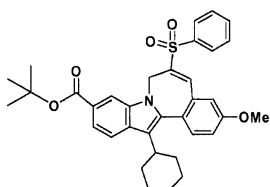


[0120]

[0121] 별법으로, 반응 순서는 하기 제시된 바와 같이 변경될 수 있다.



[0122]



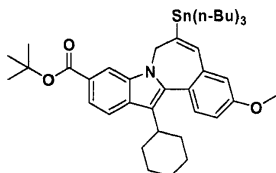
[0123]

[0124] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(페닐술폰닐)-, tert-부틸 에스테르.

[0125] 디옥산 (28.0 mL) 및 BEMP (7.97 mL, 27.6 mmol) 중 3-시클로헥실-2-(2-포르밀-4-메톡시페닐)-1H-인돌-6-카르복실레이트 (6.00 g, 13.8 mmol)의 용액에 페닐 비닐 술폰 (27.6 g, 2.21 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 썰링된 튜브에서 15분 동안 120℃에서 마이크로웨이브하에 교반하였다. 생성된 용액을 감압하에 농축시켰다. 농축물을 실리카 겔 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 6.36 g (79%) 수득하였다.

MS m/z 584 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.18-1.33 (1 H, m), 1.34-1.45 (2 H, m), 1.49-57 (1 H, m), 1.64 (9 H, s.), 1.74-1.82 (2 H, m), 1.90-2.09 (4 H, m), 2.73 (1 H, m.), 3.93 (3 H, s), 4.38 (1 H, 넓은 d), 5.08 (1 H, br. d), 7.09 (1 H, d, J=2.75 Hz), 7.12-7.18 (3 H, m), 7.22 (1 H, d, J=7.45 Hz), 7.30 (1 H, s), 7.48 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.54 (1 H, dd, J=8.55, 1.22 Hz), 7.61 (2 H, m), 7.67 (1 H, d, J=8.55), 8.01 (1 H, s).

[0126]



[0127]

[0128] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(트리부틸스탄닐)-, 1,1-디메틸에틸 에스테르. 1,1-디메틸에틸 13-시클로헥실-3-(메틸옥시)-6-(트리부틸스탄나닐)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트. 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(페닐술폰닐)-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (1.00 g, 1.71 mmol)를 비스(트리부틸주석) (2.8 mL, 5.54 mmol), 트리부틸주석 히드라이드 (136 uL, 0.513 mmol) 및 트리에틸아민 (1.05 mL, 7.5 mmol)과 함께 벤젠 26 mL 중에 용해시켰다. 상기 용액에 대략 10분 동안 질소를 살포한 다음, 2,2'-비스(아조이소부티로니트릴) (AIBN) (96 mg, 0.58 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소하에서 2시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응은 하기 HPLC 조건을 사용

한 LC-MS로 추적하였다: 디스커버리(Discovery) VP 소프트웨어를 사용한 시마주(Shimadzu) 분석용 HPLC: %A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트 %B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트; 초기 %B = 0; 최종 %B = 100; 구배 = 3분; 작동시간 = 10분; 유속 = 5 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 워터스 엑스테라(Waters Xterra), 3 mm x 50 mm, S7. 반응물에 트리부틸주석 히드라이드 (0.45 mL, 1.7 mmol) 및 AIBN (95 mg, 0.58 mmol)을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 환류하에 가열한 다음 경과에 대해 분석하였다. AIBN (99 mg, 0.60 mmol)을 반응물에 첨가하고, 반응물을 타이머를 사용하여 추가 6시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응을 경과에 대해 LC-MS로 분석한 다음 트리부틸주석 히드라이드 (1.0 mL, 3.8 mmol) 및 AIBN (97 mg, 0.59 mmol)을 첨가하고, 반응물을 2시간 20분 동안 환류하에 가열하였다. 반응을 LC-MS로 분석한 다음 AIBN (97 mg, 0.59 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소하에서 1시간 동안 환류하에 가열한 다음 냉각시키고, LC-MS로 분석하였다. 반응물로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 반응물을 YMC GEL ODS-A, 120Å 구형 75  $\mu$ m의 C<sub>18</sub> 충전물 190 g을 사용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 반응 잔류물 (6.67 g의 황색 오일)을 최소량의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 상기 용액을 아세토니트릴 중 10% 디클로로메탄으로 충전된 역상 컬럼 상에 적용하였다. 초기에는 아세토니트릴 중 10% 디클로로메탄을 사용하여 용리한 다음, 아세토니트릴 중 15% 디클로로메탄으로 용리하였다. 크로마토그래피는 왓만(Whatman) MKC18F 역상 1"x3" 200  $\mu$ m 두께의 TLC 플레이트를 사용하고, 아세토니트릴 중 15% 디클로로메탄을 사용하여 용리하는 TLC로 모니터링하였다. 화합물의 관찰은 254 nm에서 UV 램프에 의해 및 TLC 플레이트의 요오드 염색에 의해 달성하였다. 생성물 분획을 수집하고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 담황색 포말체로서 647 mg (52%) 수득하였다.

# <sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 0.71 - 0.83 (m, 9 H) 0.85 - 0.96 (m, 3 H) 0.95 - 1.08 (m, 6 H) 1.15 - 1.27 (m, 7 H) 1.27 - 1.49 (m, 11 H) 1.53 (s, 5 H) 1.60 - 1.67 (m, 9 H) 1.68 - 1.82 (m, 2 H) 1.84 - 1.96 (m, 1 H) 1.96 - 2.16 (m, 3 H) 2.74 - 2.91 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.16 - 4.40 (m, 1 H) 4.82 - 5.03 (m, 1 H) 6.72 - 6.90 (m, 2 H) 6.96 (dd,  $J=8.55, 2.44$  Hz, 1 H) 7.43 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 7.66 (dd,  $J=8.39, 1.37$  Hz, 1 H) 7.81 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H)

[0129]

[0130]

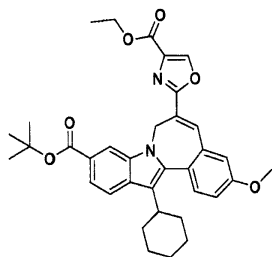
LC-MS: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분석용 HPLC: %A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트 %B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트; 초기 %B = 0; 최종 %B = 100; 구배 = 3분; 작동시간 = 10분; 유속 = 5 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 워터스 엑스테라, 3 mm x 50 mm, S7. 체류 시간 = 4.2분, MS  $m/z$  734(MH<sup>+</sup>).

[0131]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(트리부틸스탄닐)-, 1,1-디메틸에틸 에스테르. 1,1-디메틸에틸 13-시클로헥실-3-(메틸옥시)-6-(트리부틸스탄나닐)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트.

[0132]

아르곤 버블러, 환류 콘덴서 및 적하 깔때기가 장착된 3-목 플라스크 조립체를 화염건조시킨 다음 아르곤 스트림하에 냉각시켰다. 이어서, 플라스크에 벤젠 (5 mL) 및 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(페닐술포닐)-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 1 (500 mg, 0.857 mmol)을 채웠다. 생성된 혼합물을 아르곤 하에서 5분 동안 초음파처리한 다음 (산소를 제거하기 위함) 환류하에 가열하였다. 이어서, 탈기된 벤젠 (5 mL) 중 트리-N-부틸주석 히드라이드 (0.459 mL, 1.713 mmol) 및 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴) (52.0 mg, 0.317 mmol)의 용액을 적하 깔때기에 첨가하였다. 대략 2.5 mL의 상기 용액을 대략 30분에 걸쳐 적가하고, 생성된 용액을 1.5시간 동안 환류하에 교반하였다. 나머지 용액을 대략 30분에 걸쳐 천천히 적가하고, 추가 1.5시간 동안 가열을 계속하였다. 이어서, 상기 혼합물을 감압하에 증발시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 잔류물을 헥산으로 슬러리로 만들고, 실리카 겔 바이오타지(biotage) 카트리지에 적용한 다음, 100% 헥산으로 평형을 이룬 실리카 겔 컬럼 상에 로딩하였다. 이어서, 생성물을 에틸 아세테이트-헥산의 단계 구배 (0-100%  $\rightarrow$  2-98%  $\rightarrow$  5-95%)를 사용하여 용리하였다. 균질 분획을 합한 다음 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 이를 밤새 고진공하에 두어 표제 화합물을 점성의 황색 오일로서 수득하였다 [373 mg, 57%]. 상기 생성물을 냉동고에 질소하에 보관하였다.



[0133]

[0134]

*tert*-부틸 13-시클로헥실-6-(4-(에톡시카르보닐)-1,3-옥사졸-2-일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트.

[0135]

1,1-디메틸에틸 13-시클로헥실-3-(메틸옥시)-6-(트리부틸스탄나닐)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (266 mg, 0.36 mmol)를 2 드램 바이알 안의 1,4-디옥산 3.4 mL 중에 용해시켰다. 에틸 2-클로로옥사졸-4-카르복실레이트 (83.4 mg, 0.47 mmol)를 반응물에 용해시킨 다음 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (17.7 mg, 0.025 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소하에 캠퍼하고 17시간 동안 100℃의 오일 배스에서 가열한 후, 반응물을 냉각시키고 반응 경과를 LC-MS에 의해 측정하였다. 반응 혼합물에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (10 mg, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소하에 캠퍼하고 100℃에서 추가 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 디클로로메탄 → 디클로로메탄 중 2% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체 생성물을 233 mg 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.13 - 1.37 (m, 4 H)

1.37 - 1.44 (m, 4 H) 1.46 - 1.55 (m, 1 H) 1.64 (s, 9 H) 1.68 - 1.81 (m, 2 H) 1.83 - 1.98

(m, 3 H) 1.98 - 2.13 (m, 3 H) 2.74 - 2.88 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.34 - 4.48 (m, 3 H)

5.84 - 6.00 (m, 1 H) 7.00 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.08 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.53 (d,

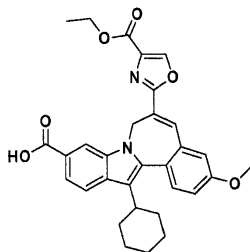
*J*=8.85 Hz, 1 H) 7.69 (dd, *J*=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.82 (d, *J*=8.24 Hz, 1

H) 8.21 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H);

[0136]

[0137]

LC-MS: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분석용 HPLC: %A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 %B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% 트리플루오로아세트산; 초기 %B = 0; 최종 %B = 100; 구배 = 3분; 작동시간 = 5분; 유속 = 5 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) 3.0 mm x 50 mm S10; 체류 시간 = 3.4분, MS *m/z* 583(MH<sup>+</sup>).



[0138]

[0139]

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

[0140]

*tert*-부틸 13-시클로헥실-6-(4-(에톡시카르보닐)-1,3-옥사졸-2-일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (109 mg, 0.19 mmol)를 1,2-디클로로에탄 2 mL 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 2 mL를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 생성물을 진공하에 건조시켜 황색 고체를 102 mg 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

클로로포름-D) δ ppm 1.11 - 1.37 (m, 4 H) 1.42 (t, *J*=7.02 Hz, 4 H) 1.48 - 1.62

(m, 1 H) 1.77 (d, *J*=10.07 Hz, 2 H) 1.86 - 2.13 (m, 4 H) 2.73 - 2.90 (m, 1 H) 2.98 -

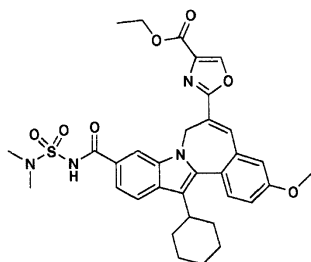
3.39 (m, 6 H) 3.92 (s, 3 H) 4.30 - 4.53 (m, 3 H) 5.87 - 6.03 (m, 1 H) 7.02 (d, *J*=2.44

Hz, 1 H) 7.09 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.79 (dd, *J*=8.39, 1.37 Hz, 1 H)

7.88 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H);

[0141]

[0142] LC-MS: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분석용 HPLC: %A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트 %B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트; 초기 %B = 0; 최종 %B = 100; 구배 = 2분; 작동시간 = 3분; 유속 = 5 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 페노메넥스 루나 3.0 mm x 50 mm S10; 체류 시간 = 1.7분, MS  $m/z$  525(MH<sup>-</sup>).



[0143]

[0144] 에틸 2-(13-시클로헥실-10-((디메틸아미노)술폰닐)카르바모일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일)-1,3-옥사졸-4-카르복실레이트.

[0145] 에틸 2-(13-시클로헥실-10-((디메틸아미노)술폰닐)카르바모일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일)-1,3-옥사졸-4-카르복실레이트. 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-2-옥사졸릴]-3-메톡시- (115 mg, 0.22 mmol)를 무수 THF 3 ml 중에 용해시키고, 1,1'-카르보닐디이미다졸 (61 mg, 0.38 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 1시간 20분 동안 질소하에 실온에서 교반한 다음 질소하에 45분 동안 환류하에 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 디메틸설포아미드 (186 mg, 1.49 mmol)를 반응물에 첨가한 다음 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (39  $\mu$ L, 0.26 mmol) (DBU)을 첨가하였다. 반응물을 질소하에 16시간 동안 55℃에서 가열하였다. 반응물을 디클로로메탄과 0.1 M 제1인산나트륨 사이에 분배하였다. 디클로로메탄 추출물을 0.1 M 제1인산나트륨으로 세척한 다음 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 황색 조 생성물을 167 mg 수득하였다. 상기 조 샘플의 절반을 아세토니트릴 및 메탄올의 혼합물 중에 용해시키고, 하기 조건에서의 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하였다: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분석용 HPLC: %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA; 초기 %B = 50; 최종 %B = 100; 구배 = 12분; 작동시간 = 17분; 유속 = 25 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 워터스 선파이어(Waters Sunfire) 19 mm x 100 mm. 생성물 체류 시간 = 12.25분 내지 17분 (용해도로 인한 꼬리끌림(tailing)). 무정형 황색 고체를 25.2 mg 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 1.18 - 1.30 (m, 2 H) 1.34 -

1.46 (m, 5 H) 1.47 - 1.62 (m, 1 H) 1.70 - 1.85 (m, 2 H) 1.86 - 2.21 (m, 4 H) 2.72 -

2.92 (m, 1 H) 3.07 (s, 6 H) 3.92 (s, 3 H) 4.08 - 4.34 (m, 2 H) 4.41 (q,  $J$ =7.22 Hz, 3 H)

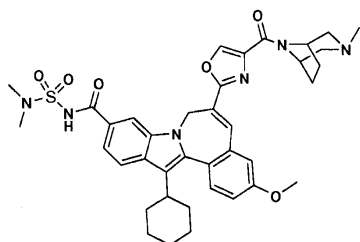
5.75 - 5.99 (m, 1 H) 7.02 (d,  $J$ =2.75 Hz, 1 H) 7.10 (dd,  $J$ =8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.45 -

7.65 (m, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 7.89 (d,  $J$ =8.55 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.36

(s, 1 H);

[0146]

[0147] LC-MS: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분석용 HPLC: %A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트 %B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트; 초기 %B = 0; 최종 %B = 100; 구배 = 2분; 작동시간 = 4분; 유속 = 5 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 페노메넥스 루나 3.0 mm x 50 mm S10; 체류 시간 = 1.9분, MS  $m/z$  631(MH<sup>-</sup>),  $m/z$  633(MH<sup>+</sup>).



[0148]

[0149] 13-시클로헥실-N-((디메틸아미노)술폰닐)-3-메톡시-6-(4-((3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐)-1,3-옥사졸-2-일)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드.

[0150]

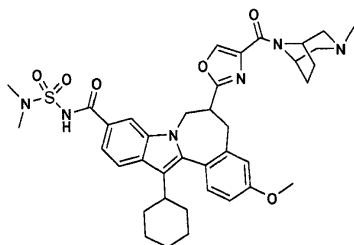
에틸 2-(13-시클로헥실-10-(((디메틸아미노)술포닐)카르바모일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일)-1,3-옥사졸-4-카르복실레이트 (35.7 mg, 0.056 mmol)를 2 드랩 바이알 안의 THF 0.6 ml 중에 용해시켰다. 메탄올 중의 1 M 용액으로서 테트라부틸암모늄 히드록시드 (170  $\mu$ l, 0.17 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 캡핑하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N 염산과 디클로로메탄 사이에 분배하였다. 유기상을 1 N 염산으로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 물질을 건조상태로 농축시키고, 진공하에 건조시킨 다음 추가의 정제없이 사용하였다. 상기 가수분해 생성물 (0.056 mmol)을 DMF 1 mL 중에 용해시키고, TBTU (39 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 대략 50분 동안 질소하에 실온에서 교반한 후, DMAP (37.9 mg, 0.31 mmol)를 첨가한 다음 3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄 디히드로클로라이드 (23 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 완료될 때까지 질소 분위기하에 실온에서 4시간 동안 교반한 다음 물 20 mL에 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 물로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켜 조 생성물을 50 mg 수득하였다. 상기 생성물을 하기 조건에서의 분취용 HPLC에 의해 정제하였다: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분취용 HPLC: %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA; 초기 %B = 30; 최종 %B = 100; 구배 = 12분; 작동시간 = 20분; 유속 = 25 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 워터스 선파이어 19 mm x 100 mm. 생성물 체류 시간 = 6.1분. 생성물 분획을 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로서 30.5 mg 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 1.09 - 1.30 (m, 1 H) 1.31 - 1.61 (m, 3 H) 1.68 - 1.85 (m, 2 H) 1.87 - 2.20 (m, 5 H) 2.26 - 2.44 (m, 2 H) 2.51 - 2.66 (m, 1 H) 2.77 - 2.90 (m, 1 H) 2.91 - 3.01 (m, 3 H) 3.04 (s, 6 H) 3.12 (d,  $J$ =11.90 Hz, 1 H) 3.23 (d,  $J$ =11.60 Hz, 1 H) 3.78 (d,  $J$ =12.21 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 4.24 (d,  $J$ =13.12 Hz, 1 H) 4.43 (d,  $J$ =14.34 Hz, 1 H) 5.01 (d,  $J$ =5.80 Hz, 1 H) 5.13 - 5.47 (m, 1 H) 5.85 (d,  $J$ =14.04 Hz, 1 H) 6.02 (s, 1 H) 7.03 (d,  $J$ =2.75 Hz, 1 H) 7.12 (dd,  $J$ =8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 7.56 (d,  $J$ =8.55 Hz, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.88 (d,  $J$ =8.24 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 11.72 (s, 1 H);

[0151]

[0152]

LC-MS: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분석용 HPLC: %A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트 %B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트; 초기 %B = 0; 최종 %B = 100; 구배 = 2분; 작동시간 = 3분; 유속 = 5 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 페노메닉스 루나 3.0 mm x 50 mm S10; 체류 시간 = 1.7분, MS  $m/z$  711(MH<sup>-</sup>),  $m/z$  713(MH<sup>+</sup>).



[0153]

[0154]

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

[0155]

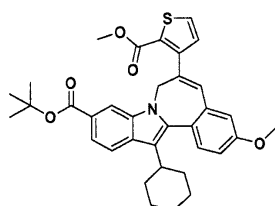
13-시클로헥실-N-((디메틸아미노)술포닐)-3-메톡시-6-(4-((3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐)-1,3-옥사졸-2-일)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드 (26.5 mg, 0.037 mmol)를 THF 1 mL 중에 용해시키고, 메탄올 0.3 mL를 첨가한 다음 탄소 상의 10% 팔라듐 10 mg을 첨가하였다. 반응물을 1 기압 (풍선)의 수소하에 두고 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하고 아세토니트릴로 세정하였다. 여과물로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 아세토니트릴 중에 용해시키고, 하기 조건에서의 분취용 HPLC에 의해 정제하였다: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분취용 HPLC: %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA; 초기 %B = 30; 최종 %B = 100; 구배 = 12분; 작동시간 = 17분; 유속 = 25 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 워터스 선파이어 19 mm x 100 mm. 생성물 체류 시간 = 5.3분. 표제 화합물은 TFA 염으로 분리하였고, 17.6 mg 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.20 - 1.33 (m, 1.1H)  
1.33 - 1.54 (m, 2.1 H) 1.65 (t, *J*=10.99 Hz, 1.1 H) 1.74 - 1.86 (m, 1.9 H) 1.89 - 2.11  
(m, 5.6 H) 2.11 - 2.44 (m, 3.0H) 2.71 - 2.86 (m, 3.2 H) 2.87 - 2.98 (m, 2.9 H) 2.98 -  
3.10 (m, 7.7 H) 3.08 - 3.45 (m, 6.1 H) 3.72 - 3.83 (m, 0.9 H) 3.82 - 3.93 (m, 3.1 H)  
3.92 - 4.00 (m, 0.8 H) 4.05 (dd, *J*=14.80, 5.65 Hz, 0.8 H) 4.55 - 5.12 (m, 2.6 H) 5.60  
(d, *J*=12.82 Hz, 0.3 H) 6.64 - 7.12 (m, 2.0 H) 7.29 - 7.62 (m, 1.8 H) 7.77 - 7.97 (m,  
1.2 H) 7.97 - 8.43 (m, 1.2 H) 8.55 - 9.33 (m, 0.7 H) 11.70 (s, 0.5 H).

[0156]

[0157]

LC-MS: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분석용 HPLC: %A = 5% 아세트니트릴, 95% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트 %B = 95% 아세트니트릴, 5% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트; 초기 %B = 0; 최종 %B = 100; 구배 = 3분; 작동시간 = 5분; 유속 = 5 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 게미니(Gemini) 4.6 mm x 50 mm S5; 체류 시간 = 2.2분, MS *m/z* 715(MH<sup>+</sup>), *m/z* 713(MH<sup>-</sup>).



[0158]

[0159]

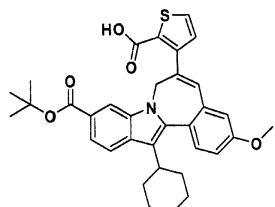
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[2-(메톡시카르보닐)-3-티에닐]-, 1,1-디메틸에틸 에스테르. 2 드램 바이알에서, 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(트리부틸스탄닐)-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (140 mg, 0.19 mmol)를 메틸 3-브로모티오펜-2-카르복실레이트 (79 mg, 0.36 mmol)와 함께 1,4-디옥산 2 mL 중에 용해시켰다. 반응물에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드 (9.2 mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캠퍼하고 4.5시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 0.45 μM 나일론 시린지 필터를 통해 여과하고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 황색 오일을 226 mg 수득하였다. 표제 화합물을 디클로로메탄 중 30% 헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 73 mg (66%) 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.92 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H) 1.24 - 1.44 (m, 6 H) 1.57 (s, 9 H) 1.58 - 1.71 (m, 2 H) 1.77 (d, *J*=8.85 Hz, 2 H) 1.85 - 1.99 (m, 1 H) 2.00 - 2.17 (m, 3 H) 2.83 - 2.93 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 4.71 (s, 1 H) 5.10 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.83 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H) 6.90 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.01 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.40 (d, *J*=5.19 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 7.63 (dd, *J*=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.82 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H);

[0160]

[0161]

LC-MS: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분석용 HPLC: %A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 %B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% 트리플루오로아세트산; 초기 %B = 0; 최종 %B = 100; 구배 = 2분; 작동시간 = 5분; 유속 = 5 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 페노메넥스 루나 3.0 mm x 50 mm S10; 체류 시간 = 2.95분, MS *m/z* 584(MH<sup>+</sup>).



[0162]

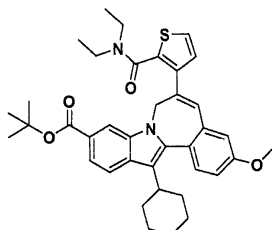
[0163]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 6-(2-카르복시-3-티에닐)-13-시클로헥실-3-메톡시-, 10-(1,1-디메틸에틸) 에스테르.

[0164]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[2-(메톡시카르보닐)-3-티에닐]-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (65 mg, 0.11 mmol)를 2 드램 바이알 안의 THF 1 mL 중에 용해시켰다. 상기 용액에 메탄올 중의 1.0 M 테트라부틸암모늄 히드록시드 (0.33 mL, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 캠퍼하고 실온

에서 3시간 동안 교반한 다음 HPLC에 의해 모니터링하였다. 추가량의 메탄올 중의 1.0 M 테트라부틸암모늄 히드록시드 (0.10 mL, 0.1 mmol)를 반응물에 첨가하고, 반응물을 캡핑한 다음 추가 21시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄과 0.1 M 시트르산 사이에 분배하였다. 수성상을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 추출물을 합한 다음 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 조 생성물을 72 mg 수득하였다. LC-MS: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분석용 HPLC: %A = 5% 아세트오니트릴, 95% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트 %B = 95% 아세트오니트릴, 5% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트; 초기 %B = 0; 최종 %B = 100; 구배 = 3분; 작동시간 = 5분; 유속 = 5 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 페노메넥스 루나 3.0 mm x 50 mm S10; 체류 시간 = 2.50분, MS m/z 570(MH<sup>+</sup>).



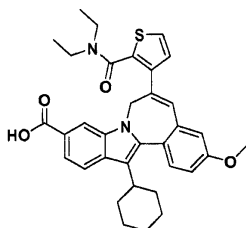
[0165]

[0166]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[2-[(디에틸아미노)카르보닐]-3-티에닐]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르.

[0167]

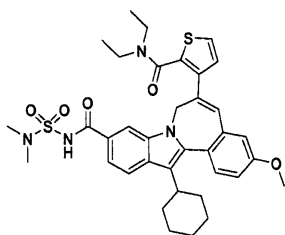
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 6-(2-카르복시-3-티에닐)-13-시클로헥실-3-메톡시-, 10-(1,1-디메틸에틸) 에스테르 (36 mg, 0.063 mmol)를 무수 DMF 0.7 mL 중에 용해시키고, TBTU (36.5 mg, 0.114 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소하에 캡핑하고 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, DMAP (29 mg, 0.24 mmol)를 반응물에 용해시킨 다음 디에틸아민 (26  $\mu$ L, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캡핑하고 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 15 mL에 첨가하고, 수성 현탁액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 0.1 M 시트르산 및 물로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 황갈색 오일을 수득하였다. LC-MS: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분석용 HPLC: %A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 %B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% 트리플루오로아세트산; 초기 %B = 50; 최종 %B = 100; 구배 = 5분; 작동시간 = 6분; 유속 = 5 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 페노메넥스 루나 3.0 mm x 50 mm S10; 체류 시간 = 4.64분, MS m/z 625(MH<sup>+</sup>), 647(M+Na)<sup>+</sup>.



[0168]

[0169]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[2-[(디에틸아미노)카르보닐]-3-티에닐]-3-메톡시-, 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[2-[(디에틸아미노)카르보닐]-3-티에닐]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (39 mg, 0.06 mmol)를 1,2-디클로로에탄 1 mL 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 1 mL를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 실온에서 교반한 다음 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 잔류 TFA의 제거를 촉진시키기 위해 반응 생성물을 다시 벤젠 중에 용해시킨 다음 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 무정형 고체로서의 생성물의 중량은 39 mg이었다. LC-MS: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분석용 HPLC: %A = 5% 아세트오니트릴, 95% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트 %B = 95% 아세트오니트릴, 5% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트; 초기 %B = 0; 최종 %B = 100; 구배 = 3분; 작동시간 = 5분; 유속 = 5 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 페노메넥스 루나 3.0 mm x 50 mm S10; 체류 시간 = 2.31, MS m/z 569(MH<sup>+</sup>).



[0170]

[0171]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 13-시클로헥실-6-[2-[(디에틸아미노)카르보닐]-3-티에닐]-N-[(디메틸아미노)술폰닐]-3-메톡시-. 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[2-[(디에틸아미노)카르보닐]-3-티에닐]-3-메톡시- (36.7 mg, 0.064 mmol)를 THF (1 ml) 중에 용해시키고, 카르보닐디이미다졸 (19 mg, 0.117 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 1.5시간 동안 60℃로 가열한 다음 냉각시키고, 디메틸술폰아미드 (55 mg, 0.444 mmol)를 반응물에 첨가한 다음 DBU (13.3  $\mu$ L, 0.089 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캡핑하고 밤새 65℃ 내지 70℃에서 가열하였다. 반응물을 냉각시킨 다음 디클로로메탄과 1 N 수성 염산 사이에 분배하였다. 수성상을 다시 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 합한 다음 1 N 수성 염산, 0.1 M 수성  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 로 순차적으로 세척하였다. 디클로로메탄 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 갈색 막을 47 mg 수득하였다. 상기 샘플을 아세토니트릴 / DMF (1:1) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5 $\mu$ m 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 50% 용매 A / 50% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 25분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 생성물 분획으로부터 용매를 진공하에 제거하여 무정형 황색 고체를 18.1 mg 수득하였다.

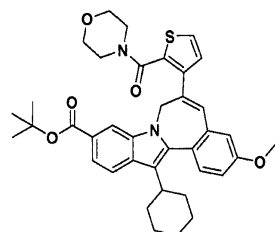
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$

ppm 0.53 (br.s, 3 H) 0.96 (br.s, 3 H) 1.04 - 1.44 (m, 4 H) 1.51 (d,  $J=10.07$  Hz, 1 H) 1.78 (d,  $J=9.46$  Hz, 2 H) 1.88 - 2.13 (m, 4 H) 2.40 - 2.52 (m, 1 H) 2.80 - 2.97 (m, 3 H) 3.05 (s, 6 H) 3.57 (br.s, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.49 (d,  $J=14.65$  Hz, 1 H) 5.20 (d,  $J=14.04$  Hz, 1 H) 6.93 (d,  $J=2.75$  Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.02 (dd,  $J=8.70, 2.59$  Hz, 1 H) 7.11 (d,  $J=5.19$  Hz, 1 H) 7.38 (d,  $J=4.88$  Hz, 1 H) 7.41 - 7.52 (m, 2 H) 7.86 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 9.18 (s, 1 H);

[0172]

[0173]

LC-MS 체류 시간 2.19분; 673 m/z ( $\text{MH}^+$ ). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스테라 MS 7 $\mu$  C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 mL/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95%  $\text{H}_2\text{O}$  / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5%  $\text{H}_2\text{O}$  / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼(Micromass Platform)을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.

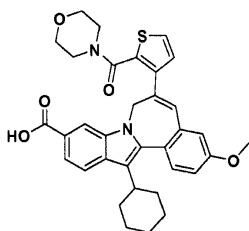


[0174]

[0175]

*tert*-부틸 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(2-(4-모르폴리닐카르보닐)-3-티에닐)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트. 2 드램 바이알에서, 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 6-(2-카르복시-3-티에닐)-13-시클로헥실-3-메톡시-, 10-(1,1-디메틸에틸) 에스테르 (33.7 mg, 0.059 mmol) 및 0-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (34.2 mg, 0.106 mmol)를 DMF (0.7 mL) 중에 용해시켜 투명한 황색 용액을 수득하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캡핑하고 1시간 20분 동안 실온에서 교반하였

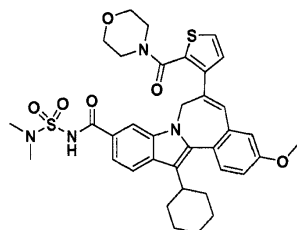
다. DMAP (28.9 mg, 0.237 mmol)를 반응물에 용해시킨 다음 모르폴린 (10.5  $\mu$ l, 0.121 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캐핑하고 2일 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물 15 mL에 부었다. 담황색 침전물이 형성되었다. 디클로로메탄으로 추출하였다. 디클로로메탄 용액을 0.1 M 수성 시트르산으로 세척하고, 수성상을 다시 디클로로메탄을 사용하여 추출하였다. 디클로로메탄 상을 합하고, 물로 1회 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 표제 생성물을 황색 오일로서 45 mg 수득하였다. LC-MS: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분석용 HPLC: %A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 %B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% 트리플루오로아세트산; 초기 %B = 50; 최종 %B = 100; 구배 = 6분; 작동시간 = 6분; 유속 = 5 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 페노메넥스 루나 3.0 mm x 50 mm S10; 체류 시간 = 4.38분, MS m/z 639(MH<sup>+</sup>).



[0176]

[0177]

13-시클로헥실-3-메톡시-6-(2-(4-모르폴리닐카르보닐)-3-티에닐)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산. 2 드램 바이알에서, tert-부틸 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(2-(4-모르폴리닐카르보닐)-3-티에닐)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (37.7 mg, 0.059 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (1 mL) 중에 용해시키고, TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캐핑하고 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 내용물을 벤젠을 사용하여 세정하면서 25 mL 서양배 모양의 플라스크로 이동시켰다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 미량의 TFA의 제거를 촉진시키기 위해 생성물을 벤젠 중에 용해시키고 회전증발시켰다. 표제 화합물을 황색-갈색 막으로서 41 mg 수득하였다. LC-MS를 획득하여 생성물을 확인하였고, 상기 생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분석용 HPLC: %A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트 %B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트; 초기 %B = 0; 최종 %B = 100; 구배 = 3분; 작동시간 = 5분; 유속 = 5 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 워터스 엑스테라, 3 mm x 50 mm, S7; 체류 시간 = 1.73분, MS m/z 583(MH<sup>+</sup>), m/z 581(M-H)<sup>-</sup>.



[0178]

[0179]

13-시클로헥실-N-(디메틸술폰파모일)-3-메톡시-6-(2-(4-모르폴리닐카르보닐)-3-티에닐)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드.

[0180]

2 드램 바이알에서, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(2-(4-모르폴리닐카르보닐)-3-티에닐)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산 (38 mg, 0.065 mmol)을 무수 THF 1 mL 중에 용해시키고, CDI (19.03 mg, 0.117 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캐핑하고 대략 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 캐핑하고 1시간 동안 65°C에서 질소하에 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, N,N-디메틸술폰프아미드 (44.3 mg, 0.357 mmol)에 이어서 DBU (13.8  $\mu$ L, 0.092 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 캐핑하고 65°C에서 밤새 질소하에 가열하였다. LC-MS에 의한 분취량의 분석은 반응이 완료되지 않았음을 나타냈다. 반응물에 디메틸술폰프아미드 (19 mg, 0.153 mmol) 및 DBU (13.8  $\mu$ L, 0.092 mmol)를 더 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캐핑하고 3.25시간 동안 69°C에서 가열하였다. LC-MS에 의한 반응물의 분석은 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응물을 디클로로메탄과 1 N 수성 염산 사이에 분배하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 1 N 수성 염산에 이어서 0.1 M 인산이수소나트륨 (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)으로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 황색 오일/막을 수득하였다. 조 표제 화합물을 실온에서 밤새 진공하에 건조시켰다. 황색/갈색 고체로서의 조 생성물의 중량은 43 mg이었다. 아세토니트릴 및 DMF의

혼합물 중에 용해시키고, 하기 조건에서의 역상 HPLC에 의해 정제하였다: 디스커버리 VP 소프트웨어로 작동하는 시마주 분취용 HPLC, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA; 초기 %B = 50; 최종 %B = 100; 구배 = 15분; 작동시간 = 25분; 유속 = 25 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 워터스 선파이어 19 mm x 100 mm. 생성물 수집 시간 = 9.72분 내지 10.49분. 생성물 분획으로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 표제 화합물을 황색 고체로서 14.2 mg 수득하였다.

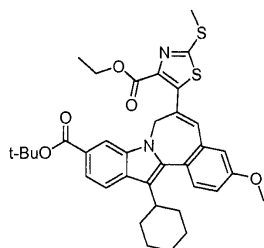
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 1.17 - 1.30 (m, 1 H) 1.32 - 1.50 (m, 2 H) 1.55 (d,  $J=11.29$  Hz, 1 H) 1.78 (d,  $J=10.99$  Hz, 2 H) 1.90 - 2.16 (m, 4 H) 2.42 - 2.58 (m, 1 H) 2.60 - 2.86 (m, 4 H) 2.85 - 2.94 (m, 2 H) 2.95 - 3.04 (m, 2 H) 3.06 (s, 6 H) 3.10 - 3.30 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.56 (d,  $J=14.65$  Hz, 1 H) 5.09 (d,  $J=14.65$  Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 6.93 (d,  $J=2.75$  Hz, 1 H) 7.05 (dd,  $J=8.70, 2.59$  Hz, 1 H) 7.08 (d,  $J=4.88$  Hz, 1 H) 7.45 (d,  $J=4.88$  Hz, 1 H) 7.47 - 7.54 (m, 2 H) 7.83 (s, 1 H) 7.91 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 9.59 (s, 1 H).

[0181]

LC-MS: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분석용 HPLC: %A = 5% 아세토니트릴, 95% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트 %B = 95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mmol 암모늄 아세테이트; 초기 %B = 0; 최종 %B = 100; 구배 = 3분; 작동시간 = 4분; 유속 = 5 ml/분; 파장 = 220 nm; 컬럼 = 워터스 엑스테라, 3 mm x 50 mm, S7; 체류 시간 = 2.05분, MS  $m/z$  689 ( $MH^+$ ),  $m/z$  687 ( $M-H^-$ ).

[0183]

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



[0184]

[0185]

자석 교반 막대를 함유한 2-5 mL 테이퍼형(tapered) 마이크로웨이브 용기 안의 1,4-디옥산 (2.7 ml) 중에 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(트리부틸스탄닐)-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (203 mg, 0.277 mmol)를 용해시켰다. 반응물에 에틸 5-브로모-2-(메틸티오)티아졸-4-카르복실레이트 (171 mg, 0.606 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (14.9 mg, 0.021 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캡핑하고 17.5시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응물의 HPLC 분석은 출발 물질의 대략 45%만 전환되었음을 나타냈다. 촉매 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (5.7 mg)를 반응물에 더 첨가하고, 반응물을 23시간 동안 110°C에서 질소 분위기하에 가열하였다. 반응 혼합물로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 조 반응 혼합물을 DMF/아세토니트릴 혼합물 8 ml 중에 용해시키고, 역상 HPLC를 사용하여 2 mL 씩 4회 주입으로 정제하였다. 샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세토니트릴 및 DMF 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5 $\mu$ M 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 40% 용매 A / 60% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 30분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 생성물의 체류 시간 = 26.6분. 중간 가열 설정으로의 고속 감압기(speed vac)를 사용하여 생성물 분획으로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 1.16 - 1.26 (m, 1 H) 1.30 (t,  $J=7.02$  Hz, 3 H) 1.33 - 1.56 (m, 3 H) 1.60 (s, 10 H) 1.63 - 1.83 (m, 5 H) 1.94 (br.s, 1 H) 1.98 - 2.16 (m, 3 H) 2.71 (s, 3 H) 2.82 - 2.92 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.28 (q,  $J=7.02$  Hz, 2 H) 4.53 (d,  $J=14.95$  Hz, 1 H) 5.52 (d,  $J=14.65$  Hz, 1 H) 6.98 (d,  $J=2.75$  Hz, 1 H) 7.03 (dd,  $J=8.85, 2.75$  Hz, 1 H) 7.49 - 7.54 (m, 2 H) 7.65 (dd,  $J=8.55, 1.53$  Hz, 1 H) 7.81 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 8.13 (d,  $J=1.22$  Hz, 1 H).

[0186]

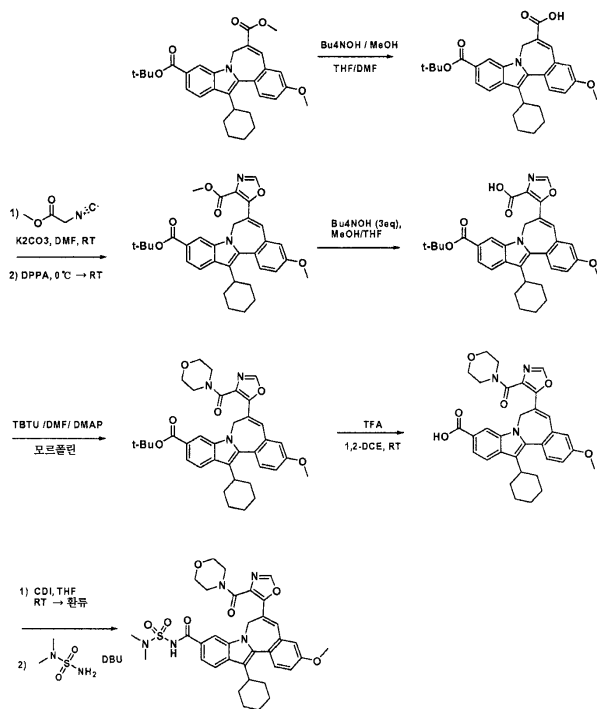
[0187]

LC-MS 체류 시간 3.08분; 645  $m/z$  ( $MH^+$ ). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노

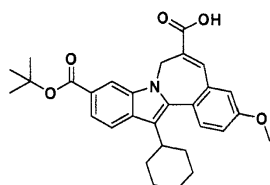
메넥스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.

[0188]

하기 제시된 반응식은 중간체 및 화합물의 제조에 사용될 수 있는 방법의 예이다.



[0189]



[0190]

[0191]

10-(tert-부톡시카르보닐)-13-시클로헥실-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-카르복실산. 10-(1,1-디메틸에틸) 6-메틸 13-시클로헥실-3-(메틸옥시)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6,10-디카르복실레이트 (5.53 g, 11.02 mmol)를 THF (70 ml) 중에 가열하면서 용해시키고, 용해도를 유지하기 위해 DMF (20 ml)를 첨가하고, 실온으로 냉각시킨 다음 메탄올 중의 1.0 M 테트라부틸암모늄 히드록사이드 (33.1 ml, 33.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 실온에서 교반한 다음, 반응물에 0.1 N 수성 염산에 이어서 0.1 M 수성 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>를 첨가하였다. 상을 분리하고, 유기층을 1.0 N 수성 염산, 0.1 M 수성 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>로 순차적으로 세척하였다. 수성상을 다시 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 에틸 아세테이트 분획을 합하고, 0.1 M 수성 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 담황색 고체를 수득하였다. 생성물을 실온에서 진공하에 건조시켜 5.21 g (97%) 수득하였다.

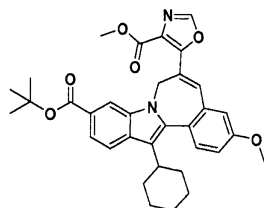
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.12 - 1.28 (m, 2 H) 1.28 - 1.45 (m, 2 H) 1.46 - 1.60 (m, 2 H) 1.63 (s, 9 H) 1.66 - 1.96 (m, 4 H) 1.96 - 2.16 (m, 3 H) 2.76 - 2.84 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.18 (br.s., 1 H) 5.66 (br.s., 1 H) 7.00 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.65 - 7.71 (m, 1 H) 7.82 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H).

[0192]

[0193]

LC-MS 체류 시간 1.47분; 486 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스텔라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하

였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 2분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 3분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0194]

[0195]

*tert*-부틸 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(4-(메톡시카르보닐)-1,3-옥사졸-5-일)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트. 10-(*tert*-부톡시카르보닐)-13-시클로헥실-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-카르복실산 (1.00 g, 2.051 mmol)을 DMF (10 ml) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (0.624 g, 4.51 mmol)을 반응물에 첨가한 다음 메틸 이소시아노아세테이트 (0.24 ml, 2.64 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 대략 5분 동안 실온에서 질소 분위기하에 교반한 다음 0℃로 냉각시켰다. 디페닐포스포릴 아지드 (0.5 ml, 2.320 mmol)를 10분에 걸쳐 반응물에 천천히 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 0℃에서 교반한 다음 밤새 실온으로 서서히 가온하였다. 반응물을 벤젠/에틸 아세테이트 (1:1) 100 ml로 희석하고 물로 세척하였다. 수성층을 다시 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 0.1 M 수성 시트르산, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 염수로 연속적으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과한 다음 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 5% 에틸 아세테이트 / 디클로로메탄으로 충전된 43.4 g의 실리카 겔 슬러리 상에서 크로마토그래프하였다. 5% 에틸 아세테이트 / 디클로로메탄으로 용리하였다. 순수한 생성물 분획을 합하고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 무정형 황색 고체를 215 mg 수득하였다. 덜 순수한 분획을 합하여 순도가 92% 초과인 생성물을 추가로 189 mg 수득하였다.

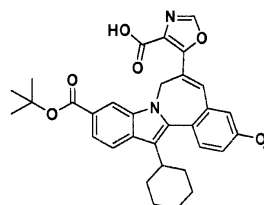
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

클로로포름-D) δ ppm 1.11 - 1.29 (m, 2 H) 1.30 - 1.48 (m, 3 H) 1.57 (s, 2 H) 1.61 (s, 10 H) 1.69 - 1.80 (m, 2 H) 1.86 - 1.98 (m, 1 H) 1.99 - 2.13 (m, 4 H) 2.76 - 2.90 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 4.47 (d, *J*=12.82 Hz, 1 H) 5.84 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 7.02 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.07 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.65 - 7.71 (m, 1 H) 7.82 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H).

[0196]

[0197]

LC-MS 체류 시간 2.75분; *m/z* (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스테라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 0분의 유지 시간 및 3분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0198]

[0199]

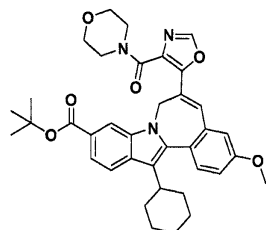
5-(10-(*tert*-부톡시카르보닐)-13-시클로헥실-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일)-1,3-옥사졸-4-카르복실산. *tert*-부틸 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(4-(메톡시카르보닐)-1,3-옥사졸-5-일)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (205 mg, 0.360 mmol)를 THF (3.0 ml) 중에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 히드록시드 (1.1 mL, 1.100 mmol) (메탄올 중의 1.0 M)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 캡핑하고 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 0.1 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 수용액을 반응물에 첨가한 다음 0.1 N 수성 염산을 첨가하였다. 생성물을

에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 0.1 N 수성 염산, 0.1 M 수성  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  및 염수로 순차적으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 생성물 용액을 여과하고, 용매를 제거한 다음 생성물을 진공하에 건조시켜 황색 고체를 191 mg 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 0.77 - 0.94 (m, 1 H) 1.12 - 1.31 (m, 3 H) 1.30 - 1.59 (m, 5 H) 1.62 (s, 9 H) 1.76 (d,  $J=11.29$  Hz, 2 H) 1.87 - 2.18 (m, 4 H) 2.76 - 2.90 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.45 (d,  $J=14.04$  Hz, 1 H) 6.03 (d,  $J=12.21$  Hz, 1 H) 7.03 (d,  $J=2.44$  Hz, 1 H) 7.08 (dd,  $J=8.55, 2.75$  Hz, 1 H) 7.53 (d,  $J=8.85$  Hz, 1 H) 7.68 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H) 7.82 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.21 (d,  $J=5.80$  Hz, 2 H).

[0200]

LC-MS 체류 시간 1.86분;  $m/z$  553 (MH<sup>-</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스테라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95%  $\text{H}_2\text{O}$  / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5%  $\text{H}_2\text{O}$  / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0202]

*tert*-부틸 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1,3-옥사졸-5-일)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트.

[0203]

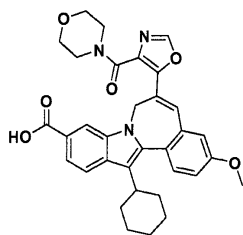
5-(10-(*tert*-부톡시카르보닐)-13-시클로헥실-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일)-1,3-옥사졸-4-카르복실산 (185 mg, 0.334 mmol)을 DMF (3.2 ml) 중에 용해시키고, 0-벤조트리아졸-1-일-N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (193 mg, 0.600 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 캡핑하고 25분 동안 실온에서 교반하고, DMAP (163 mg, 1.334 mmol)를 반응물에 용해시킨 다음 모르폴린 (0.058 ml, 0.667 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 캡핑하고 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 물 30 ml에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 0.1 M 수성 시트르산, 0.1 M 수성  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 로 순차적으로 세척한 다음 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 샘플을 여과하고, 휘발성 물질을 제거한 다음 샘플을 진공하에 건조시켜 무정형 주황색 고체를 227 mg 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 1.16 - 1.50 (m, 7 H) 1.53 - 1.61 (m, 6 H) 1.62 (s, 10 H) 1.76 (d,  $J=10.38$  Hz, 2 H) 1.83 - 2.15 (m, 5 H) 3.40 - 3.84 (m, 7 H) 3.83 - 3.95 (m, 5 H) 4.40 (d,  $J=11.60$  Hz, 1 H) 5.64 (d,  $J=12.21$  Hz, 1 H) 6.97 (d,  $J=2.75$  Hz, 1 H) 7.05 (dd,  $J=8.39, 2.59$  Hz, 1 H) 7.50 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.65 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H) 7.77 - 7.86 (m, 2 H) 7.97 - 8.04 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H).

[0205]

LC-MS 체류 시간 2.64분;  $m/z$  624 (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스테라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 2분의 유지 시간 및 5분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95%  $\text{H}_2\text{O}$  / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5%  $\text{H}_2\text{O}$  / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.

[0206]



[0207]

[0208]

13-시클로헥실-3-메톡시-6-(4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1,3-옥사졸-5-일)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산.

[0209]

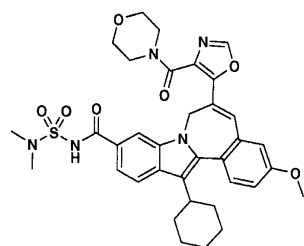
tert-부틸 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1,3-옥사졸-5-일)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (203 mg, 0.325 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (3 ml) 중에 용해시키고, TFA (3 ml, 38.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 25℃에서 질소 분위기하에 캐핑하였다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 80 mL 중에 가열하면서 용해시켰다. 상기 용액을 1 N 수성 염산 (2 x 40 mL) 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 생성물 용액을 여과하고, 휘발성 물질을 제거하고, 샘플을 밤새 실온에서 진공하에 건조시켜 황색 고체를 179 mg (97%) 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.74 - 1.03 (m, 4 H) 1.06 - 1.31 (m, 6 H) 1.32 - 1.50 (m, 3 H) 1.56 (d, *J*=9.16 Hz, 2 H) 1.77 (d, *J*=8.85 Hz, 2 H) 1.86 - 2.18 (m, 5 H) 2.83 - 2.91 (m, 1 H) 3.60 (s, 3 H) 3.64 - 3.89 (m, 4 H) 3.88 - 3.93 (m, 4 H) 3.95 - 4.08 (m, 1 H) 4.43 (d, *J*=15.56 Hz, 1 H) 5.64 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 6.99 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.07 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 2 H) 7.85 - 7.94 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H).

[0210]

[0211]

LC-MS 체류 시간 1.65분; 568 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스테라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0212]

[0213]

13-시클로헥실-N-(디메틸술포아미드)-3-메톡시-6-(4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1,3-옥사졸-5-일)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드.

[0214]

2 드램 바이알에서, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1,3-옥사졸-5-일)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산 (40 mg, 0.070 mmol)을 THF (1 ml) 중에 용해시키고, CDI (23.8 mg, 0.147 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캐핑하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 1시간 동안 60℃에서 가열한 다음 냉각시키고, N,N-디메틸술포아미드 (46.5 mg, 0.375 mmol)를 반응물에 첨가한 다음 DBU (0.014 ml, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캐핑하고 60℃에서 밤새 (16시간) 가열하였다. 반응은 HPLC에 의해 모니터링하였고, N,N-디메틸술포아미드 (22.9 mg, 0.184 mmol) 및 DBU (0.015 ml, 0.099 mmol)를 더 첨가한 다음 반응물을 5시간 동안 질소 분위기하에 70℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 1 N 수성 염산과 디클로로메탄 사이에 분배하였다. 유기상을 1 N 수성 염산 및 0.1 M 수성 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하여 조 생성물을 46 mg 수득하였다. 표제 화합물을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세트오니트릴 / DMF

(1:1) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5 $\mu$ M 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70 % 용매 A / 30% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 12분의 구배 시간 및 20분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다.

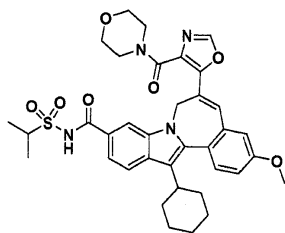
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 1.05 - 1.28

(m, 1.2 H) 1.29 - 1.62 (m, 3.7 H) 1.64 - 1.84 (m, 4.0 H) 1.84 - 2.20 (m, 4.6 H) 2.47 (d,  $J=14.04$  Hz, 0.1 H) 2.78 - 2.88 (m, 1.1 H) 3.04 (s, 5.9 H) 3.10 (s, 0.9 H) 3.35 - 3.89 (m, 9.0 H) 3.91 (s, 3.0 H) 4.09 (s, 0.4 H) 4.18 (d,  $J=1.83$  Hz, 0.9 H) 4.41 (d,  $J=15.56$  Hz, 0.9 H) 4.55 (d,  $J=16.48$  Hz, 0.1 H) 5.59 (d,  $J=14.95$  Hz, 0.9 H) 6.62 (d,  $J=14.34$  Hz, 0.1 H) 6.97 (d,  $J=2.44$  Hz, 1.0 H) 7.07 (dd,  $J=8.70, 2.59$  Hz, 1.0 H) 7.27 - 7.36 (m, 0.3 H) 7.46 - 7.54 (m, 1.9 H) 7.59 (d,  $J=8.55$  Hz, 0.9 H) 7.75 (d,  $J=7.93$  Hz, 0.1 H) 7.82 (s, 1.0 H) 7.87 (d,  $J=8.54$  Hz, 0.9 H) 8.15 (s, 0.1 H) 8.28 - 8.35 (m, 0.2 H) 8.44 (s, 0.9 H) 8.94 (d,  $J=9.16$  Hz, 0.1 H) 9.43 (s, 0.9 H) 9.88 (s, 0.1 H) 12.11 (s, 0.1 H).

[0215]

[0216]

LC-MS 체류 시간 1.40분; 672 m/z (MH<sup>-</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스테라 MS 7 $\mu$  C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 mL/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 2분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 3분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0217]

[0218]

13-시클로헥실-N-(이소프로필술폰닐)-3-메톡시-6-(4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1,3-옥사졸-5-일)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드.

[0219]

13-시클로헥실-3-메톡시-6-(4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1,3-옥사졸-5-일)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산 (40.8 mg, 0.072 mmol)을 THF (1 mL) 중에 용해시키고, CDI (26 mg, 0.160 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캐핑하고 50분 동안 실온에서 교반한 다음 1.5시간 동안 60°C의 오일 배스에서 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 프로판-2-술폰아미드 (46 mg, 0.373 mmol)를 반응물에 첨가한 다음 DBU (0.022 mL, 0.144 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캐핑하고 밤새 (16시간) 65°C에서 가열하였다. 반응물을 디클로로메탄과 1.0 N 수성 염산 사이에 분배하였다. 유기층을 1 N 수성 염산, 0.1 M 수성 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 무정형 황색 고체를 50 mg 수득하였다. 표제 화합물을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세토니트릴 / DMF (1:1) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5 $\mu$ M 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 12분의 구배 시간 및 15분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 용매를 제거하고, 진공하에 건조시켜 황색 고체를 28.3 mg 수득하였다.

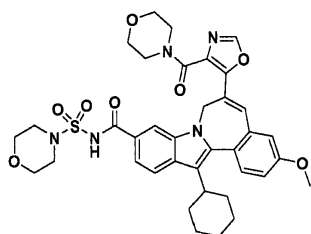
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-

D) δ ppm 1.15 - 1.28 (m, 1.2 H) 1.29 - 1.60 (m, 10.9 H) 1.59 - 1.85 (m, 6.7 H) 1.86 - 2.15 (m, 4.7 H) 2.78 - 2.87 (m, 1.0 H) 3.37 - 3.50 (m, 1.4 H) 3.51 - 3.89 (m, 7.3 H) 3.91 (s, 3.3 H) 4.02 - 4.12 (m, 1.5 H) 4.15 - 4.26 (m, 0.9 H) 4.42 (d, *J*=13.73 Hz, 0.9 H) 4.54 (d, *J*=15.26 Hz, 0.1 H) 5.54 (d, *J*=14.65 Hz, 0.9 H) 6.57 (d, *J*=14.04 Hz, 0.1 H) 6.97 (d, *J*=2.44 Hz, 0.9 H) 7.07 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1.0 H) 7.28 - 7.35 (m, 0.3 H) 7.48 - 7.54 (m, 2.0 H) 7.62 - 7.67 (m, 1.0 H) 7.75 (d, *J*=7.93 Hz, 0.1 H) 7.82 (s, 1.0 H) 7.87 (d, *J*=8.55 Hz, 1.0 H) 8.21 (s, 0.9 H) 8.31 (s, 0.2 H) 8.48 (s, 1.0 H) 8.94 (d, *J*=9.15 Hz, 0.1 H) 9.46 (s, 0.9 H) 9.86 (s, 0.1 H).

[0220]

[0221]

LC-MS 체류 시간 1.26분; 671 *m/z* (MH<sup>-</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스테라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 2분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 3분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트ونی트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트ونی트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0222]

[0223]

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

[0224]

13-시클로헥실-3-메톡시-6-(4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1,3-옥사졸-5-일)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산 (40.8 mg, 0.072 mmol)을 THF (1 ml) 중에 용해시키고, CDI (26 mg, 0.160 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캐핑하고 50분 동안 실온에서 교반한 다음 1.5시간 동안 60℃의 오일 배스에서 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 프로판-2-술포나미드 (46 mg, 0.373 mmol)를 반응물에 첨가한 다음 DBU (0.022 ml, 0.144 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캐핑하고 밤새 (16시간) 65℃에서 가열하였다. 반응물을 디클로로메탄과 1.0 N 수성 염산 사이에 분배하였다. 유기층을 1 N 수성 염산, 0.1 M 수성 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 무정형 황색 고체를 50 mg 수득하였다. 표제 화합물을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세트ونی트릴 / DMF (1:1) 중에 용해시키고, 워터스 섀파이어 프랩 C18 OBD, 5μm 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 ml/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 12분의 구배 시간 및 15분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세트ونی트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세트ونی트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 용매를 제거하고, 진공하에 건조시켜 황색 고체를 28.3 mg 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-

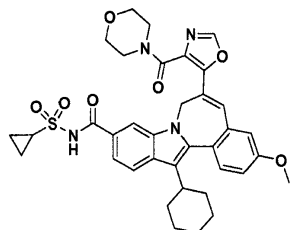
D) δ ppm 1.15 - 1.28 (m, 1.3 H) 1.30 - 1.46 (m, 2.4 H) 1.48 - 1.61 (m, *J*=16.48 Hz, 1.2 H) 1.77 (d, *J*=9.77 Hz, 2.3 H) 1.87 - 2.15 (m, 4.8 H) 2.22 - 2.52 (m, 4.6 H) 2.78 - 2.90 (m, 1.1 H) 3.37 - 3.72 (m, 8.9 H) 3.76 (s, 6.2 H) 3.80 - 3.89 (m, 3.2 H) 3.91 (s, 3.6 H) 4.08 (s, 0.3 H) 4.13 - 4.23 (m, 1.0 H) 4.42 (d, *J*=13.73 Hz, 0.9 H) 4.65 (d, *J*=14.95 Hz, 0.1 H) 5.55 (d, *J*=14.04 Hz, 1.0 H) 6.97 (d, *J*=2.44 Hz, 1.0 H) 7.07 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1.0 H) 7.27 - 7.33 (m, 0.2 H) 7.38 (s, 0.1 H) 7.46 - 7.55 (m, 2.0 H) 7.60 (d, *J*=9.77 Hz, 1.0 H) 7.78 (d, *J*=8.24 Hz, 0.1 H) 7.83 (s, 1.0 H) 7.87 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 8.07 (s, 0.1 H) 8.10 (d, *J*=4.27 Hz, 0.1 H) 8.31 (d, *J*=8.54 Hz, 0.1 H) 8.42 (s, 0.9 H) 8.94 (d, *J*=9.16 Hz, 0.1 H) 9.55 (s, 0.9 H) 9.60 (s, 0.1 H).

[0225]

[0226]

LC-MS 체류 시간 1.63분; 714 *m/z* (MH<sup>-</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터

스 엑스테라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0227]

[0228]

13-시클로헥실-N-(시클로프로필술폰닐)-3-메톡시-6-(4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1,3-옥사졸-5-일)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복시아미드.

[0229]

13-시클로헥실-3-메톡시-6-(4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1,3-옥사졸-5-일)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산 (40 mg, 0.070 mmol)을 THF (1 ml) 중에 용해시키고, CDI (26 mg, 0.160 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캡핑하고 1시간 50분 동안 실온에서 교반한 다음 1시간 10분 동안 65℃의 오일 배스에서 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 시클로프로판술폰아미드 (48 mg, 0.396 mmol)에 이어서 DBU (0.022 ml, 0.146 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캡핑하고 밤새 (18시간) 68℃에서 가열하였다. 반응물을 디클로로메탄과 1.0 N 수성 염산 사이에 분배하였다. 유기층을 1 N 수성 염산, 0.1 M 수성 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 무정형 황색 고체를 62 mg 수득하였다. 표제 화합물을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세트오니트릴 / DMF (1:1) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프렉스 C18 OBD, 5uM 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 20분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세트오니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세트오니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 용매를 제거하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 무정형 황색 고체로서 30.8 mg 수득하였다.

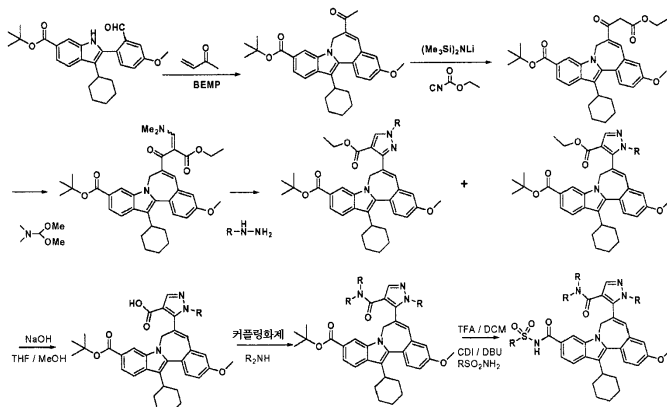
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.99 - 1.28 (m, 4.0 H) 1.29 - 1.45 (m, 3.9 H) 1.47 - 1.68 (m, 7.9 H) 1.75 (m, 2.3 H) 1.84 - 2.17 (m, 4.5 H) 2.77 - 2.88 (m, 1.0 H) 3.14 - 3.23 (m, 1.2 H) 3.33 - 3.89 (m, 8.3 H) 3.91 (s, 3.3 H) 4.09 (s, 0.5 H) 4.17 (s, 0.9 H) 4.42 (d, J=14.34 Hz, 0.9 H) 5.54 (d, J=15.56 Hz, 0.9 H) 6.60 (d, 0.1 H) 6.97 (d, J=2.44 Hz, 1.0 H) 7.07 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1.0 H) 7.27 - 7.35 (m, 0.3 H) 7.49 (s, 1.0 H) 7.52 (d, J=8.85 Hz, 1.0 H) 7.64 (dd, J=8.55, 1.53 Hz, 1.0 H) 7.75 (d, J=7.94 Hz, 0.2 H) 7.82 (s, 1.0 H) 7.87 (d, J=8.55 Hz, 1.0 H) 8.21 (s, 0.1 H) 8.31 - 8.36 (m, 0.3 H) 8.43 (d, J=1.53 Hz, 1.0 H) 8.95 (d, J=9.16 Hz, 0.2 H) 9.61 (s, 1.0 H) 9.82 (s, 0.1 H).

[0230]

[0231]

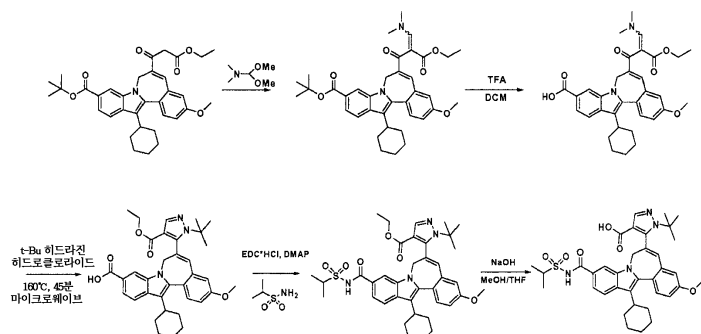
LC-MS 체류 시간 1.59분; 669 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스테라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.

[0232] 하기 도시된 반응식은 중간체 및 화합물의 제조에 사용될 수 있는 방법의 예이다.



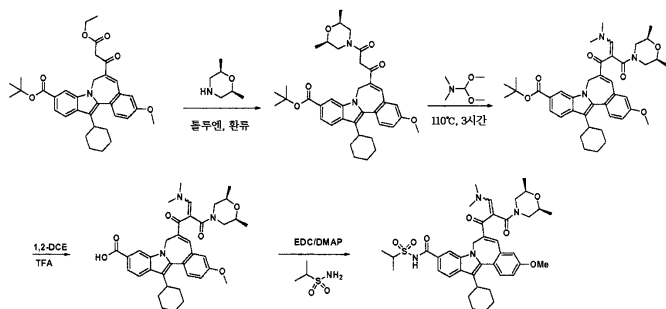
[0233]

[0234] 중간체 및 화합물의 합성에 대해 사용될 수 있는 방법론에서 추가 변형을 하기 반응식에 나타내었다.

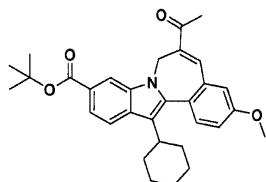


[0235]

[0236] 다른 중간체 및 화합물의 합성에 대해 사용될 수 있는 방법론의 추가의 변형은 하기 제시된 반응식으로 도시하였다.



[0237]



[0238]

[0239] *tert*-부틸 6-아세틸-13-시클로헥실-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트.

[0240]

20 ml 마이크로웨이브 용기 안의 디옥산 (9.2 mL) 중 *tert*-부틸 3-시클로헥실-2-(2-포르밀-4-메톡시페닐)-1H-인돌-6-카르복실레이트 (2 g, 4.61 mmol)의 현탁액에 2-*tert*-부틸이미노-2-디에틸아미노-1,3-디메틸퍼히드로디아자포스포린 (2.00 mL, 6.92 mmol)을 첨가한 다음 부트-3-엔-2-온 (0.756 mL, 9.23 mmol)을 첨가하였다. 불균 질 반응물을 질소하에 캡핑하고 40분 동안 120℃에서 마이크로웨이브하에 가열하였다. 상기 반응을 상기 규모로 2회 더 반복하고, 마지막 1회는 *tert*-부틸 3-시클로헥실-2-(2-포르밀-4-메톡시페닐)-1H-인돌-6-카르복실레이트 (2.51 g, 5.79 mmol)를 디옥산 (11.5 ml) 중에 용해시키고, BEMP (2.5 ml, 8.64 mmol)를 첨가한 다음 부트-3-엔-2-온 (0.95 ml, 11.46 mmol)을 첨가하였다. 다음 순서가 마이크로웨이브하에서 진행되는 동안 각각의 반

응물 부분을 후처리하였다. 후처리는 반응물을 250 ml 분별 깔때기에서 에틸 아세테이트와 1 N 수성 염산 사이에 분배하는 것이다. 수성상을 다시 에틸 아세테이트로 1회 추출하고, 유기상을 합한 다음 1 N 수성 염산, 0.1 M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  및 염수로 순차적으로 세척하였다. 이어서, 상기 용액을 황산마그네슘을 함유하는 1 L 삼각 플라스크에서 상기 후처리물과 합하였다. 여과하고, 휘발성 물질을 제거하고, 실온에서 밤새 진공하에 건조시켜 황색-주황색 포말체를 10.67 g 수득하였다. 디클로로메탄을 사용하여 휘발성 물질을 진공하에 제거한 상기 조 생성물을 25 g의 실리카 겔 상에 흡착시켰다. 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 충전된 299 g의 실리카 겔 슬러리 상에서 크로마토그래프하고, 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용리하였다. 크로마토그래피로부터 순수한 생성물 분획을 합하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미량의 에틸 아세테이트의 제거를 촉진시키기 위해 잔류물을 벤젠 중에 용해시킨 다음 진공하에 제거하였다. 실온에서 밤새 진공하에 건조시켜 황색 포말체/무정형 고체로서 표제 화합물을 6.83 g (71.7%) 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,

클로로포름-D)  $\delta$  ppm 1.12 - 1.29 (m, 1 H) 1.30 - 1.61 (m, 4 H) 1.64 (s, 10 H)

1.67 - 2.00 (m, 4 H) 1.98 - 2.19 (m, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.75 - 2.87 (m, 1 H) 3.85 - 4.01

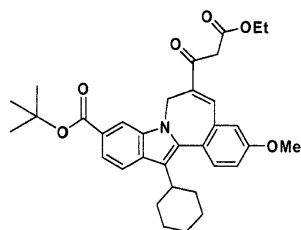
(m, 4 H) 5.86 (s, 1 H) 7.00 (d,  $J=2.75$  Hz, 1 H) 7.11 (dd,  $J=8.55, 2.75$  Hz, 1 H) 7.35

(s, 1.8 H, 벤젠 ) 7.69 (dd,  $J=8.55, 1.53$  Hz, 1 H) 7.82 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H).

[0241]

[0242]

LC-MS 체류 시간 3.28분;  $m/z$  (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메넥스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 30% 용매 A / 70% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 5분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 6분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 10% MeOH / 90%  $\text{H}_2\text{O}$  / 0.1% 트리플루오로아세트산이고, 용매 B는 10%  $\text{H}_2\text{O}$  / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산이었다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0243]

[0244]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-프로판산, 13-시클로헥실-10-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-3-메톡시-베타-옥소-, 에틸 에스테르.

[0245]

THF (15.0 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 6-아세틸-13-시클로헥실-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (2.50 g, 5.15 mmol)의 용액에 -78°C의 THF 중의 1 M LHMDs 용액 (5.41 mL, 5.41 mmol)을 첨가하고 15분 동안 교반하였다. 생성된 용액에 에틸 시아노포르메이트 (0.510 mL, 5.15 mmol)를 -78°C에서 첨가하고 30분 동안 교반을 계속하였다. 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL)을 첨가하고 수성층을  $\text{CHCl}_3$  (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 농축물을 실리카 겔 크로마토그래피 (2:1의 메틸렌 클로라이드:헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (1.75 g, 61%). MS  $m/z$  558 (MH<sup>+</sup>). 상기 반응과 유사한 방식으로 수행하였고, 출발 물질 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 6-아세틸-13-시클로헥실-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르가 여전히 존재하는 이전의 반응물을 하기 조건하에 분리하였다: 이 절차는 출발 물질 케톤 tert-부틸 6-아세틸-13-시클로헥실-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트로부터 tert-부틸 13-시클로헥실-6-(3-메톡시-3-옥소프로파노일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (목적하는 생성물)의 분리를 기재한다. 물질의 총 중량은 2.6 g인 것으로 추정되었다. 주황색 오일로서의 샘플 혼합물 3.9 g을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 10 g의 실리카 겔 상에 흡착시켰다. 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공하에 제거하였다. 실리카 겔 상에 흡착시킨 샘플을 헥산 중 30% 디에틸 에테르로 충전된 슬러리인 294 g의 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 모래층을 흡착된 샘플의 상부에 넣어 용매의 첨가를 보조하였다. 실리카 겔 컬럼 충전물의 대략적인 규격은 75 mm 직경 x 175 mm 높이였다. 헥산 중 30% 디에틸 에테르 → 헥산 중 35% 디에틸 에테르 → 헥산 중 40% 디에틸 에테르의 구배를 사용하여 생성물을 용리하였다. 대략 1 L의 30%  $\text{Et}_2\text{O}$ /헥산에 이어서 1 L의 35%

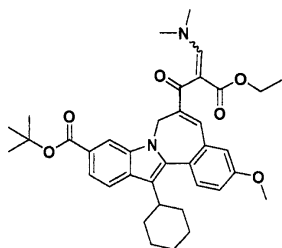
Et<sub>2</sub>O/헥산으로 용리한 다음 마지막으로 40% Et<sub>2</sub>O/헥산을 사용하여 용리하였다. 수집한 분획의 부피는 대략 125 ml 내지 150 ml였다. 생성물 분획을 합하고, 휘발성 물질을 제거하고, 표제 케토-에스테르를 진공하에 건조시켜 무정형 황색-주황색 고체를 1.63 g 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.12 (t, J=7.02 Hz, 2.5 H)  
1.15 - 1.28 (m, 1.6 H) 1.32 (q, J=7.12 Hz, 1.0 H) 1.35 - 1.43 (m, 1.5 H) 1.59 (s, 1.5 H) 1.61 - 1.69 (m, 9.4 H) 1.72 - 1.82 (m, 2.0 H) 1.94 (s, 1.2 H) 2.04 (s, 2.9 H) 2.76 - 2.85 (m, 1.0 H) 3.64 - 3.79 (m, 0.8 H) 3.88 (s, 0.7 H) 3.90 (s, 0.7 H) 3.92 (s, 2.6 H) 3.94 - 4.06 (m, 0.7 H) 4.12 (q, J=7.22 Hz, 1.9 H) 4.21 - 4.33 (m, 0.7 H) 4.39 (q, J=7.12 Hz, 0.2 H) 5.67 (s, 0.2 H) 5.71 - 5.90 (m, 0.7 H) 6.95 - 7.02 (m, 1.0 H) 7.06 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 0.2 H) 7.12 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 0.82 H) 7.46 - 7.57 (m, 1.2 H) 7.64 (s, 0.8 H) 7.69 (d, J=8.55 Hz, 0.9 H) 7.76 - 7.85 (m, 0.9 H) 8.14 (s, 0.2 H) 8.22 (s, 0.8 H) 12.40 (s, 0.1 H).

[0246]

[0247]

LC-MS 체류 시간 2.78분; 556 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스텔라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트ونی트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트ونی트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



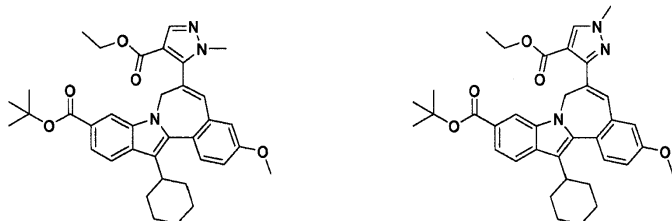
[0248]

[0249]

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

[0250]

*tert*-부틸 13-시클로헥실-6-(3-에톡시-3-옥소프로파노일)-3-메톡시-7*H*-인돌로[2,1-*a*][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (1.63 g, 2.92 mmol)를 50 ml 둥근바닥 플라스크에서 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (7.0 mL, 52.7 mmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 질소 분위기하에 유지하고 2.75시간 동안 환류 조건하에 (110℃) 오일 배스에서 가열하였다. 이어서, 반응물을 질소 분위기하에 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공하에 증발시켜 주황색 포말체를 수득하였다. TLC 분석 (SiO<sub>2</sub> 플레이트, 용리 - 헥산 중 50% 디에틸 에테르)으로 반응이 완료되었음을 확인하였다. 상기 물질을 밤새 실온에서 진공하에 건조시켜 엔아민 중간체를 주황색-황갈색 포말체로서 1.87 g 수득하였고, 이를 어떠한 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. 중간체 엔아민의 LC-MS: LC-MS 체류 시간 2.81분; 613 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메넥스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 2분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 3분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.1% 트리플루오로아세트산이고, 용매 B는 10% H<sub>2</sub>O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산이었다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0251]

[0252] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 및 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르.

[0253] 중간체 엔아민 tert-부틸 13-시클로헥실-6-((2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-(에톡시카르보닐)-2-프로페노일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (1.83 g, 2.99 mmol)를 무수 에탄올 (10 mL) 중에 용해시켰다. 에탄올에 용해시킨지 수분 내에 반응물은 미세한 황색/주황색 침전물의 형성으로 불균질화되었다. 메틸히드라진 (0.173 mL, 3.29 mmol)을 반응물에 첨가하고, 반응물을 콘덴서와 함께 질소 분위기하에 두었다. 반응물을 80℃로 가열하였고, 80℃에서는 여전히 불균질한 상태였다. 무수 에탄올 5 mL를 더 첨가하고 반응물을 15분 동안 80℃에서 교반하였다. 반응물은 여전히 불균질적이었고, 1,4-디옥산 (5 mL)을 첨가한 후에 반응물은 서서히 균질화되었다. 반응물을 2시간 동안 가열한 다음 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 주황색-황갈색 포말체를 수득하였다. 잔류물을 벤젠 중에 용해시킨 다음 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 상기 샘플을 밤새 실온에서 진공하에 건조시켜 무정형 황색 고체/포말체를 1.79 g 수득하였다. LC-MS 분석은 2개의 가능한 이성질체 생성물을 나타냈다. 조 생성물 102 mg을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세토니트릴 / DMF (1:1) (4 mL) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5μM 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 25% 용매 A / 75% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 10분의 구배 시간 및 20분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 먼저 용리되는 생성물은 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르였고 (11.7분의 체류 시간), 부차적 성분의 생성물은 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (14.5분의 체류 시간)였다.

[0254] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르.

<sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.13 - 1.27 (m, 1 H) 1.30 (t, J=7.02 Hz, 3 H) 1.34 - 1.55 (m, 3 H) 1.58 (s, 9 H) 1.61 - 1.84 (m, 3 H) 1.85 - 2.00 (m, 1 H) 1.99 - 2.18 (m, 3 H) 2.86 (t, J=11.75 Hz, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 4.27 (d, J=4.27 Hz, 2 H) 4.71 (s, 1 H) 4.97 (s, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.93 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.07 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.79 - 7.88 (m, 2 H) 7.97 (s, 1 H).

[0255]

[0256] LC-MS 체류 시간 3.92분; 596 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10μ C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 5분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 6분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로메스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.

[0257] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르.

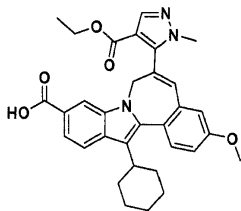
<sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.13 - 1.26 (m, 1 H) 1.30 (t, J=7.17 Hz, 3 H) 1.33 - 1.60 (m, 3 H) 1.61 (s, 9 H) 1.64 - 1.83 (m, 3 H) 1.91 (s, 2 H) 1.98 - 2.16 (m, 3 H) 2.82 - 2.91 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.20 - 4.30 (m, 2 H) 4.41 (d, J=14.04 Hz, 1 H) 5.76 (d, J=14.04 Hz, 1 H) 6.96 - 7.03 (m, 2 H) 7.49 - 7.54 (m, 1 H) 7.64 (dd, J=8.39, 1.37 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H).

[0258]

[0259] LC-MS 체류 시간 4.26분; 596 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10μ C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였

다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 5분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 6분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다. 샘플의 나머지 (1.615 g)를 디클로로메탄을 사용하여 4 g의 실리카 겔 상에 흡착시키고, 디클로로메탄 중 2% 에틸 아세테이트를 사용하여 충전된 50 g의 실리카 겔 슬러리 상에서 크로마토그래프하고, 디클로로메탄 중 2% 에틸 아세테이트로 용리하였다. 먼저 용리되는 성분은 부차적 생성물인 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르였고, 179 mg 단리하였다. 두번째 용리되는 성분인 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르가 주요 성분이었으며, 966 mg 수득하였다.



[0260]

[0261]

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

[0262]

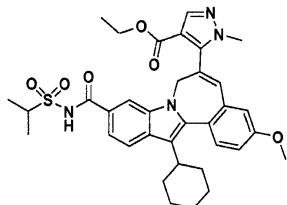
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (53 mg, 0.089 mmol)를 질소 분위기하에 1,2-디클로로에탄 (2 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 트리플루오로아세트산 (2 mL, 26.0 mmol)을 첨가하고 반응물을 2.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 벤젠 중에 용해시키고, 생성된 용액을 감압하에 증발시켜 잔류 TFA를 제거하였다. 이 공정을 한 번 더 반복하였다. 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (46.2 mg).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.12 - 1.26 (m, 1 H) 1.31 (t, J=7.02 Hz, 3 H) 1.40 (s, 2 H) 1.51 - 1.89 (m, 3 H) 1.87 - 2.23 (m, 4 H) 2.87 (t, J=11.29 Hz, 1 H) 3.29 (s, 3 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) 8.36 (br.s, 2 H).

[0263]

[0264]

LC-MS 체류 시간 1.84분; 538 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 5분의 구배 시간, 0분의 유지 시간 및 5분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0265]

[0266]

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

[0267]

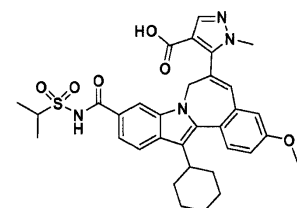
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시- (981 mg, 1.818 mmol)를 THF (18 mL) 중에 용해시켰다. 카르보닐디이미다졸 (649 mg, 4.00 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 두고 45분 동안 실온에서 교반한 다음 1시간 동안 환류하에

가열하였다. 반응물을 질소 분위기하에 냉각시키고, 프로판-2-술폰아미드 (1164 mg, 9.45 mmol)를 반응물에 첨가한 다음 DBU (0.548 mL, 3.64 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 질소 분위기하에 80℃의 오일 배스에 담그고 70-80℃에서 밤새 가열하였다. 이어서, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기층을 1.0 N 수성 염산, 0.1 M 수성 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 황색 포말체를 수득하였고, 이를 밤새 실온에서 진공하에 건조시켜 무정형 황색 고체를 1.170 g 수득하였다. 양성자 NMR 분석으로 샘플에 프로판-2-술폰아미드 (1.41 ppm, d, 500MHz, CDCl<sub>3</sub>)의 존재를 밝혀내었다. 상기 조 샘플을 디클로로메탄 대략 200 ml 중에 용해시키고, 물 125 ml로 2회 세척한 다음, 1 N 수성 염산, 0.1 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>로 2회에 이어서 다시 1 N 수성 염산으로 순차적으로 세척하였다. 디클로로메탄 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 제거하고, 생성물을 밤새 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 무정형 황색 고체로서 1.046 g (89%) 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.80 - 0.90 (m, 1 H) 1.20 - 1.27 (m, 4 H) 1.30 (t, J=7.02 Hz, 4 H) 1.32 - 1.43 (m, 3 H) 1.46 (d, J=7.02 Hz, 6 H) 1.53 - 1.64 (m, 3 H) 1.79 (d, J=9.77 Hz, 3 H) 1.85 - 2.13 (m, 5 H) 2.81 - 2.91 (m, 1 H) 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).

[0268]

LC-MS 체류 시간 1.79분; 643 m/z (MH<sup>-</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스테라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0270]

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

[0271]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸)에틸]술폰닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-메틸-, 에틸 에스테르 (1.044 g, 1.619 mmol)를 THF (11 ml) 중에 가열하면서 용해시켰다. 이어서, DMF (5 mL)를 첨가하고 상기 혼합물을 서서히 가열하여 확실하게 용해시켰다. 이어서, 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 테트라부틸암모늄 히드록시드 (6.5 ml, 6.50 mmol) (메탄올 중의 1.0 M)를 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 질소하에 2.5시간 동안 실온에서 교반하고, 경과를 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 결과는 주로 메틸 및 에틸 에스테르를 나타냈다. 이어서, 상기 혼합물을 추가 3시간 동안 교반한 후, 테트라부틸암모늄 히드록시드 (메탄올 중의 1.0 M) 2.0 mL (2 mmol)를 더 첨가하고 반응물을 추가 2일 동안 질소하에 실온에서 교반하였다. 이후 분석은 목적하는 산 생성물로의 전환이 대략 22% 진행되었음을 보여주었다. 진공하에 (30℃) 회전 증발기를 사용하여 반응물로부터 휘발성 물질 (메탄올, 에탄올, THF)을 제거하였다. 반응물에 10 N 수성 수산화나트륨 200 μL 및 THF 4 ml를 첨가하였다. 반응물을 회전 증발기 상에서 혼합시키고, 온화하게 가열한 다음 (25℃, 3시간) DMF 대략 6 ml를 첨가하고, 3시간 동안 35℃에서 가열한 다음, 가정용 진공장치(house vacuum)를 사용하여 가수분해로부터 생성된 휘발성 물질을 제거하였다. LC-MS에 의한 반응물의 분석은 대략 83%의 산 생성물로의 전환을 나타내었다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였고, 이후 분석은 더이상 생성물로의 추가 전환이 없음을 보여주었다. 반응물에 메탄올 중의 1.0 M 테트라부틸암모늄 히드록시드 4.0 ml를 더 첨가하였다. 반응물을 회전 증발기에 넣고 휘발성 물질을 진공하에 제거한 다음 반응물을 대략 6시간 동안 40-45℃에서 계속 가열하였다. 이어서, 반응물에 1 N 수성 염산 (100 ml)을 첨가하여 반응물을 후처리한 다음 상기 혼합물을 500 ml 분별 깔때기에서 에틸 아세테이트를 사용하여 세정하여 유기물의

[0272]

부피가 대략 200 ml가 되도록 하였다. 반응물을 에틸 아세테이트와 1.0 N 수성 염산 사이에 분배하였다. 유기층을 1.0 N 수성 염산으로 3회 (각각 대략 300 ml) 세척한 다음 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과한 다음 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 황색 막/포말체를 1.03 g 수득하였다. 샘플을 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 0.92 g (92%) 수득하였다. LC-MS 체류 시간 1.48분; 615 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.

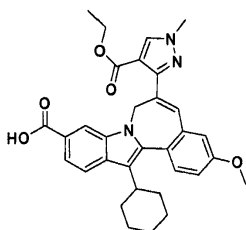
[0273] 표제 화합물의 제조에 대한 별법의 절차는 하기에 기재되어 있다.

[0274] THF (20 mL), MeOH (20 mL) 및 수산화나트륨 (20 mL, 20.00 mmol)의 예비혼합된 용액 중에 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술폰닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-메틸-, 에틸 에스테르 (1.044 g, 1.619 mmol)를 용해시켰다. 균질 반응물을 26시간 동안 질소 분위기하에 실온에서 교반한 다음, 배스 온도가 20℃인 회전 증발기를 사용하여 진공하에 농축시켰다. 반응물을 1 N 수성 염산에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 1 N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척한 다음 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 실온에서 진공하에 건조시켜 무정형 주황색 고체를 1.68 g 수득하였다. 상기 조 생성물을 클로로포름 (대략 50 mL) 중에 가열하면서 용해시키고, 일부 물질이 침전되기 시작할 때까지 헥산을 첨가하였다 (대략 10-12 ml의 헥산, 교반하여 재용해시키지 않음). 상기 혼합물을 실온으로 서서히 냉각시킨 다음 수시간 동안 실온에 그대로 두었다. 초미세 미립자인 황색 침전물을 뷰흐너(Buchner) 깔때기를 사용하여 여과하고, 실온에서 진공하에 건조시켜 무정형 담황색 고체로서 정제된 생성물을 819 mg (45%) 수득하였다. 1H NMR 취득을 위해, 표제 화합물 4.6 mg을 CDCl<sub>3</sub> (2 ml) 중에 용해시키고, 용해를 촉진시키기 위해 대략 5 방울의 CD<sub>3</sub>OD를 첨가하였다.

1H NMR (500 MHz, 클로로포름-D / CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.11 - 1.39 (m, 3 H) 1.41 (d, J=7.02 Hz, 6 H) 1.47 - 1.65 (m, 1 H) 1.75 (d, J=8.85 Hz, 2 H) 1.82 - 2.27 (m, 13 H) 2.77 - 2.90 (m, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 3.97 - 4.06 (m, 1 H) 4.66 (s, 1 H) 5.01 (s, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.92 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.04 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.47 - 7.54 (m, 2 H) 7.81 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H)

[0275]

[0276] LC-MS 체류 시간 1.39분; 615 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0277]

[0278] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일]-3-메톡시-.

[0279] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (176 mg, 0.295 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (3 mL) 중에 용해시키고, 반응물을 질소 분위기하에 둔 다음 트리플루오로아세트산 (3 ml, 38.9 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 20분 동안 질소 분위기하에 실온에서 교반한 다음 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 생성물을 벤젠 및 디클로로

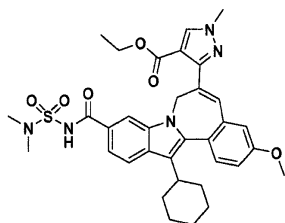
메탄의 혼합물 중에 용해시킨 다음 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 미량의 트리플루오로아세트산의 제거를 촉진시키기 위해 벤젠 및 디클로로메탄 중에 다시 용해시킨 다음 휘발성 물질을 제거하였다. 표제 화합물을 실온에서 진공하에 건조시켜 무정형 황색 고체를 164 mg 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.01 - 1.29 (m, 3 H) 1.32 (t, *J*=7.17 Hz, 3 H) 1.35 - 1.53 (m, 2 H) 1.52 - 1.85 (m, 3 H) 1.86 - 2.20 (m, 4 H) 2.79 - 2.95 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 4.27 (q, *J*=7.22 Hz, 2 H) 4.41 (d, *J*=14.34 Hz, 1 H) 5.84 (d, *J*=14.34 Hz, 1 H) 6.97 - 7.08 (m, 2 H) 7.54 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.76 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.85 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H).

[0280]

LC-MS 체류 시간 2.08분; 538 *m/z* (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메넥스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 5분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 6분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.

[0281]



[0282]

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

[0283]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일]-3-메톡시- (60 mg, 0.111 mmol)를 THF (1.0 mL) 중에 용해시킨 다음 카르보닐 디이미다졸 (42 mg, 0.259 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 이어서, 반응물을 1시간 동안 70℃에서 가열한 다음 냉각시키고, 반응물에 N,N-디메틸술포아미드 (70 mg, 0.564 mmol)를 첨가한 다음 DBU (0.034 mL, 0.222 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 다시 질소 분위기하에 캅핑하고 16.5시간 동안 70℃에서 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 N 수성 염산, 0.1 M 수성 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>로 순차적으로 세척하고, 다시 1.0 N 수성 염산으로 세척한 다음 마지막으로 염수로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거한 다음 생성물을 실온에서 진공하에 건조시켜 무정형 황색 고체를 70 mg 수득하였다.

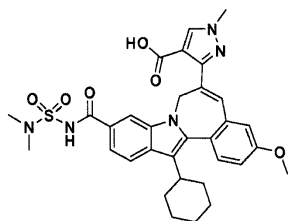
[0284]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.76 - 0.95 (m, 2 H) 1.12 - 1.26 (m, 5 H) 1.32 (t, *J*=7.17 Hz, 3 H) 1.38 (s, 2 H) 1.51 - 1.61 (m, 4 H) 1.67 - 1.81 (m, 3 H) 1.87 - 2.01 (m, 2 H) 2.01 - 2.11 (m, 3 H) 2.82 - 2.92 (m, 1 H) 3.06 (s, 6 H) 3.91 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 4.26 (d, *J*=7.02 Hz, 2 H) 4.42 (d, *J*=14.34 Hz, 1 H) 5.75 (d, *J*=14.04 Hz, 1 H) 6.99 - 7.05 (m, 2 H) 7.38 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.85 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.89 - 7.96 (m, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 8.36 (br.s, 1 H).

[0285]

LC-MS 체류 시간 2.34분; 644 *m/z* (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메넥스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.

[0286]



[0287]

[0288]

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

[0289]

1H-피라졸-4-카르복실산, 3-[13-시클로헥실-10-[[[(디메틸아미노)술포닐]아미노]카르보닐]-3-메톡시-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-메틸-, 에틸 에스테르 (66 mg, 0.102 mmol)를 THF (1 mL) 중에 용해시키고, 메탄올 중의 1.0 M 테트라부틸암모늄 히드록시드 용액 (0.41 mL, 0.410 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 질소 분위기하에 실온에서 교반한 다음 LC-MS에 의해 분석하였다. 반응물을 회전 증발기 상에서 진공하에 농축시킨 다음 THF 1 mL를 반응물에 첨가하고, 반응물을 다시 한 번 질소 분위기하에 캡핑하였다. 반응물을 40℃의 수조에 두고 밤새 교반하였다. 때때로 밤새 수조 상에서의 가열 요소가 고장나서 반응은 다음날 아침에 실온으로 관찰되었다. 반응물의 LC-MS 분석은 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 N 수성 염산에 이어서 다시 1.0 N 수성 염산 및 마지막으로 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 진공하에 제거하였다. 표제 화합물을 진공하에 건조시켜 무정형 황색 고체를 63 mg 수득하였다.

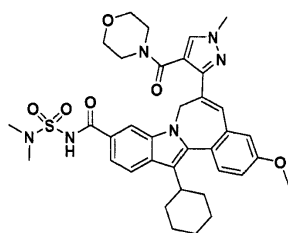
<sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.81 - 0.97 (m, 3 H) 1.18 - 1.30 (m, 4 H) 1.30 - 1.65 (m, 6 H) 1.66 - 1.83 (m, 3 H) 1.84 - 2.10 (m, 6 H) 2.84 - 2.92 (m, 3 H) 3.04 (s, 6 H) 3.88 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 4.43 (d, J=14.34 Hz, 1 H) 5.68 (d, J=13.73 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.02 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.83 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.71 (s, 1 H).

[0290]

[0291]

LC-MS 체류 시간 1.58분; 616 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 mL/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트ونی트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트ونی트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로메스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0292]

[0293]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 13-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술포닐]-3-메톡시-6-[1-메틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-3-일]-.

[0294]

1H-피라졸-4-카르복실산, 3-[13-시클로헥실-10-[[[(디메틸아미노)술포닐]아미노]카르보닐]-3-메톡시-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-메틸- (57 mg, 0.092 mmol)을 DMF (1.0 mL) 중에 용해시키고, TBTU (55.8 mg, 0.174 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캡핑하고 1시간 동안 실온에서 교반한 다음, 반응물에 DMAP (47 mg, 0.385 mmol)를 첨가한 다음 모르폴린 (16 μL, 0.184 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캡핑하고 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 N 수성 염산, 0.1 M 수성 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 다음 용매를 진공하에 제거하였다. 표제 화합물을 실온에서 밤새 진공하에 건조시켜 무정형 황색 고체를 63

mg 수득하였다. 표제 화합물을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 추가로 정제하였다. 샘플을 아세토니트릴 / DMF (1:1) (총 부피 2 ml) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5µm 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 60% 용매 A / 40% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 12분의 구배 시간 및 25분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 샘플을 1 ml씩 2회 주입하여 수행하였다. 두번째 분취용 HPLC 조작의 작동시간은 첫번째 조작으로부터의 데이터를 기준으로 15분으로 줄였다. 생성물 분획 (체류 시간 = 8.75분)을 합한 다음 용매를 진공하에 제거하였다. 화합물을 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 무정형 황색 고체로서 38 mg 수득하였다.

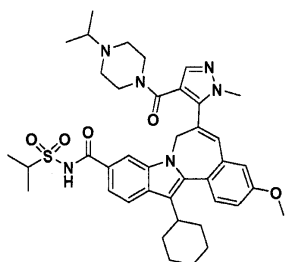
<sup>1</sup>H NMR (500

MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.23 (q, J=12.21 Hz, 1 H) 1.30 - 1.56 (m, 3 H)  
1.77 (d, J=10.38 Hz, 2 H) 1.90 - 2.14 (m, 4 H) 2.54 - 2.81 (m, 4 H) 2.82 - 2.95 (m, 2  
H) 2.95 - 3.05 (m, 2 H) 3.07 (s, 6 H) 3.09 - 3.39 (m, 5 H) 3.90 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H)  
4.45 (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).

[0295]

[0296]

LC-MS 체류 시간 1.82분; 685 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0297]

[0298]

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

[0299]

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-메틸- (0.92 g, 1.5 mmol)을 DMF (25 ml) 중에 용해시키고, HATU (1141 mg, 3.0 mmol)를 첨가한 다음 디이소프로필에틸아민 (1306 µL, 7.5 mmol)을 첨가하였다. 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-메틸- / HATU / DIEA를 함유하는 반응 용액 중 1 mL를 1-이소프로필피페라진 (36.9 mg, 0.288 mmol)을 함유하는 16 x 100 mm의 휘튼(wheaton) 바이알에 옮겼다. 반응물을 캡핑하고 실온에서 밤새 진탕시켰다. 반응물을 96웰 플레이트에 옮기고, 반응 바이알을 DMF (800 µL)로 세정하여 최종 반응물 부피가 1.800 mL가 되도록 하였다. 반응 혼합물을 하기 조건하의 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 분취용 HPLC는 50 mL/분의 펌프 헤드를 갖는 바리안(Varian) 프로스타 이중 펌프를 사용하는 디오넥스 크로멜레온(Dionex Chromeleon) 6.70 sp1 LC 소프트웨어에 의해 제어하고, 분획 수집에 대해 세덱스(Sedex) 75 ELS 검출기를 사용하여 검출하였다. 디오넥스 UVD340U UV 분광계를 사용하여 HPLC 조작의 UV 흔적을 관찰하였다. 단리에 대해, A = 물 및 20 mM 암모늄 아세테이트, B = 아세토니트릴의 용매계를 사용한 워터스 선파이어 C18 19 mm x 25 mm 10u를 사용하였다. 3분 동안 80% A 및 20% B를 유지한 다음, 5% A 및 95% B로의 19분 구배 및 최종적으로 5% A 및 95% B로 5분 유지하는 구배를 사용하였다. 정제에 대한 유속은 20 ml/분이었다. 관심 분획을 수집하고, 자이마크 터보 뵑(Zymark Turbo Vap) 증발기를 사용하여 건조상태로 농축시켰다. 관심 피크 (분석적 체류 시간: 5.69분 및 6.30

분)에 대해 NMR 분석을 수행하였다. 표제 화합물은 NMR 분석에 의해 분석적 체류 시간이 6.30분인 피크로 측정되었다 (회전이성질체).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.17 (s, 0.5 H) 0.91 (t, J=6.87 Hz, 3.3 H) 1.10 (t, J=14.95 Hz, 1.2 H) 1.17 - 1.32 (m, 2.6 H) 1.33 - 1.59 (m, 13.1 H) 1.68 - 1.83 (m, 3.5 H) 1.88 - 2.18 (m, 8.7H) 2.20 - 2.67 (m, 7.8 H) 2.76 - 3.05 (m, 3.3 H) 3.23 (d, J=10.99 Hz, 1.3 H) 3.29 - 3.53 (m, 1.6 H) 3.63 - 3.86 (m, 2.7 H) 3.88 - 3.98 (m, 6.0 H) 4.02 - 4.10 (m, 1.0 H) 4.61 (d, J=14.65 Hz, 1.3 H) 4.89 (d, J=14.95 Hz, 0.9 H) 6.76 - 6.86 (m, 0.8 H) 6.91 - 7.00 (m, 1.9 H) 7.06 - 7.13 (m, 1.3 H) 7.51 - 7.57 (m, 1.4 H) 7.57 - 7.66 (m, 1.6 H) 7.66 - 7.75 (m, 1.9 H) 7.89 (d, J=8.55 Hz, 1.5 H).

[0300]

[0301]

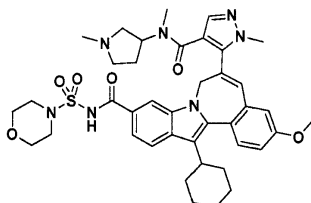
매스랭크스(MassLynx) 4.0 SP4 LC-MS 소프트웨어, CTC-Leap HTS-PAL 오토샘플러를 사용한, 아길런트(Agilent) 1100 이중 펌프, 아길런트 1100 광다이오드 정렬 UV 검출기, 폴리머 랩(Polymer Lab) 2100 ELS 검출기 (온도 = 45℃, 분무기 온도 = 35℃) 및 ESCi 질량 분석계를 갖춘 워터스 ZQ로의 LCMS 분석. 분석은 1.0 ml/분의 유속, 및 70%A 및 30%B에서 시작하여 최종 조성 5%A 및 95%B의 구배, 11분의 구배 시간 및 2분의 유지 시간의 13분의 분석 작동시간으로, A = 물 및 20 mM 암모늄 아세테이트, B = 아세트니트릴의 이동상 용매계로의 페노메넥스 게미니 4.6 x 150 mm C18 3u 컬럼을 사용하여 수행하였다.

[0302]

체류 시간 = 6.63분, m/z = 725 (MH<sup>+</sup>).

[0303]

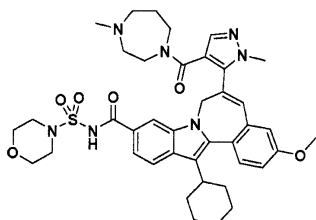
하기 화합물들은 상기 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술포닐]-3-메톡시-6-[1-메틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-3-일]- 및 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-메틸-4-[[4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다. 하기 예에서의 분석적 LCMS 데이터는 하기 컬럼 및 조건을 사용하여 취득하였다. 방법 1: 구배: 3분; 유속: 5 mL/분; 중지 시간: 구배 시간 + 1분; 용리액 A: 5% CH<sub>3</sub>CN / 95% H<sub>2</sub>O 및 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; 용리액 B: 95% CH<sub>3</sub>CN / 5% H<sub>2</sub>O 및 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; 초기 %B = 30; 최종 %B = 100; 컬럼: 워터스 엑스테라, 3 mm x 50 mm, S7. 방법 2: 구배: 3분; 유속: 5 mL/분; 중지 시간: 구배 시간 + 1분; 용리액 A = 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% 트리플루오로아세트산; %B = 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% 트리플루오로아세트산; 초기 %B = 40; 최종 %B = 100; 컬럼: 페노메넥스 루나 3.0 mm x 50 mm S10.



[0304]

[0305]

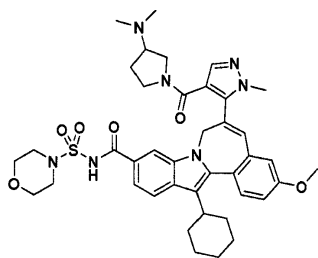
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[[메틸(1-메틸-3-피롤리디닐)아미노]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 756 (M+H), 체류 시간 2.30분.



[0306]

[0307]

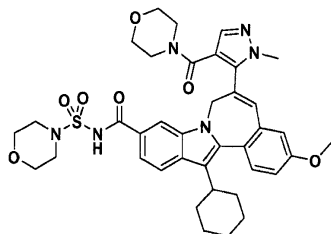
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(헥사히드로-4-메틸-1H-1,4-디아제핀-1-일)카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 756 (M+H), 체류 시간 2.10분.



[0308]

[0309]

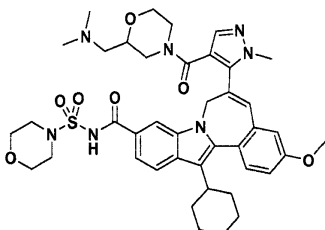
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[[3-(디메틸아미노)-1-피롤리디닐]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 756 (M+H), 체류 시간 2.40분.



[0310]

[0311]

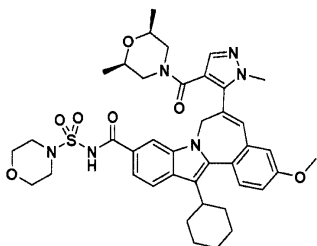
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 729 (M+H), 체류 시간 2.60분.



[0312]

[0313]

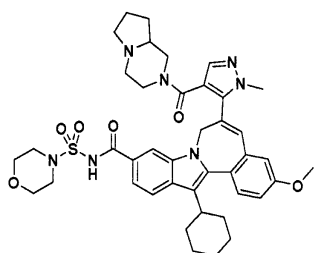
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[[2-[(디메틸아미노)메틸]-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 787 (M+H), 체류 시간 2.40분.



[0314]

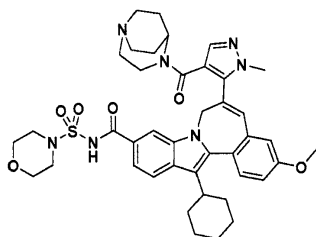
[0315]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 757 (M+H), 체류 시간 2.80분.



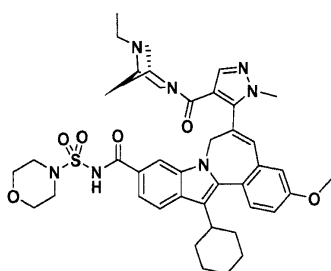
[0316]

- [0317] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 768 (M+H), 체류 시간 2.40분.



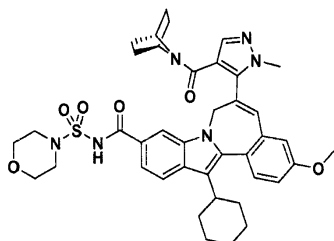
[0318]

- [0319] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-(1,4-디아자바이시클로[3.2.2]논-4-일)카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 768 (M+H), 체류 시간 2.10분.



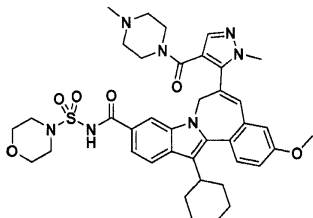
[0320]

- [0321] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(1R,4R)-5-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일)카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 768 (M+H), 체류 시간 2.30분.



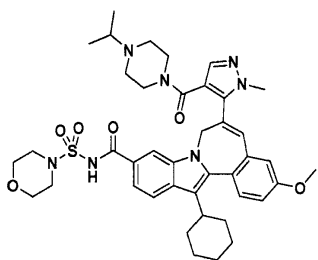
[0322]

- [0323] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[4-(7-아자바이시클로[2.2.1]헵트-7-일)카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 739 (M+H), 체류 시간 3.10분.



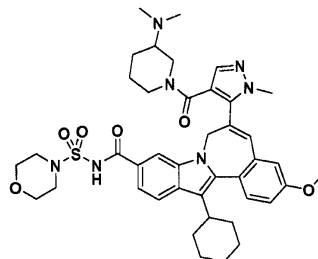
[0324]

- [0325] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[(4-메틸-1-피페라지닐)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 742 (M+H), 체류 시간 2.30분.



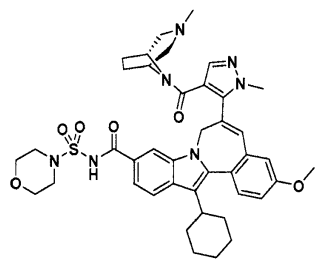
[0326]

[0327] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[[4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 771 (M+H), 체류 시간 2.40분.



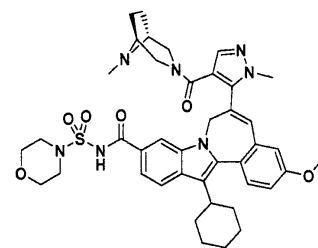
[0328]

[0329] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[[3-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 771 (M+H), 체류 시간 2.20분.



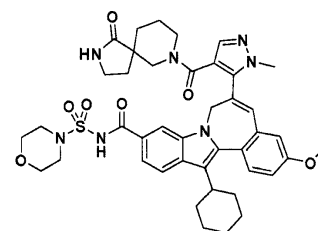
[0330]

[0331] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[[[(1R,5S)-3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 768 (M+H), 체류 시간 2.60분.



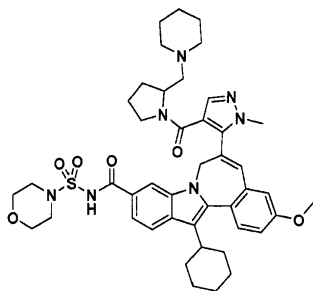
[0332]

[0333] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[[[(1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 768 (M+H), 체류 시간 2.60분.



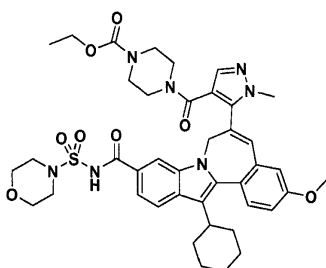
[0334]

- [0335] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[(1-옥소-2,7-디아자스피로[4.5]데크-7-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 797 (M+H), 체류 시간 2.40분.



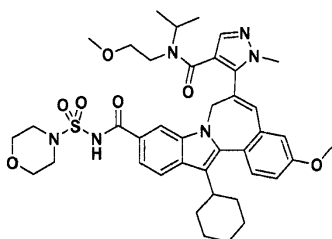
[0336]

- [0337] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[[2-(1-피페리디닐메틸)-1-피롤리디닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 811 (M+H), 체류 시간 2.50분.



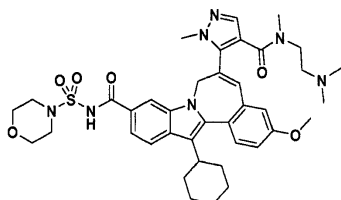
[0338]

- [0339] 1-피페라진카르복실산, 4-[[5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(4-모르폴리닐술포닐)아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-메틸-1H-피라졸-4-일]카르보닐]-, 에틸 에스테르. LCMS: m/e 800 (M+H), 체류 시간 2.60분.



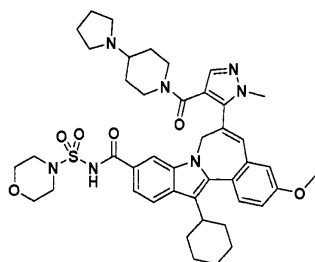
[0340]

- [0341] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[[[2-(메톡시에틸)(1-메틸에틸)아미노]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 759 (M+H), 체류 시간 2.80분.



[0342]

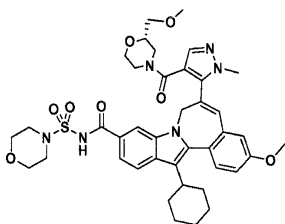
- [0343] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[[[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 744 (M+H), 체류 시간 2.20분.



[0344]

[0345]

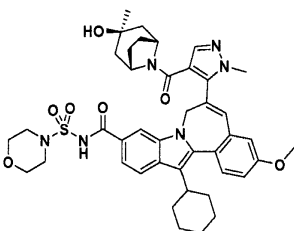
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[[4-(1-피롤리딘)1-피페리딘]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 797 (M+H), 체류 시간 2.30분.



[0346]

[0347]

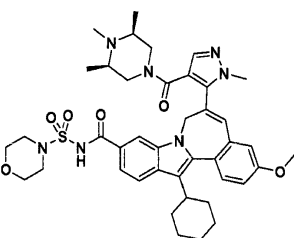
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[(2S)-2-(메톡시메틸)-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 773 (M+H), 체류 시간 2.60분.



[0348]

[0349]

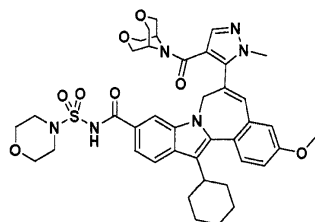
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(3-엔도)-3-히드록시-3-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 784 (M+H), 체류 시간 2.70분.



[0350]

[0351]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[(3R,5S)-3,4,5-트리메틸-1-피페라지닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 771 (M+H), 체류 시간 2.30분.

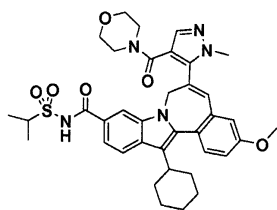


[0352]

[0353]

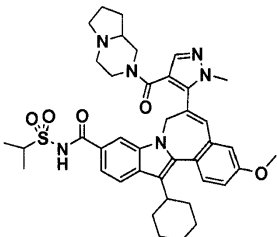
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-(3,7-디옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]non-3-yl)carbonyl]-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl]-N-(4-morpholinylsulfonyl)-.

논-9-일카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(4-모르폴리닐술포닐)-. LCMS: m/e 771 (M+H), 체류 시간 2.60분.



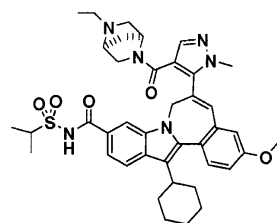
[0354]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-메틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-: LCMS: m/e 686 (M+H), 체류 시간 3.49분 (방법 2).



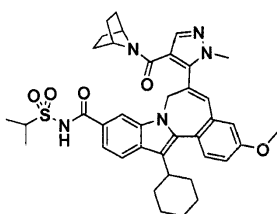
[0356]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-: LCMS: m/e 725 (M+H), 체류 시간 2.99분 (방법 2).



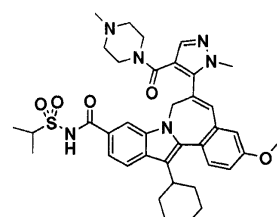
[0358]

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-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-: LCMS: m/e 725 (M+H), 체류 시간 3.11분 (방법 2).



[0360]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 6-[4-(7-아자바이시클로[2.2.1]헵트-7-일카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-: LCMS: m/e 696 (M+H), 체류 시간 3.32분 (방법 2).

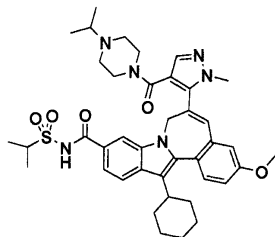


[0362]

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

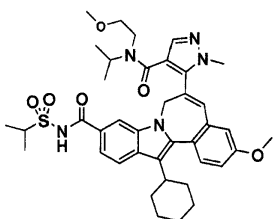
[0363]

-4-[(4-메틸-1-피페라지닐)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-: LCMS: m/e 699 (M+H), 체류 시간 3.05분 (방법 2).



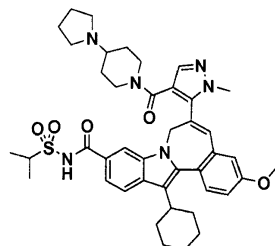
[0364]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-메틸-4-[[4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-: LCMS: m/e 727 (M+H), 체류 시간 3.19분 (방법 2).



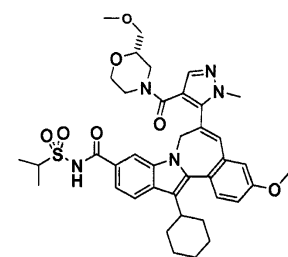
[0366]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[[2-(메톡시에틸)(1-메틸에틸)아미노]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-: LCMS: m/e 716 (M+H), 체류 시간 3.37분 (방법 2).



[0368]

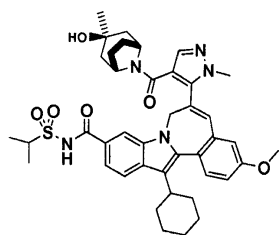
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-메틸-4-[[4-(1-피롤리디닐)-1-피페리디닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-: LCMS: m/e 753 (M+H), 체류 시간 3.22분 (방법 2).



[0370]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[[2-(2S)-2-(메톡시메틸)-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-: LCMS: m/e 730 (M+H), 체류 시간 3.51분 (방법 2).

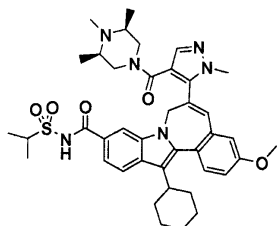
[0371]



[0372]

[0373]

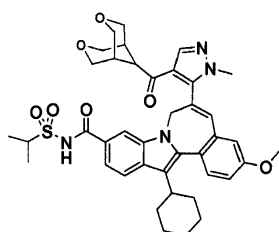
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(3-엔도)-3-히드록시-3-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-: LCMS: m/e 740 (M+H), 체류 시간 2.53분 (방법 2).



[0374]

[0375]

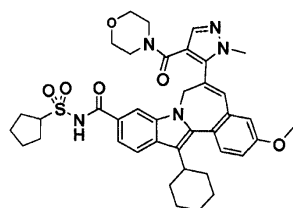
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-메틸-4-[(3R,5S)-3,4,5-트리메틸-1-피페라지닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-: LCMS: m/e 727 (M+H), 체류 시간 2.26분 (방법 2).



[0376]

[0377]

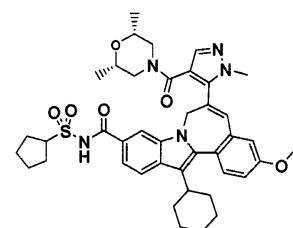
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-(3,7-디옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논-9-일)카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-: LCMS: m/e 727 (M+H), 체류 시간 3.50분 (방법 2).



[0378]

[0379]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-(시클로펜틸술포닐)-3-메톡시-6-[1-메틸-4-(4-모르폴리닐)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-: LCMS: m/e 712 (M+H), 체류 시간 2.65분 (방법 1).

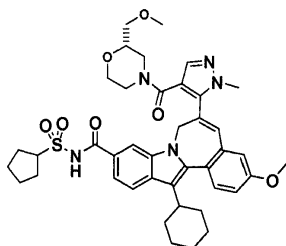


[0380]

[0381]

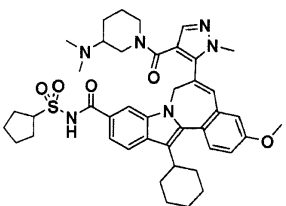
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-(시클로펜틸술포닐)-6-[4-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-: LCMS: m/e 740 (M+H), 체류 시간 2.84분

(방법 1).



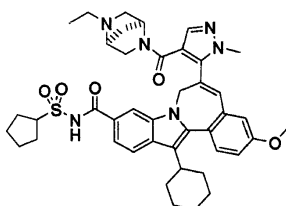
[0382]

[0383] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-(시클로펜틸술포닐)-3-메톡시-6-[4-[[[(2S)-2-(메톡시메틸)-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-: LCMS: m/e 756 (M+H), 체류 시간 2.79분 (방법 1).



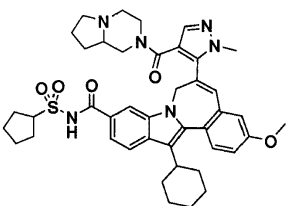
[0384]

[0385] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-(시클로펜틸술포닐)-6-[4-[[[3-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-: LCMS: m/e 753 (M+H), 체류 시간 2.41분 (방법 1).



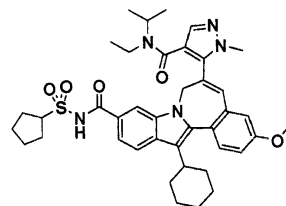
[0386]

[0387] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-(시클로펜틸술포닐)-6-[4-[[[(1S,4S)-5-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-: LCMS: m/e 751 (M+H), 체류 시간 2.51분 (방법 1).



[0388]

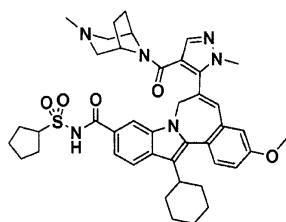
[0389] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-(시클로펜틸술포닐)-6-[4-[[[3-(diethylamino)-1-piperidinyl]carbonyl]-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-: LCMS: m/e 751 (M+H), 체류 시간 2.29분 (방법 1).



[0390]

[0391] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-(시클로펜틸술포닐)-6-[4-[[[3-(diethylamino)-1-piperidinyl]carbonyl]-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl]-3-methoxy-: LCMS: m/e 751 (M+H), retention time 2.29 min (method 1).

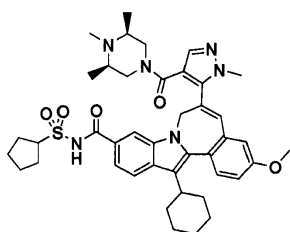
틸)아미노]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-: LCMS: m/e 712 (M+H), 체류 시간 2.45분 (방법 1).



[0392]

[0393]

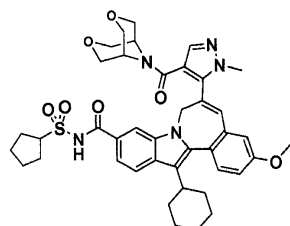
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-(시클로펜틸술포닐)-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-: LCMS: m/e 751 (M+H), 체류 시간 2.36분 (방법 1).



[0394]

[0395]

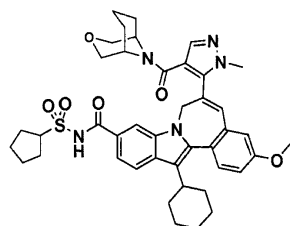
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-(시클로펜틸술포닐)-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[(3R,5S)-3,4,5-트리메틸-1-피페라지닐]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-: LCMS: m/e 753 (M+H), 체류 시간 2.39분 (방법 1).



[0396]

[0397]

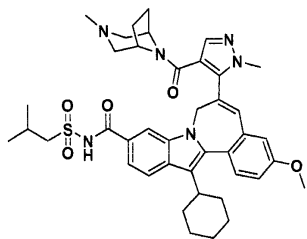
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-(시클로펜틸술포닐)-6-[4-(3,7-디옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논-9-일)카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-: LCMS: m/e 754 (M+H), 체류 시간 2.87분 (방법 1).



[0398]

[0399]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-(시클로펜틸술포닐)-3-메톡시-6-[1-메틸-4-(3-옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논-9-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-: LCMS: m/e 752 (M+H), 체류 시간 2.92분 (방법 1).



[0400]

[0401]

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

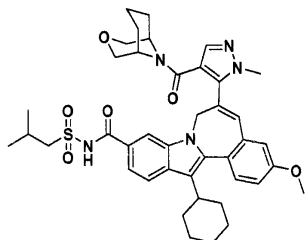
[0402]

DMSO (1 mL) 중 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-메틸- (30 mg, 0.048 mmol)의 용액에 TBTU (22.91 mg, 0.071 mmol) 및 DIPEA (0.042 mL, 0.238 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄, 2HCl (14.21 mg, 0.071 mmol)을 첨가하고 상기 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 농축시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (36.3 mg, 0.043 mmol, 89% 수율).

MS m/z 739(MH<sup>+</sup>), 체류 시간 : 2.070 분(염기성)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.12 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.18 - 2.19 (m, 14 H) 2.24 - 2.37 (m, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 2.81 - 3.28 (m, 7 H) 3.45 - 3.52 (m, 2 H) 3.63 - 3.83 (s, br, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 4.61 (d, J=14.65 Hz, 1 H) 4.90 - 4.94 (m, 1 H) 7.07 - 7.19 (m, 3 H) 7.54 - 7.60 (m, 2 H) 7.81 (s, br, 2 H) 7.93 (d, J=8.54 Hz, 1 H).

[0403]



[0404]

[0405]

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

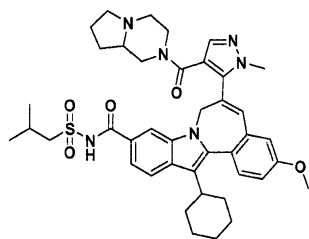
[0406]

DMSO (1 mL) 중 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-메틸- (30 mg, 0.048 mmol)의 용액에 TBTU (22.91 mg, 0.071 mmol) 및 DIPEA (0.042 mL, 0.238 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 3-옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논, HCl (11.67 mg, 0.071 mmol)을 첨가하고 상기 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 진공하에 농축시켰다. 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (29.5 mg, 0.040 mmol, 84% 수율).

MS m/z 738(M-H), 체류 시간 : 1.928 분(염기성)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.04 - 2.40 (m, 23 H) 2.72 - 3.05 (m, 3 H) 3.41 - 4.02 (m, 12 H) 4.61 - 4.69 (m, br, 1 H) 4.99 - 5.08 (m, br, 1 H) 7.09 - 7.25 (m, 3 H) 7.55 - 7.66 (m, 2 H) 7.66 - 7.73 (m, 1 H) 7.85 - 8.03 (m, 2 H).

[0407]



[0408]

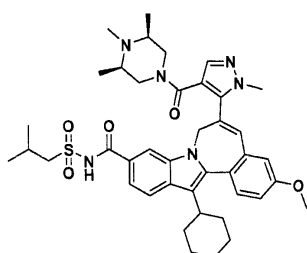
[0409] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-

[0410] DMSO (1 mL) 중 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-메틸- (30 mg, 0.048 mmol)의 용액에 TBTU (22.91 mg, 0.071 mmol) 및 DIPEA (0.042 mL, 0.238 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 옥타히드로피롤로[1,2-a]피라진 (9.00 mg, 0.071 mmol)을 첨가하고 상기 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC 컬럼에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 고속 진공하에 농축시켰다. 표제 화합물의 TFA 염을 갈색 고체로서 수득하였다 (35.5 mg, 0.042 mmol, 88% 수율).

MS m/z 737 (M-H<sup>-</sup>), 체류 시간 : 1.722 분(염기성)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.19 - 2.23 (m, 14 H) 2.26 - 2.40 (m, 1 H) 2.88 - 3.05 (m, 1 H) 3.11 - 3.58 (m, 11 H) 3.72 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.60-4.70 (m, br, 1 H) 5.00 - 5.16 (m, br, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.16 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J=8.54, 2.75 Hz, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 2 H) 7.76 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.99 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

[0411]



[0412]

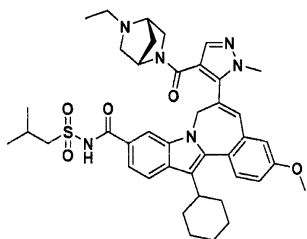
[0413] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-6-[1-메틸-4-[[[시스-3,4,5-트리메틸-1-피페라진]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-

[0414] DMSO (1 mL) 중 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-메틸- (30 mg, 0.048 mmol)의 용액에 TBTU (22.91 mg, 0.071 mmol) 및 DIPEA (0.042 mL, 0.238 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 시스-1,2,6-트리메틸피페라진 (9.15 mg, 0.071 mmol)을 첨가하고 상기 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 진공하에 농축시켰다. 표제 화합물의 TFA 염을 갈색 고체로서 수득하였다 (39.1 mg, 0.046 mmol, 96% 수율).

MS m/z 739 (M-H<sup>-</sup>), 체류 시간 : 1.723 분(염기성)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (d, J=7.02 Hz, 6 H) 1.21 - 1.65 (m, 10 H) 1.77 - 2.22 (m, 6 H) 2.28 - 2.40 (m, 1 H) 2.54 - 3.05 (m, 8 H) 3.51 (d, J=6.41 Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.03 - 4.42 (m, br, 2 H) 4.59 - 4.70 (m, br, 1 H) 5.01 - 5.12 (m, br, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.16 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=8.85, 2.75 Hz, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 2 H) 7.74 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.00 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

[0415]



[0416]

[0417]

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

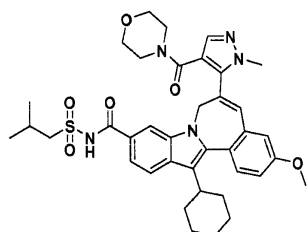
[0418]

DMSO (1 mL) 중 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-메틸- (30 mg, 0.048 mmol)의 용액에 TBTU (22.91 mg, 0.071 mmol) 및 DIPEA (0.042 mL, 0.238 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, (1S,4S)-2-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵탄, 2TFA (25.3 mg, 0.071 mmol)를 첨가하고 생성된 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완전히 진행되었음을 보여주었다. 이어서, 반응 혼합물을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 수집한 다음 진공하에 농축시켰다. 표제 화합물의 TFA 염을 갈색 고체로서 수득하였다 (35.30 mg, 0.041 mmol, 87% 수율).

MS m/z 737(M-H)<sup>+</sup>, 체류 시간 : 1.850 분(염기성)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.21 - 2.22 (m, 15 H) 2.25 - 2.39 (m, 1 H) 2.89 - 3.02 (m, 1 H) 3.05 - 3.80 (m, 12 H) 3.95 (s, 3 H) 4.09 - 4.48 (m, 1 H) 4.57 - 4.70 (m, 1 H) 4.99 - 5.12 (m, 1 H) 6.97 - 7.08 (s, br, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.20 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.85 Hz, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.97 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

[0419]



[0420]

[0421]

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

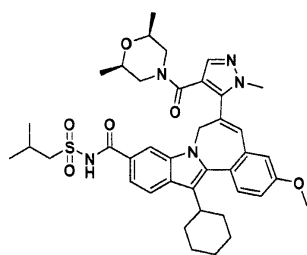
[0422]

DMSO (1 mL) 중 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-메틸- (30 mg, 0.048 mmol)의 용액에 TBTU (22.91 mg, 0.071 mmol) 및 DIPEA (0.042 mL, 0.238 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 모르폴린 (6.22 mg, 0.071 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완전히 진행되었음을 보여주었다. 이어서, 반응 혼합물을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 진공하에 농축시켰다. 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (28.4 mg, 0.041 mmol, 85% 수율).

MS m/z 698(M-H)<sup>+</sup>, 체류 시간 : 1.618 분(염기성)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.16 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.21 - 1.36 (m, 1 H) 1.40 - 1.64 (m, 3 H) 1.75 - 1.87 (m, 2 H) 1.94 - 2.25 (m, 4 H) 2.27 - 2.41 (m, 1 H) 2.70 - 3.12 (m, 9 H) 3.49 - 3.55 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.69 (d, J=14.34 Hz, 1 H) 5.10 (d, J=14.95 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.16 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.54 Hz, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.99 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

[0423]



[0424]

[0425]

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

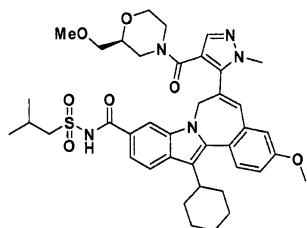
[0426]

DMSO (1 mL) 중 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-메틸- (30 mg, 0.048 mmol)의 용액에 TBTU (22.91 mg, 0.071 mmol) 및 DIPEA (0.042 mL, 0.238 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 시스-2,6-디메틸모르폴린 (8.22 mg, 0.071 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완전히 진행되었음을 보여주었다. 이어서, 반응 혼합물을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 수집한 다음 진공하에 농축시켰다. 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (29.6 mg, 0.041 mmol, 85% 수율).

MS m/z 726(M-H<sup>+</sup>), 체류 시간 : 1.753 분(염기성)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.50 - 2.56 (m, 23 H) 2.68 - 3.06 (m, 2 H) 3.21 - 3.63 (m, 7 H) 3.83 - 4.02 (m, 6 H) 4.67 (d, J=14.34 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=14.65 Hz, 1 H) 7.11 - 7.25 (m, 3 H) 7.56 - 7.69 (m, 3 H) 7.93 (s, 1 H) 7.99 (d, J=8.24 Hz, 1 H).

[0427]



[0428]

[0429]

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

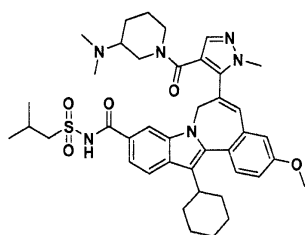
[0430]

DMSO (1 mL) 중 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-메틸- (30 mg, 0.048 mmol)의 용액에 TBTU (22.91 mg, 0.071 mmol) 및 DIPEA (0.042 mL, 0.238 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, (S)-2-(메톡시메틸)모르폴린, HCl (11.96 mg, 0.071 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완전히 진행되었음을 보여주었다. 이어서, 반응 혼합물을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 진공하에 농축시켰다. 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (28.6 mg, 0.038 mmol, 81% 수율).

MS m/z 742(M-H<sup>+</sup>), 체류 시간 : 1.598 분(염기성)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.16 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.22 - 1.65 (m, 4 H) 1.75 - 2.24 (m, 6 H) 2.28 - 2.42 (m, 1 H) 2.88 - 3.63 (m, 15 H) 3.81 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.61 - 4.72 (m, 1 H) 5.02 - 5.14 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.17 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.96 - 8.03 (m, 1 H).

[0431]



[0432]

[0433]

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

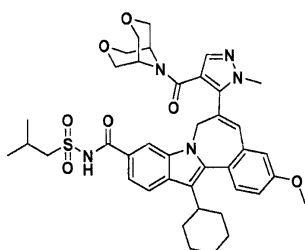
[0434]

DMSO (1 mL) 중 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-메틸- (30 mg, 0.048 mmol)의 용액에 TBTU (22.91 mg, 0.071 mmol) 및 DIPEA (0.042 mL, 0.238 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, N,N-디메틸피페리딘-3-아민, 2HCl (14.35 mg, 0.071 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, LC/MS는 반응이 완전히 진행되었음을 보여주었다. 이어서, 반응 혼합물을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 수집한 다음 진공하에 농축시켰다. 표제 화합물의 TFA 염을 황색 고체로서 수득하였다 (36.3 mg, 0.042 mmol, 89% 수율).

MS m/z 739(M-H<sup>+</sup>), 체류 시간 : 1.810 분(염기성)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.16 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.22 - 1.64 (m, 6 H) 1.75 - 2.24 (m, 8 H) 2.29 - 2.39 (m, 1 H) 2.46 - 3.13 (m, 11 H) 3.51 (d, J=6.41 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.16 (s, br, 1 H) 4.61 - 4.73 (m, br, 1 H) 5.00 - 5.12 (m, br, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.16 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.24 Hz, 1 H).

[0435]



[0436]

[0437]

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

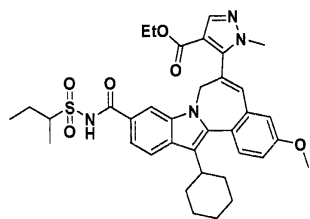
[0438]

DMSO (1 mL) 중 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-메틸- (30 mg, 0.048 mmol)의 용액에 TBTU (22.91 mg, 0.071 mmol) 및 DIPEA (0.042 mL, 0.238 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 3,7-디옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]노난 (9.21 mg, 0.071 mmol)을 첨가하고 상기 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, LC/MS는 단지 40%의 SM만이 반응하였음을 보여주었다. 이어서, 2 당량의 TBTU를 더 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. LC/MS는 반응이 완전히 진행되었음을 보여주었다. 이어서, 반응 혼합물을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 진공하에 증발시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다 (26.7 mg, 0.036 mmol, 76% 수율).

MS m/z 740(M-H<sup>+</sup>), 체류 시간 : 1.887 분(염기성)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.16 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.21 - 1.64 (m, 4 H) 1.71 - 3.15 (m, 10 H) 3.43 - 3.88 (m, 13 H) 3.96 (s, 3 H) 4.63 - 4.72 (m, 1 H) 5.01 - 5.11 (m, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 2 H) 7.22 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.98 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

[0439]



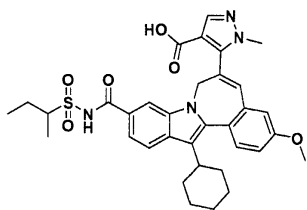
[0440]

[0441]

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-메틸-, 에틸 에스테르

[0442]

THF (10 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시- (750 mg, 1.39 mmol)의 용액에 CDI (451 mg, 2.78 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음 부탄-2-술포아미드 (572 mg, 4.17 mmol) 및 DBU (0.419 mL, 2.78 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 밤새 60°C에서 가열한 후, 용매를 제거하고 잔류물을 EtOAc 중에 용해시켰다. 유기층을 1 N HCl 용액 (3 x 20 mL) 및 염수 (3 x 20 mL)로 순차적으로 세척한 다음 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 이어서, 상기 혼합물을 여과하고 여과물을 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 ACN/물 및 0.1% TFA 완충액을 사용한 시마주 분취용 HPLC (30 mm x 100 mm 엑스테라 컬럼, 15분 동안 구배; 출발 농도: 10%B; 최종 농도: 100%B)로 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다 (450 mg, 49%). ESI-MS m/e 659 (MH<sup>+</sup>).



[0443]

[0444]

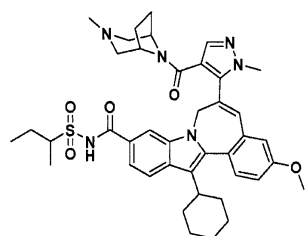
1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-메틸-

[0445]

THF:MeOH의 1:1 혼합물 (10 mL) 중 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-메틸-, 에틸 에스테르 (250 mg, 0.379 mmol)의 용액에 NaOH (1 N, 5 mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, HCl (1 N, 5 mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 염수 (3 x 20 mL)로 세척한 다음 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 이어서, 상기 혼합물을 여과하고 여과물을 진공하에 증발시켜 표제 생성물을 황색 고체로서 수득하였다 (235 mg, 98%). ESI-MS m/e 631 (MH<sup>+</sup>).

[0446]

관련된 실시예에 대해 기재된 표준 아미드 커플링 조건을 사용하여, 하기 실시예를 제조할 수 있었다.

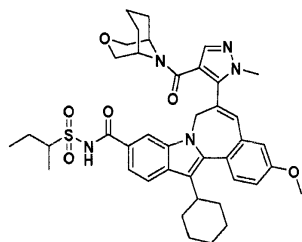


[0447]

[0448]

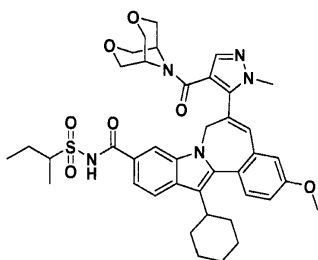
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸프로필)술포닐]-

ESI-MS  $m/e$  739 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm  
 1.08 (t,  $J=7.32$  Hz, 3 H) 1.16 - 1.56 (m, 9 H) 1.58 - 1.85 (m, 4 H) 1.90 - 2.24 (m, 6 H)  
 2.48 - 2.62 (m, 3 H) 2.81 - 2.99 (m, 3 H) 3.15 - 3.45 (m, 3 H) 3.73 - 4.05 (m, 5 H)  
 3.94 (s, 3 H) 4.58 - 4.69 (m, 1 H) 4.80 - 5.02 (m, 1 H) 6.92 - 7.01 (m, 2 H) 7.13 (dd,  
 $J=8.70, 2.29$  Hz, 1 H) 7.53 - 7.82 (m, 4 H) 7.92 (d,  $J=8.24$  Hz, 1 H) 10.14 (s, 1 H).



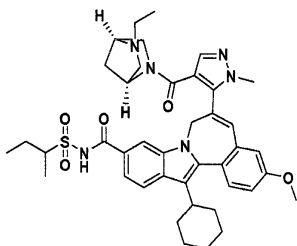
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-(3-옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논-9-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸프로필)술포닐]-

ESI-MS  $m/e$  740 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm  
 1.00 - 1.57 (m, 12 H) 1.68 - 1.84 (m, 3 H) 1.91 - 2.48 (m, 9 H) 2.81 - 2.94 (m, 1 H)  
 3.03 - 3.16 (m, 1 H) 3.18 - 3.72 (m, 5 H) 3.76 - 4.02 (m, 7 H) 4.53 - 4.68 (m, 1 H)  
 4.94 (d,  $J=15.87$  Hz, 1 H) 6.81 - 6.91 (m, 1 H) 6.94 (d,  $J=2.44$  Hz, 1 H) 7.13 (d,  
 $J=8.54$  Hz, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 1 H) 7.62 - 7.85 (m, 3 H) 7.87 - 7.96 (m, 1 H).



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-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸프로필)술포닐]-

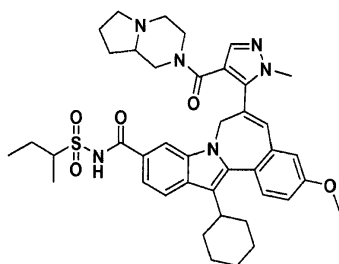
ESI-MS  $m/e$  742 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm  
 1.02 - 1.13 (m, 3 H) 1.15 - 1.27 (m, 1 H) 1.31 - 1.56 (m, 6 H) 1.69 - 1.84 (m, 2 H)  
 1.92 - 2.39 (m, 6 H) 2.62 - 2.70 (m, 1 H) 2.83 - 2.93 (m, 1 H) 3.25 (s, 1 H) 3.30 - 3.49  
 (m, 3 H) 3.52 - 3.59 (m, 1 H) 3.66 - 3.76 (m, 3 H) 3.80 - 3.86 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H)  
 3.94 (s, 3 H) 4.63 (d,  $J=15.26$  Hz, 1 H) 4.93 (d,  $J=15.56$  Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 6.95  
 (d,  $J=2.44$  Hz, 1 H) 7.13 (dd,  $J=8.70, 2.59$  Hz, 1 H) 7.59 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 7.63 (d,  
 $J=8.54$  Hz, 1 H) 7.72 (d,  $J=5.49$  Hz, 2 H) 7.94 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 10.08 - 10.26 (m,  
 1 H).



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-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸프로필)술포닐]-

ESI-MS  $m/e$  739 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm  
 0.85 - 1.56 (m, 15 H) 1.58 - 2.39 (m, 8 H) 2.68 - 2.96 (m, 4 H) 3.03 - 3.38 (m, 3 H)  
 3.55 (d,  $J=5.19$  Hz, 1 H) 3.72 - 4.03 (m, 5 H) 4.05 - 4.43 (m, 2 H) 4.51 - 5.04 (m, 3  
 H) 6.68 - 6.86 (m, 1 H) 6.88 - 7.18 (m, 2 H) 7.49 - 7.97 (m, 5 H) 8.17 - 8.28 (m, 1 H).

[0458]



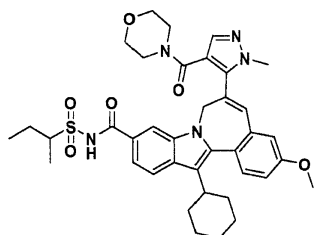
[0459]

[0460]

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

ESI-MS  $m/e$  739 ( $MH^+$ )  $^1H$  NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 1.00  
 - 1.13 (m, 3 H) 1.21 - 1.58 (m, 7 H) 1.59 - 1.85 (m, 4 H) 1.90 - 2.49 (m, 11 H) 2.80 -  
 2.99 (m, 2 H) 3.34 - 3.88 (m, 9 H) 3.92 (s, 3 H) 4.54 - 4.69 (m, 1 H) 4.76 - 5.00 (m, 1  
 H) 6.83 - 6.94 (m, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.06 - 7.15 (m, 1 H) 7.48 - 7.68 (m,  $J=35.71$  Hz,  
 3 H) 7.75 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H).

[0461]



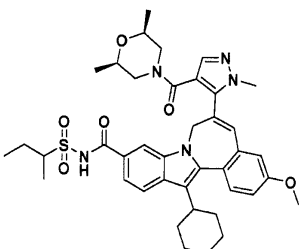
[0462]

[0463]

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

ESI-MS  $m/e$  700 ( $MH^+$ )  $^1H$  NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 1.02  
 - 1.14 (m, 3 H) 1.16 - 1.30 (m, 1 H) 1.49 (dd,  $J=20.91$ , 6.87 Hz, 6 H) 1.34 - 1.45 (m,  
 1 H) 1.93 - 2.40 (m, 7 H) 2.58 - 2.71 (m, 1 H) 2.77 - 2.97 (m, 4 H) 3.04 - 3.25 (m, 2  
 H) 3.35 - 3.65 (m, 2 H) 3.79 - 3.88 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.61 (d,  
 $J=15.87$  Hz, 1 H) 4.90 (d,  $J=15.56$  Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 6.96 (d,  $J=2.44$  Hz, 1 H)  
 7.13 (dd,  $J=8.55$ , 2.44 Hz, 1 H) 7.58 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 7.61 (d,  $J=7.93$  Hz, 1 H)  
 7.65 - 7.74 (m, 2 H) 7.94 (d,  $J=8.54$  Hz, 1 H) 10.20 - 10.44 (m, 1 H).

[0464]



[0465]

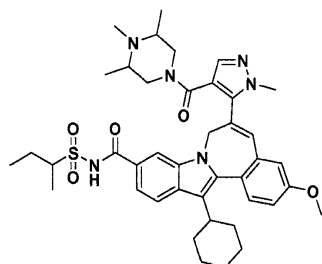
[0466]

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

ESI-MS  $m/e$  728 ( $MH^+$ )  $^1H$  NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 0.98

- 1.13 (m, 3 H) 1.14 - 1.31 (m, 2 H) 1.34 - 1.59 (m, 6 H) 1.70 - 1.86 (m, 3 H) 1.88 - 2.32 (m, 12 H) 2.81 - 2.98 (m, 1 H) 2.95 - 3.14 (m, 1 H) 3.13 - 3.34 (m, 2 H) 3.36 - 3.67 (m, 1 H) 3.83 - 3.93 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.61 (d,  $J=14.34$  Hz, 1 H) 4.91 (d,  $J=15.56$  Hz, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.13 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 7.51 - 7.81 (m, 4 H) 7.92 (d,  $J=7.32$  Hz, 1 H) 10.33 - 10.59 (m, 1 H).

[0467]



[0468]

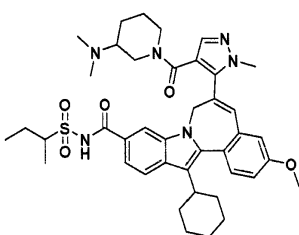
[0469]

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

ESI-MS  $m/e$  741 ( $MH^+$ )  $^1H$  NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm

0.85 - 2.25 (m, 25 H) 2.27 - 2.64 (m, 3 H) 2.93 (s, 1 H) 3.28 - 3.69 (m, 4 H) 3.71 - 3.87 (m, 5 H) 3.94 (s, 3 H) 4.53 - 4.69 (m, 1 H) 4.83 - 5.01 (m, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 6.97 (d,  $J=2.44$  Hz, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H) 7.50 - 7.66 (m, 3 H) 7.79 (d,  $J=1.53$  Hz, 1 H) 7.93 (d, 1 H).

[0470]



[0471]

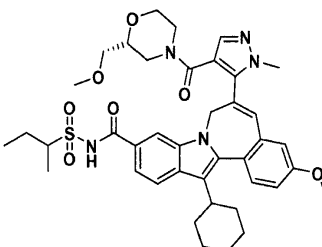
[0472]

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

ESI-MS  $m/e$  741 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm

1.01 - 1.15 (m, 3 H) 1.19 - 1.61 (m, 7 H) 1.64 - 2.28 (m, 15 H) 2.41 - 2.76 (m, 5 H) 2.82 - 2.96 (m, 1 H) 3.35 - 3.83 (m, 3 H) 3.78 - 3.91 (m, 3 H) 3.90 - 3.98 (m, 3 H) 4.19 - 4.40 (m, 1 H) 4.54 - 4.71 (m, 1 H) 4.78 - 4.98 (m, 1 H) 6.84 - 6.96 (m, 1 H) 6.95 - 7.01 (m, 1 H) 7.07 - 7.15 (m, 1 H) 7.50 - 7.58 (m, 1 H) 7.59 - 7.87 (m, 3 H) 7.90 - 7.99 (m, 1 H) 10.02 - 10.36 (m, 1 H).

[0473]



[0474]

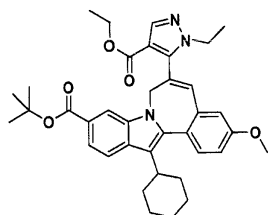
[0475]

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

ESI-MS  $m/e$  744 ( $MH^+$ )  $^1H$  NMR (500 MHz, 클로로포름- $D$ )  $\delta$  ppm

1.01 - 1.15 (m, 2 H) 1.23 (d,  $J=15.26$  Hz, 1 H) 1.33 - 1.59 (m, 5 H) 1.70 - 2.31 (m, 13 H) 2.36 - 2.53 (m, 1 H) 2.83 - 3.49 (m, 10 H) 3.81 - 3.93 (m, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.60 (d,  $J=15.26$  Hz, 1 H) 4.79 - 5.00 (m, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.12 (dd,  $J=8.55$ , 2.75 Hz, 1 H) 7.50 - 7.81 (m, 4 H) 7.86 - 7.99 (m, 1 H) 10.29 - 10.54 (m, 1 H).

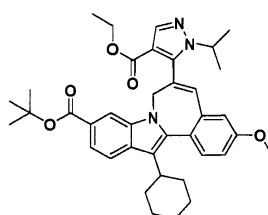
[0476]



[0477]

[0478]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-에틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르. tert-부틸 13-시클로헥실-6-((2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-(에톡시카르보닐)-2-프로페노일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (370 mg, 0.604 mmol)를 에탄올 (1.7 ml) 중에 용해시키고, 에틸 히드라진의 옥실레이트 염 (100 mg, 0.664 mg)을 실온에서 반응물에 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응물을 클로로포름으로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 감압하에 농축시키고, 하기 조건의 분취용 HPLC에 의해 정제하였다: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분취용 HPLC: %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA; %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA; 초기 %B = 30; 최종 %B = 100; 구배 = 12분; 작동시간 = 20분; 유속 = 40 ml/분; 컬럼 = 워터스 선파이어 30 x 100 mm S5. 표제 화합물을 황색 페이스트로서 수득하였다 (265 mg, 72%). MS  $m/z$  610 ( $MH^+$ ).



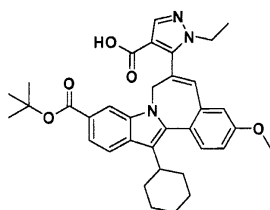
[0479]

[0480]

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

[0481]

에탄올 (1 ml), 트리에틸아민 (82.0  $\mu$ L, 0.588 mmol) 및 2-프로필 히드라진의 히드로클로라이드 염 (36 mg, 0.323 mmol)의 용액 중에 tert-부틸 13-시클로헥실-6-((2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-(에톡시카르보닐)-2-프로페노일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (180 mg, 0.294 mmol)를 용해시켰다. 반응물을 2시간 동안 160°C에서 마이크로웨이브하에 가열한 다음 농축시켰다. 생성된 고체를 하기 조건의 분취용 HPLC에 의해 정제하였다: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분취용 HPLC: %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA; %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA; 초기 %B = 30; 최종 %B = 100; 구배 = 12분; 작동시간 = 20분; 유속 = 40 ml/분; 컬럼 = 워터스 선파이어 30 x 100 mm S5. 균질 분획을 합한 다음 진공하에 증발시켜 표제 화합물을 황색 페이스트로서 수득하였다 (127 mg, 69%). MS  $m/z$  624 ( $MH^+$ ).



[0482]

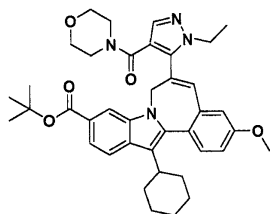
[0483]

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

[0484]

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

3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (250 mg, 0.410 mmol)를 메탄올/THF (1:1, v/v) 12 mL 중에 용해시키고, 1 M 수성 수산화나트륨 (6 mL, 6 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반한 다음 1 M 수성 염산으로 회석하고, 생성물을 클로로포름으로 추출하였다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였고 (251 mg, 100%), 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. MS m/z 612 (MH<sup>+</sup>).



[0485]

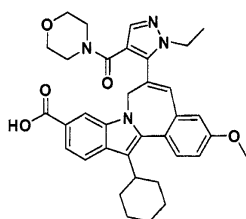
[0486]

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

[0487]

60℃의 THF (1 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 6-(4-카르복시-1-에틸-1H-피라졸-5-일)-13-시클로헥실-3-메톡시-, 10-(1,1-디메틸에틸) 에스테르 (120 mg, 0.206 mmol)의 용액에 카르보닐디이미다졸 (47 mg, 0.288 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 모르폴린 (36 mg, 0.412 mmol) 및 DBU (33 mg, 0.268 mmol)를 첨가하고, 반응물을 추가 1시간 동안 가열한 다음 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 1 M 수성 염산으로 회석한 다음 생성된 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 상기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과한 다음 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다.

MS m/z 651 (MH<sup>+</sup>).



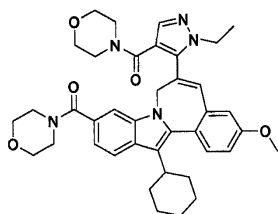
[0488]

[0489]

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

[0490]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-에틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (61 mg, 0.094 mmol)를 트리플루오로아세트산 (2 mL) 중에 용해시키고, 3시간 동안 실온에서 교반한 다음 상기 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류 트리플루오로아세트산을 벤젠과 함께 공비혼합하여 제거하고, 최종 생성물을 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였고 (56 mg, 100%), 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS m/z 595 (MH<sup>+</sup>).



[0491]

[0492]

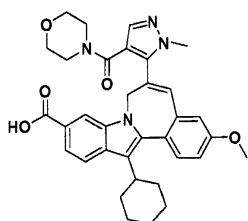
모르폴린, 4-[[13-시클로헥실-6-[1-에틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-일]카르보닐]-.

[0493]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-에틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시- (60 mg, 0.092 mmol)를 THF (0.9 mL) 중에 용해시키고, 카르보닐디이미다졸 (21 mg, 0.130 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 1시간 동안 60℃에서 교반하였다. 질소 분위기하에 실온으로

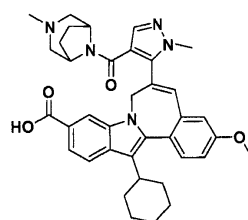
냉각시킨 후, 모르폴린 (40 mg, 0.460 mmol) 및 DBU (0.012 mL, 0.120 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 1시간 동안 가열한 다음 밤새 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 생성된 여과물을 하기 조건의 분취용 HPLC에 의해 정제하였다: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분취용 HPLC: %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA; %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA; 초기 %B = 30; 최종 %B = 100; 구배 = 12분; 작동시간 = 20분; 유속 = 40 mL/분; 컬럼 = 워터스 선파이어 30 x 100 mm S5. 표제 화합물을 황색 페이스트로서 수득하였다 (31 mg, 51%). MS m/z 664 (MH<sup>+</sup>).

[0494] 하기 화합물은 상기 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-에틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-에 대해 기재된 것과 유사한 경로에 의해 합성하였다:



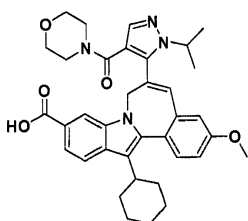
[0495]

[0496] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-. MS m/z 581 (MH<sup>+</sup>).



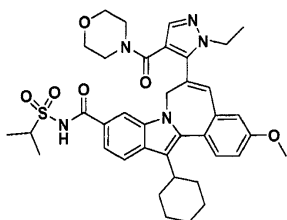
[0497]

[0498] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-. MS m/z 620 (MH<sup>+</sup>).



[0499]

[0500] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-(1-메틸에틸)-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-. MS m/z 609 (MH<sup>+</sup>).



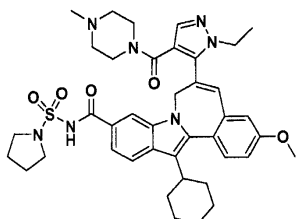
[0501]

[0502] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 13-시클로헥실-6-[1-에틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술폰닐]-.

[0503] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-에틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시- (56 mg, 0.094 mmol)를 THF (0.9 mL) 중에 용해시킨 다음 카르보닐디이미다졸 (21 mg, 0.129

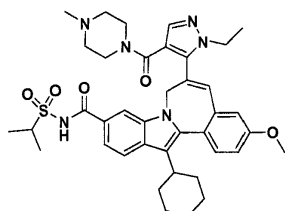
mmol)을 60℃에서 반응물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 프로판-2-술폰아미드 (57 mg, 0.246 mmol) 및 DBU (15 mg, 0.120 mmol)를 반응물에 첨가하고 상기 혼합물을 추가 1시간 동안 가열한 다음 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 하기 조건의 분취용 HPLC에 의해 정제하였다: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분취용 HPLC: %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA; %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA; 초기 %B = 30; 최종 %B = 100; 구배 = 12분; 작동시간 = 20분; 유속 = 40 mL/분; 컬럼 = 워터스 선파이어 30 x 100 mm S5. 표제 화합물을 황색 페이스트로서 수득하였다 (40 mg, 61%). MS m/z 700 (MH<sup>+</sup>).

[0504] 하기 화합물은 상기 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[1-에틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술폰닐]-에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다:



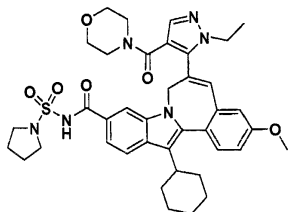
[0505]

[0506] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[1-에틸-4-(4-메틸-1-피페라지닐)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(1-피롤리디닐술폰닐)-. MS m/z 740 (MH<sup>+</sup>).



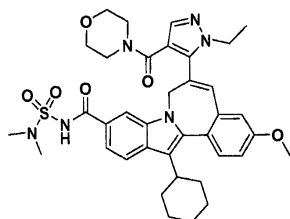
[0507]

[0508] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[1-에틸-4-(4-메틸-1-피페라지닐)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술폰닐]-. MS m/z 713 (MH<sup>+</sup>).



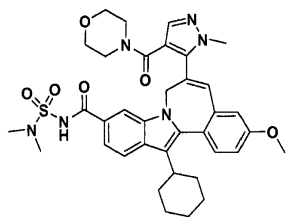
[0509]

[0510] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[1-에틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-(1-피롤리디닐술폰닐)-. MS m/z 727 (MH<sup>+</sup>).



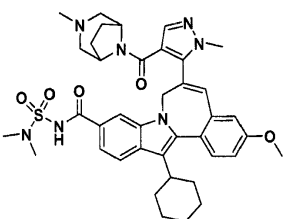
[0511]

[0512] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술폰닐]-6-[1-에틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-. MS m/z 701 (MH<sup>+</sup>).



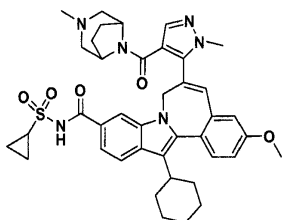
[0513]

[0514] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술포닐]-3-메톡시-6-[1-메틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-, MS m/z 687 (MH<sup>+</sup>).



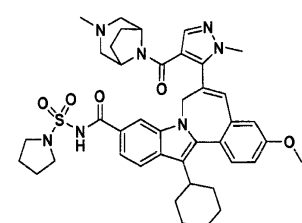
[0515]

[0516] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술포닐]-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-, MS m/z 726 (MH<sup>+</sup>).



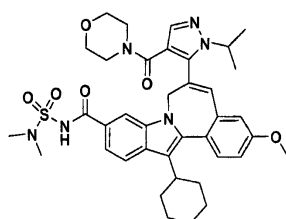
[0517]

[0518] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-(시클로프로필술포닐)-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-, MS m/z 723 (MH<sup>+</sup>).



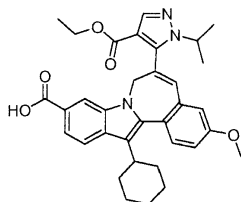
[0519]

[0520] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-N-(1-피롤리디닐술포닐)-, MS m/z 752 (MH<sup>+</sup>).



[0521]

[0522] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술포닐]-3-메톡시-6-[1-(1-메틸에틸)-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-, MS m/z 715 (MH<sup>+</sup>).



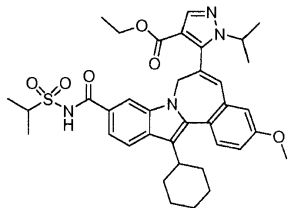
[0523]

[0524]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (2.00 g, 3.21 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (6.41 mL) 중에 용해시키고, 반응물을 질소 분위기하에 둔 다음 트리플루오로아세트산 (6.41 mL)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 질소 분위기하에 실온에서 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 미량의 TFA의 제거를 촉진시키기 위해 반응 생성물을 벤젠 중에 용해시킨 다음 진공하에 제거하였다. 벤젠 중에 용해시키고 진공하에 제거하는 것을 반복하였다. 샘플을 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (1.92 g, 100% 수율).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.48 (br s, 3H) 1.12 - 1.65 (m, 9 H) 1.72 - 2.19 (m, 7 H) 2.87 (t, *J*=11.29 Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.22 (m, 1 H) 4.32 (br.s, 2 H) 4.73 (br.s, 1 H) 4.97 (br.s, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 6.94 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.08 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.52 (m, 2 H) 7.64 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.82 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H), LCMS 566 m/z (MH<sup>-</sup>).

[0525]



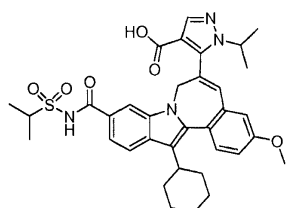
[0526]

[0527]

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-(1-메틸에틸)-, 에틸 에스테르. 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시- (1.00 g, 1.76 mmol)를 THF (5.87 mL) 중에 용해시켰다. 카르보닐디이미다졸 (857 mg, 5.28 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 두고, 45분 동안 실온에서 교반한 다음 1시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응물을 질소 분위기하에 냉각시키고, 반응물에 프로판-2-술포아미드 (868 mg, 7.05 mmol)를 첨가한 다음 DBU (0.797 mL, 5.28 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 80℃의 오일 배스에 담그고 70 내지 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 유기층을 1.0 N 수성 염산 (50 mL), 0.1 M 수성 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (50 mL) 및 염수 (25 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 황색 포말체를 수득하였고, 이를 밤새 실온에서 진공하에 건조시켜 황색 무정형 고체로서 표제 화합물을 1.03 g 수득하였다 (1.57 mmol, 87%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.40 (br s, 3H) 1.12 - 1.70 (m, 15 H) 1.72 - 2.18 (m, 7 H) 2.84 (t, *J*=11.29 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.11 (m, 1 H) 4.26 (m, 3 H) 4.66 (br.s, 1 H) 4.97 (br.s, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.94 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.08 (m, 2 H) 7.52 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.67 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H), LCMS 671 m/z (MH<sup>-</sup>).

[0528]



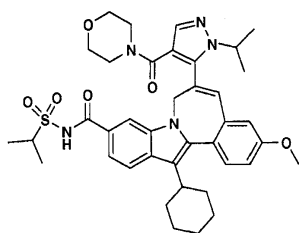
[0529]

[0530] 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-메틸에틸)-. 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-메틸에틸)-, 에틸 에스테르 (1.20 g, 1.78 mmol)를 THF (15.0 mL) 중에 용해시키고, 상기 반응물에 메탄올 (15.0 mL)을 첨가한 다음 1 N 수성 수산화나트륨 (15.0 mL)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캐핑하고 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (25.0 mL)로 희석하고 1.0 N 수성 염산 (2 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기층을 회전 증발기를 사용하여 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (1.15 g, 100%).

MS m/z 645 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.46 (br s, 3H) 1.12 - 1.70 (m, 12 H) 1.72 - 2.15 (m, 7 H) 2.85 (t, J=11.29 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.26 (m, 1 H) 4.62 (br.s, 1 H) 4.99 (br.s, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.96 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.50 (m, 2 H) 7.80 (m, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 9.09 (br s, 1 H).

[0531]



[0532]

[0533] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-(1-메틸에틸)-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-:

[0534]

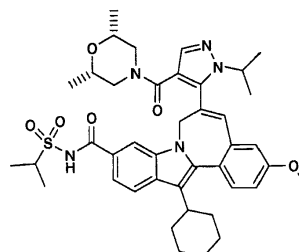
DMSO (1.94 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1-메틸에틸)- (125 mg, 0.194 mmol)의 용액에 TBTU (124 mg, 0.388 mmol) 및 DIPEA (0.100 mg, 0.775 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 모르폴린 (68 mg, 0.775 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA를 사용한 분취용 HPLC 컬럼에 의해 정제하였다. 분획을 수집한 다음 고속 감압기에서 밤새 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (82 mg, 0.114 mmol, 59% 수율).

MS m/z 714 (M-H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.20 (m, 1 H) 1.32 - 1.65 (m, 15 H) 1.73 - 2.20 (m, 6 H) 2.63 - 3.24 (m, 7 H) 3.50 (br m, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 4.07 (m, 1 H) 4.58 (m, 2 H) 4.90 (m, br, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.93 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.53 - 7.64 (m, 2 H) 7.71 (m, 2 H) 7.93 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 10.15 (s, br, 1H).

[0535]

[0536] 하기 화합물은 상기 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-(1-메틸에틸)-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다:

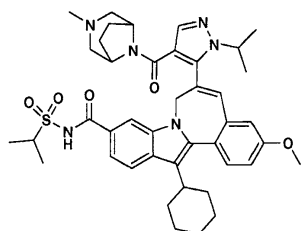


[0537]

[0538] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(2,6-디메틸-4-모르폴리닐)카르보닐]-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.61-0.92 (m, 6 H)  
1.23 (m, 1 H) 1.35 - 1.70 (m, 15 H) 1.73 - 2.20 (m, 6 H) 2.88 (m, 1 H) 3.12-3.70 (m,  
6 H) 3.92 (s, 3 H) 4.09 (m, 1 H) 4.58 (m, 2 H) 4.91 (m, br, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.92 (d,  
*J*=2.44 Hz, 1 H) 7.12 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.53 - 7.68 (m, 2 H) 7.75 (m, 2 H)  
7.92 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 10.10 (s, br, 1H). LCMS: *m/e* 742 (M+H).

[0539]



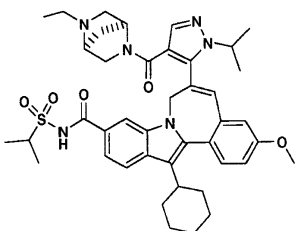
[0540]

[0541]

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-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.02  
(m, 2 H) 0.82 (m, 2 H) 1.20-1.82 (m, 16 H) 1.91 - 2.18 (m, 6 H) 2.39-2.70 (m, 4H)  
2.88 (m, 1 H) 2.96-3.59 (m, 5 H) 3.94 (s, 3 H) 4.06 (m, 1 H) 4.62 (m, 2 H) 4.85 (m,  
br, 1 H) 6.92 (m, 2 H) 7.12 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.53 - 7.69 (m, 3 H) 7.86 (br  
s, 1 H) 7.92 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 10.10 (s, br, 1H). LCMS: *m/e* 753 (M+H).

[0542]



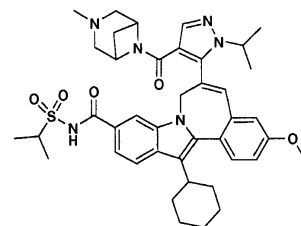
[0543]

[0544]

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

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm  
0.02 (m, 1 H) 1.10-1.59 (m, 19 H) 1.91 - 2.49 (m, 8 H) 2.80-3.69 (m, 4H) 2.88 (m, 1  
H) 3.81-4.41 (s, 7 H) 4.62 (m, 2 H) 4.90 (m, br, 1 H) 6.97 (m, 2 H) 7.10 (m, 1 H)  
7.53 - 7.67 (m, 2 H) 7.71-7.95 (m, 3 H) 10.20 (s, br, 1H). LCMS: *m/e* 753 (M+H).

[0545]



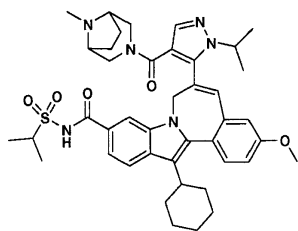
[0546]

[0547]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[(3-메틸-3,6-디아자바이시클로[3.1.1]헵트-6-일)카르보닐]-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm  
1.17-1.85 (m, 15 H) 1.90 - 2.18 (m, 9 H) 2.59-2.99 (m, 6 H) 3.35-4.10 (m, 8 H) 4.66-  
5.00 (m, 3 H) 6.92 (m, 2 H) 7.12 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.50 - 7.69 (m, 3 H)  
7.75-8.01 (m, 2 H) 10.00 (s, br, 1H). LCMS: *m/e* 739 (M+H).

[0548]



[0549]

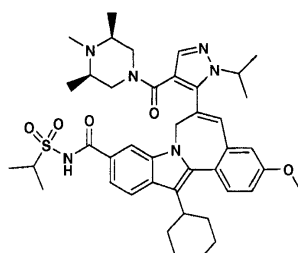
[0550]

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

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm

0.021 (m, 2 H) 0.81 (m, 2 H) 1.20-1.86 (m, 16 H) 1.91 - 2.17 (m, 6 H) 2.41-2.71 (m, 4 H) 2.88 (m, 1 H) 2.97-3.70 (m, 5 H) 3.94 (s, 3 H) 4.08 (m, 1 H) 4.62 (m, 2 H) 4.85 (m, br, 1 H) 6.94 (m, 2 H) 7.12 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.52 - 7.69 (m, 3 H) 7.80-7.95 (m, 2 H) 10.10 (s, br, 1H). LCMS: *m/e* 753 (M+H).

[0551]



[0552]

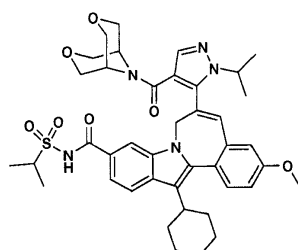
[0553]

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

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.20-

1.82 (m, 22 H) 1.91 - 2.18 (m, 6 H) 2.50 (br s, 3H) 2.90 (m, 1 H) 3.35-3.69 (m, 7 H) 3.92 (s, 3 H) 4.02 (m, 1 H) 4.61 (br m, 1 H) 4.93 (br m, 1 H) 6.80 (br s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.11 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.51 - 7.65 (m, 3 H) 7.80 (br s, 1 H) 7.90 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 10.20 (s, br, 1H). LCMS: *m/e* 755 (M+H).

[0554]



[0555]

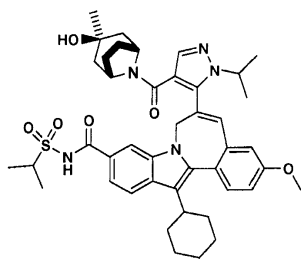
[0556]

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

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.15-1.82

(m, 19 H) 1.91 - 2.18 (m, 3 H) 2.88 (m, 1 H) 3.12-3.80 (m, 9 H) 3.92 (s, 3 H) 4.05 (m, 1 H) 4.40 (m, 2 H) 4.61 (br d, 1 H) 4.92 (br d, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.91 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.13 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.59 - 7.65 (m, 2 H) 7.77 (m, 2 H) 7.93 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 10.10 (s, br, 1H). LCMS: *m/e* 756 (M+H).

[0557]



[0558]

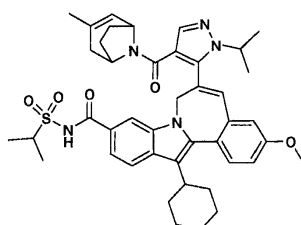
[0559]

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

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ ppm -0.25 (m, 1 H) 0.52 (m, 1 H) 1.04 (s, 3 H) 1.15-1.82 (m, 24 H) 1.91 - 2.18 (m, 4 H) 2.89 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.62 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.06 (m, 1 H) 4.54-4.71 (m, 2 H) 5.00 (br d, 1 H) 6.82 (br s, 1 H) 6.91 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.12 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.50 - 7.60 (m, 2 H) 7.70 (m, 1 H) 7.80-7.95 (m, 2 H) 10.20 (s, br, 1H). LCMS: *m/e* 768 (M+H), 체류 시간 2.75 분 (방법 1).

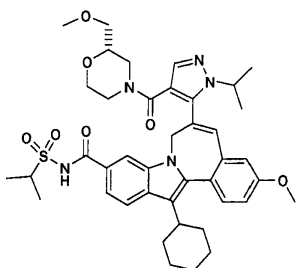
[0560]



[0561]

[0562]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[(3-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일]카르보닐]-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-: *m/e* 750 (M+H), 체류 시간 2.89분 (방법 1).



[0563]

[0564]

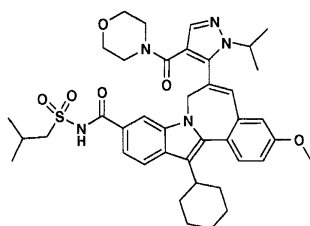
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[(2S)-2-(메톡시메틸)-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.21

(m, 1 H) 1.32 - 1.70 (m, 15 H) 1.73 - 2.20 (m, 6 H) 2.72-3.47 (m, 8 H) 3.88-4.17 (m, 10 H) 4.61 (m, 1 H) 4.95 (m, br, 1 H) 6.80 (br d, 1 H) 6.93 (br s, 1 H) 7.12 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.53 - 7.64 (m, 2 H) 7.71-7.96 (m, 3 H) 10.15 (s, br, 1H).

LCMS: *m/e* 758 (M+H).

[0565]

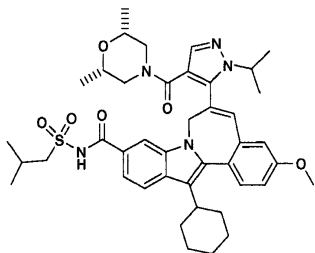


[0566]

[0567]

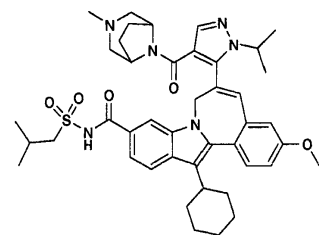
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-(1-메틸에틸)-4-(4-모르폴리

닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-: LCMS: m/e 728 (M+H), 체류 시간 3.59분 (방법 2).



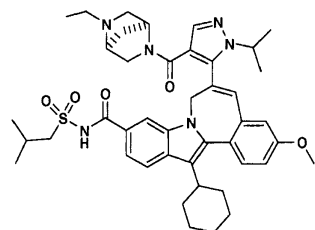
[0568]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(2,6-디메틸-4-모르폴리닐)카르보닐]-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-: LCMS: m/e 756 (M+H), 체류 시간 3.71분 (방법 2).



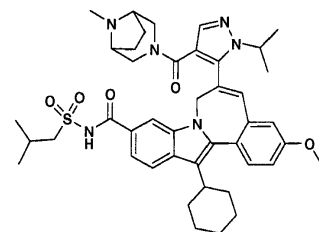
[0570]

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-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-: LCMS: m/e 767 (M+H), 체류 시간 3.35분 (방법 2).



[0572]

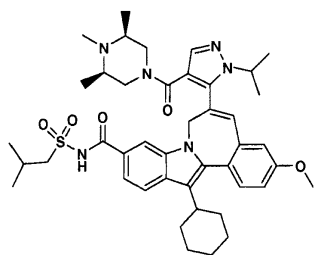
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(1S)-5-에틸-2,5-디아자바이시클로[2.2.1]헵트-2-일)카르보닐]-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-: LCMS: m/e 767 (M+H), 체류 시간 3.31분 (방법 2).



[0574]

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-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-: LCMS: m/e 767 (M+H), 체류 시간 3.38분 (방법 2).

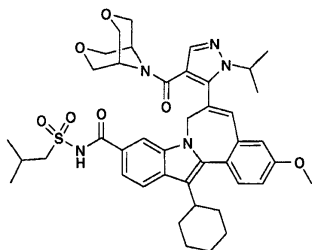
[0575]



[0576]

[0577]

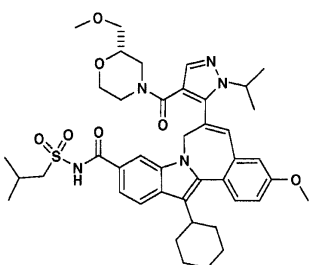
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-6-[1-(1-메틸에틸)-4-[(3,4,5-트리메틸-1-피페라지닐)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-: LCMS: m/e 769 (M+H), 체류 시간 3.32분 (방법 2).



[0578]

[0579]

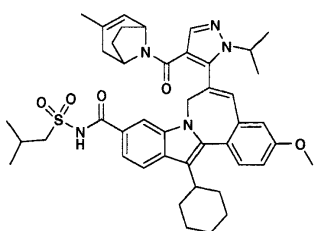
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-(3,7-디옥사-9-아자바이시클로[3.3.1]논-9-일카르보닐)-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-: LCMS: m/e 770 (M+H), 체류 시간 3.65분 (방법 2).



[0580]

[0581]

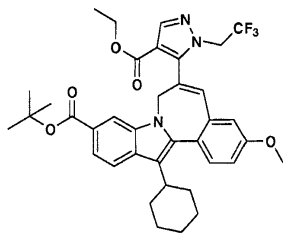
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[(2S)-2-(메톡시메틸)-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-: LCMS: m/e 772 (M+H), 체류 시간 3.61분 (방법 2).



[0582]

[0583]

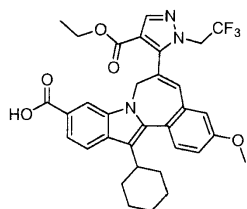
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[(3-메틸-8-아자바이시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)카르보닐]-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸-5-일]-N-[(2-메틸프로필)술포닐]-: LCMS: m/e 764 (M+H), 체류 시간 3.69분 (방법 2).



[0584]

[0585]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르. 에탄올 (6.53 mL), 트리에틸아민 (0.396 g, 3.92 mmol) 및 (2,2,2-트리플루오로에틸)히드라진 (0.246 g, 2.15 mmol)의 용액 중에 tert-부틸 13-시클로헥실-6-((2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-(에톡시카르보닐)-2-프로페노일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (1.20 g, 1.96 mmol)를 용해시켰다. 반응물을 2시간 동안 160℃에서 마이크로웨이브하에 가열한 다음 농축시켰다. 생성된 고체를 하기 조건의 분취용 HPLC에 의해 정제하였다: 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 분취용 HPLC: %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA; %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA; 초기 %B = 30; 최종 %B = 100; 구배 = 12분; 작동시간 = 20분; 유속 = 40 ml/분; 컬럼 = 워터스 선파이어 30 x 100 mm S5. 표제 화합물을 황색 페이스트로서 수득하였다 (1.09 g, 84%). MS m/z 664 (MH<sup>+</sup>).



[0586]

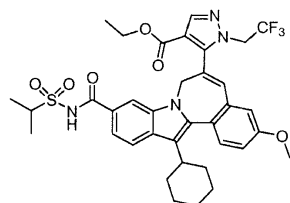
[0587]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-. 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (1.20 g, 1.81 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (3.62 mL) 중에 용해시키고, 반응물을 질소 분위기하에 둔 다음 트리플루오로아세트산 (3.62 mL)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 질소 분위기하에 실온에서 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 미량의 TFA의 제거를 촉진시키기 위해 반응 생성물을 벤젠 중에 용해시킨 다음 진공하에 제거하였다. 벤젠 중에 용해시키고 진공하에 제거하는 것을 반복하였다. 샘플을 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.923 g, 100% 수율).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ

ppm 1.20 - 1.62 (m, 7 H) 1.70 - 2.19 (m, 6 H) 2.87 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.12-4.45 (m, 4 H) 4.76 (br.s, 1 H) 4.97 (br.s, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 6.96 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.90 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H). LCMS 608 m/z (MH<sup>+</sup>).

[0588]



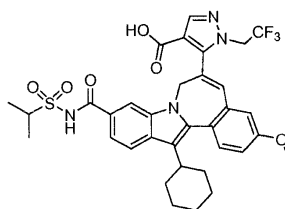
[0589]

[0590]

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-(2,2,2-트리플루오로에틸), 에틸 에스테르. 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시- (800 mg, 1.32 mmol)를 THF (4.39 mL) 중에 용해시켰다. 카르보닐디이미다졸 (640 mg, 3.95 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 두고 45분 동안 실온에서 교반한 다음 1시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응물을 질소 분위기하에 냉각시키고, 반응물에 프로판-2-술포아미드 (649 mg, 5.27 mmol)를 첨가한 다

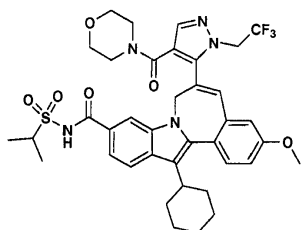
음 DBU (0.595 mL, 3.95 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 80℃의 오일 베스에 담그고 70 내지 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 유기층을 1.0 N 수성 염산 (50 mL), 0.1 M 수성 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (50 mL) 및 염수 (25 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 황색 포말체를 수득하였고, 이를 밤새 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 황색 무정형 고체로서 수득하였다 (949 mg, 100%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.20 - 1.62 (m, 13 H) 1.70 - 2.18 (m, 6 H) 2.87 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.05 (m, 1 H) 4.10-4.40 (m, 4 H) 4.73 (br.s, 1 H) 4.99 (br.s, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 6.93 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.45 (br d, 1 H) 7.52 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.80 (br s, 1 H) 7.88 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.60 (br s, 1 H). LCMS 713 m/z (MH<sup>+</sup>).



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-(2,2,2-트리플루오로에틸). 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-(2,2,2-트리플루오로에틸), 에틸 에스테르 (0.816 g, 1.15 mmol)를 THF (2.86 mL) 중에 용해시키고, 반응물에 메탄올 (2.86 mL)을 첨가한 다음 1 N 수성 수산화나트륨 (2.29 mL)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캐핑하고 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (25.0 mL)로 희석하고 1.0 N 수성 염산 (2 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기층을 회전 증발기를 사용하여 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.784 g, 100%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.20 - 1.62 (m, 10 H) 1.70 - 2.18 (m, 6 H) 2.87 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.05 (m, 1 H) 4.27 (br m, 2 H) 4.73 (br.s, 1 H) 4.99 (br.s, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 6.93 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.45 (br d, 1 H) 7.52 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.80 (br s, 1 H) 7.88 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.60 (br s, 1 H). LCMS 685 m/z (MH<sup>+</sup>).



7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-5-일]-: DMSO (1.31 mL) 중 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-(2,2,2-트리플루오로에틸) (90 mg, 0.131 mmol)의 용액에 TBTU (84 mg, 0.263 mmol) 및 DIPEA (68 mg, 0.526 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 모르폴린 (46 mg, 0.526 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA를 사용한 분취용 HPLC 컬럼에 의해 정제하였다. 분획을 수집한 다음 고속 감압기에서 밤새 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (53 mg, 0.070 mmol, 53% 수율).

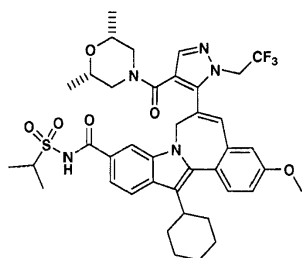
MS m/z 754 (M-H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (500

MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.22 (m, 1 H) 1.33 - 1.57 (m, 9 H) 1.70 - 2.18 (m, 6 H) 2.59 (br m, 1 H) 2.70-2.95 (m, 6 H) 3.05-3.21 (m, 2 H) 3.92 (s, 3 H) 4.07 (m, 1 H) 4.73 (br.d, 1 H) 4.76 (br m, 2 H) 4.86 (br.d, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 6.94 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.93 (d, J=8.85 Hz, 1 H),

[0597]

[0598]

하기 화합물은 상기 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-5-일]-에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다:



[0599]

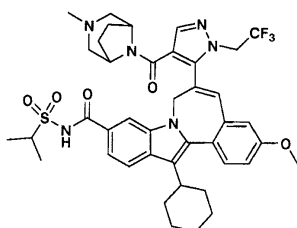
[0600]

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

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

클로로포름-D) δ ppm 0.64-0.90 (m, 5 H) 1.16-1.28 (m, 2 H) 1.33 - 1.57 (m, 9 H) 1.73 - 2.18 (m, 8 H) 2.30 (br m, 1 H) 2.87 (m, 2 H) 3.05-3.29 (m, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.07 (m, 1 H) 4.58 (br.d, 1 H) 4.72 (br m, 2 H) 4.93 (br.d, 1 H) 6.87-6.96 (m, 1 H) 7.15 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.52-7.68 (m, 2 H) 7.72-7.85 (m, 2 H) 7.93 (m, 1 H) 8.48 (br s, 1 H). LCMS: m/e 782 (M+H).

[0601]



[0602]

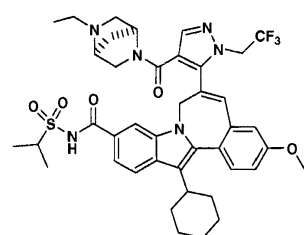
[0603]

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-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

클로로포름-D) δ ppm 0.19 (br s, 1 H) 0.80 (br s, 1 H) 1.25-1.62 (m, 11 H) 1.76 - 2.18 (m, 7 H) 2.48 (br m, 1 H) 2.62 (br s, 3 H) 2.88 (m, 2 H) 2.95-3.50 (m, 4 H) 3.92 (s, 3 H) 4.06 (m, 1 H) 4.59 (br.d, 1 H) 4.86 (br m, 3 H) 6.93 (s, 1 H) 7.05 (br s, 1 H) 7.17 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.86 (br s, 1 H) 7.96 (m, 2 H) 10.0 (br s, 1 H). LCMS: m/e 793 (M+H).

[0604]



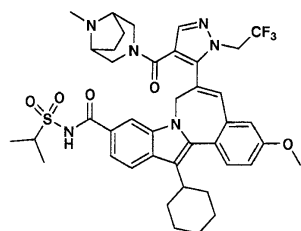
[0605]

[0606]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[(1S,4S)-5-에틸-2,5-디아자바이시클

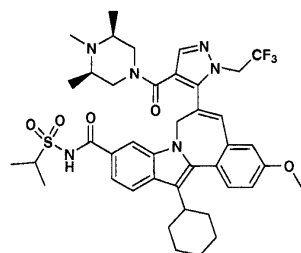
로[2.2.1]헵트-2-일]카르보닐]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-  
:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  
클로로포름-D) δ ppm 1.10-1.59 (m, 14 H) 1.70 - 2.18 (m, 7 H) 2.38 (m, 1 H)  
2.80-3.85 (m, 8 H) 3.95 (s, 3 H) 4.03 (m, 1 H) 4.58 (br.d, 1 H) 4.98 (br.m, 3 H) 6.87-  
6.96 (m, 1 H) 7.15 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.52-7.68 (m, 2 H) 7.72-7.85 (m, 2 H)  
7.93 (m, 1 H) 8.48 (br s, 1 H). LCMS: m/e 793 (M+H).



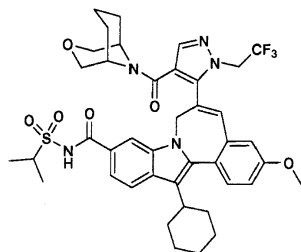
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-[(8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일)카르보닐]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-5-일]-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  
클로로포름-D) δ ppm 0.18 (br s, 1 H) 0.81 (br s, 1 H) 1.26-1.62 (m, 11 H) 1.80  
(m, 2 H) 1.94 - 2.18 (m, 5 H) 2.44 (br m, 1 H) 2.62 (br s, 3 H) 2.90 (m, 2 H) 2.95-  
3.55 (m, 4 H) 3.92 (s, 3 H) 4.06 (m, 1 H) 4.59 (br.d, 1 H) 4.86 (br m, 3 H) 6.92 (s, 1  
H) 7.03 (br s, 1 H) 7.17 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.58-7.65 (m, 1 H) 7.86 (br s, 1 H)  
7.96 (m, 2 H) 10.0 (br s, 1 H). LCMS: m/e 793 (M+H).



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

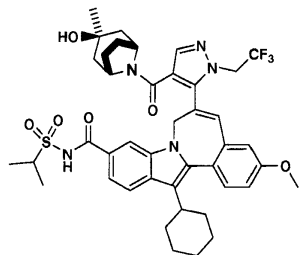
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  
δ ppm 1.05 - 1.57 (m, 15 H) 1.70 - 2.12 (m, 7 H) 2.30-2.99 (m, 6 H) 3.20-3.65 (m, 4  
H) 3.92 (s, 3 H) 4.03 (m, 1 H) 4.60 (br.d, 1 H) 4.65-4.98 (br.m, 3 H) 6.95 (m, 2 H)  
7.15 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.57 (m, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 7.82 (br s, 1 H) 7.93 (d,  
*J*=8.85 Hz, 1 H). LCMS: m/e 795 (M+H).



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

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ

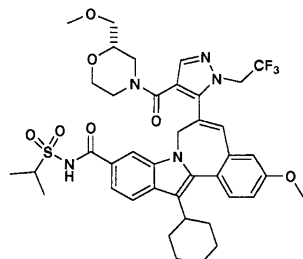
ppm 1.12-1.53 (m, 13 H) 1.70 - 2.40 (m, 9 H) 2.87 (m, 1 H) 3.03-3.62 (m, 6 H) 3.92 (s, 3 H) 4.07 (m, 1 H) 4.73 (br.d, 1 H) 4.76 (br m, 2 H) 4.86 (br.d, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 6.94 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.15 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.60 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 7.63 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H). LCMS: *m/e* 794 (M+H).



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

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

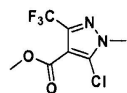
δ ppm -0.25 (m, 1 H) 0.52 (m, 1 H) 1.06 (s, 3 H) 1.15-1.82 (m, 18 H) 1.91 - 2.18 (m, 4 H) 2.88 (m, 1 H) 3.32 (m, 1 H) 3.60 (m, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 4.07 (m, 1 H) 4.56 (br d, 1 H) 4.82 (m, 2 H) 4.97 (br d, 1 H) 6.82 (br s, 2 H) 7.16 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.60 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.70 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.84-7.92 (m, 3 H). LCMS: *m/e* 808 (M+H).



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

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.21

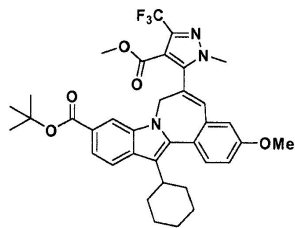
(m, 1 H) 1.32 - 1.70 (m, 9 H) 1.73 - 2.20 (m, 6 H) 2.72-3.40 (m, 13 H) 3.92 (m, 3 H) 4.10 (m, 1 H) 4.60 (m, 1 H) 4.82 (m, br, 3 H) 6.85-6.96 (m, 2 H) 7.17 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.53 - 7.72 (m, 3 H) 7.80-7.96 (m, 2 H).LCMS: *m/e* 798 (M+H).



메틸 5-클로로-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트. 실온의 벤젠 (5.83 mL) 및 메탄올 (2.92 mL) 중 5-클로로-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산 (1.00 g, 4.38 mmol)의 용액에 2 M 트리메틸실릴디아조메탄 (8.75 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 회전 증발기에서 감압하에 제거하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.06 g, 4.38 mmol, 100% 수율).

MS *m/z* 243(MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

클로로포름-D) δ ppm 3.82 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H).



[0626]

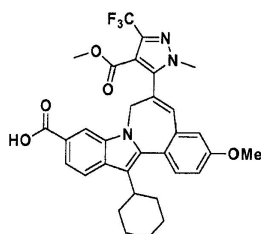
[0627]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(메톡시카르보닐)-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-, 1,1-디메틸에틸 에스테르. 마이크로웨이브 튜브에 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(트리부틸스탄닐)-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (1.00 g, 1.37 mmol), 메틸 5-클로로-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (497 mg, 2.05 mmol) 및 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐 (78 mg, 0.136 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 튜브를 썰링하고, 탈기시킨 다음 질소로 플러싱하였다. 1,4-디옥산 (6.83 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 마이크로웨이브 조건하에 160℃에서 가열하였다. 이어서, 여과한 다음 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세토니트릴 / DMF (1:1) (8 mL) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5μm 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 25% 용매 A / 75% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 10분의 구배 시간 및 20분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 생성물-함유 분획을 수집한 다음 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (547 mg, 0.842 mmol, 61% 수율).

MS m/z 650 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

클로로포름-D) δ ppm 1.06 - 2.29 (m, 19 H) 2.85 (m, 1 H) 3.30 (s, br, 3 H) 3.78 (s, br, 3H) 3.91 (s, 3 H) 4.76 (m, br, 1 H) 4.97 (m, br, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.93 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J=8.24, 1.22 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=8.24, 1.22 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H).

[0628]



[0629]

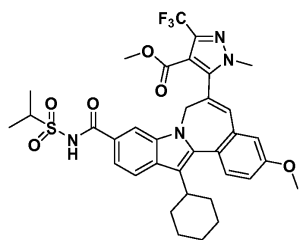
[0630]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(메톡시카르보닐)-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-, 1,2-디클로로에탄 (5 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(메톡시카르보닐)-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (547 mg, 0.842 mmol)의 용액에 TFA (5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 휘발성 물질을 회전 증발기 상에서 제거하여 조 생성물로서의 표제 화합물을 갈색의 농후한 오일로 수득하였다 (500 mg, 0.842 mmol, 100% 수율).

MS m/z 594 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.06 - 2.28 (m, 10 H) 2.86 (m, 1 H) 3.30 (s, br, 3 H) 3.78 (s, br, 3H) 3.91 (s, 3 H) 4.75 (m, br, 1 H) 4.96 (m, br, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.93 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.81 (dd, J=8.24, 1.22 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=8.24, 1.22 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H).

[0631]



[0632]

[0633]

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-메틸-3-(트리플루오로메틸)-, 메틸 에스테르. 테트라히드로푸란 (2.70 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(메톡시카르보닐)-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]- (480 mg, 0.809 mmol)의 용액에 카르보닐디이미다졸 (393 mg, 2.43 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 60℃에서 가열한 다음 냉각시켰다. 프로판-2-술포나미드 (398 mg, 3.23 mmol) 및 DBU (0.366 mL, 2.43 mmol)를 실온에서 첨가한 다음 반응 혼합물을 4시간 동안 60℃에서 가열하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 1 N HCl (50 mL) 용액으로 희석하고 에틸 아세테이트 (2 X 40 mL)로 추출하였다. 유기층을 합한 다음 회전 증발기 상에서 농축시켜 생성물을 주황색 오일로서 수득하였다. 이어서, 상기 물질을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA를 사용하여 분취용 HPLC 컬럼에 의해 정제하였다. 균질 분획을 수집하고, 감압하에 농축시켰다. 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (492 mg, 0.704 mmol, 87% 수율).

MS m/z 699 (MH<sup>+</sup>). 1H NMR (500 MHz,

클로로포름-D) δ ppm 1.16 - 1.61 (m, 10 H) 1.69 - 2.21 (m, 6 H) 2.86 (m, 1 H)

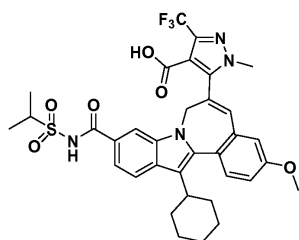
3.34 (s, br, 3H) 3.67 (s, br, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 4.01 - 4.19 (m, 1 H) 4.70 (m, br, 1 H)

4.97 (m, br, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 6.94 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1

H) 7.51 (dd, J=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=8.55 Hz, 1 H)

7.92 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H).

[0634]



[0635]

[0636]

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-메틸-3-(트리플루오로메틸)-, 메틸 에스테르 (0.300 g, 0.429 mmol)를 THF (1.07 mL) 중에 용해시키고, 메탄올 (1.07 mL)을 첨가한 다음 1 N 수성 수산화나트륨 (0.900 mL)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 질소 분위기하에 두고 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (50.0 mL)로 희석하고 1.0 N 수성 염산 (2 x 50 mL)으로 세척하였다. 유기층을 회전 증발기를 사용하여 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (282 mg, 0.412 mmol, 96%).

MS m/z 685 (MH<sup>+</sup>). 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.16 -

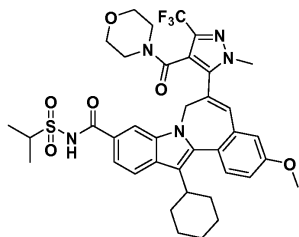
1.61 (m, 10 H) 1.69 - 2.21 (m, 6 H) 2.86 (m, 1 H) 3.34 (s, br, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 4.01 -

4.19 (m, 1 H) 4.70 (m, br, 1 H) 4.99 (m, br, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 6.94 (d, J=2.75 Hz, 1

H) 7.10 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=1.22

Hz, 1 H) 7.88 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 9.00 (s, 1 H).

[0637]



[0638]

[0639]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-메틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-. DMSO (1.1 mL) 중 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-메틸-3-(트리플루오로메틸)- (75 mg, 0.11 mmol)의 용액에 TBTU (70 mg, 0.22 mmol) 및 DIPEA (0.057 mL, 0.444 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 모르폴린 (38 mg, 0.44 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 수집한 다음 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (67 mg, 0.089 mmol, 81% 수율).

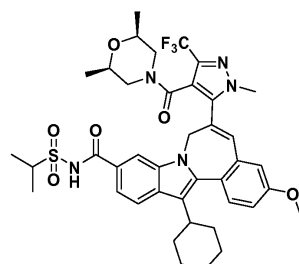
MS m/z 754 (M-H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

MeOD) δ ppm 1.18 - 1.52 (m, 10 H) 1.75 - 2.25 (m, 6 H) 2.63 - 3.26 (m, 9 H) 3.50 (s, br, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 3.96 - 4.03 (m, 1 H) 4.64 (d, br, 1 H) 4.98 (m, br, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 6.94 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 2 H) 7.80 (s, br, 1 H) 7.93 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 10.30 (s, br, 1H).

[0640]

[0641]

하기 화합물은 상기 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-메틸-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다:



[0642]

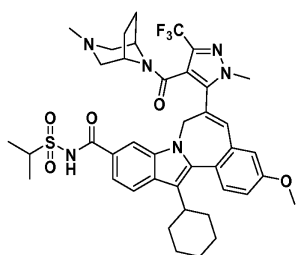
[0643]

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

MS m/z 782 (M-H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.71 (s, br, 3H), 0.75 (s, br, 3H) 1.18 - 1.52 (m, 10 H) 1.75 - 2.21 (m, 9 H) 2.35 (m, 1 H) 2.83 - 3.21 (m, 3 H) 3.50 (s, br, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 3.96 - 4.03 (m, 1 H) 4.64 (d, br, 1 H) 5.02 (d, br, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.94 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 2 H) 7.80 (s, br, 1 H) 7.93 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 10.50 (s, br, 1 H).

[0644]



[0645]

[0646]

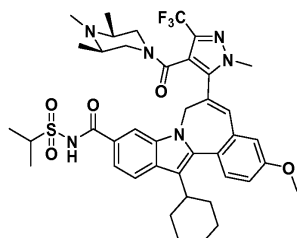
7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-메틸

-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-.

MS m/z 793 (M-H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, MeOD) δ ppm 1.16 - 2.20 (m, 20 H) 2.40-2.99 (m, 7 H) 3.22-3.71 (m, 3H) 3.90-4.11 (m, 7 H) 4.63 (m, br, 1 H) 4.98 (m, br, 1 H) 6.98 (m, 1 H) 7.03 (m, 1 H) 7.23 (m, 1H) 7.52 - 7.73 (m, 3 H) 7.82 (s, br, 1 H) 10.10 (s, br, 1H).

[0647]



[0648]

[0649]

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

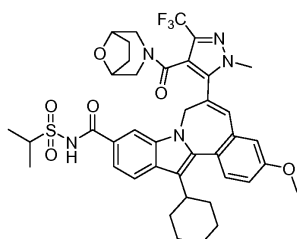
MS m/z 795 (M-H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, MeOD) δ ppm 1.10 - 1.51 (m, 16 H) 1.71 - 2.50 (m, 11 H) 2.59-2.94 (m, 5 H) 3.50 (s, br, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 4.63 (m, br, 2 H) 4.95 (m, br, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.13 (m, 1 H) 7.49 - 7.65 (m, 2 H) 7.82 (s, br, 1 H) 7.93 (m, 1 H) 10.10 (s, br, 1H).

[0650]

[0651]

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



[0652]

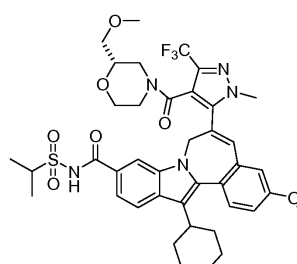
MS m/z 780 (M-H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.70 (m, 1H) 1.21 - 1.52 (m, 13 H) 1.75 - 2.20 (m, 8 H) 2.30 (m, 1H) 2.79 - 2.98 (m, 3 H) 3.11 (m, 1H) 3.87 (m, 1H) 3.98 (s, br, 3 H) 4.05 (s, 3 H) 4.61 (d, br, 1 H) 4.89 (m, br, 1 H) 6.85-6.98 (m, 2 H) 7.17 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.55 - 7.70 (m, 2 H) 7.84-8.03 (m, 1 H) 7.93 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 10.45 (s, br, 1H).

[0653]

[0654]

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



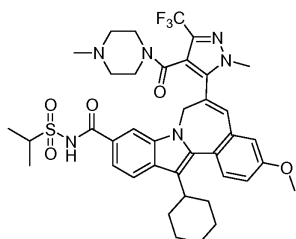
[0655]

MS m/z 798 (M-H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.11 - 1.61 (m, 10 H) 1.75 - 2.52 (m, 10 H) 2.81 - 3.60 (m, 9 H) 3.95 (s, br, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 3.95 - 4.03 (m, 1 H) 4.65 (d, br, 1 H) 5.01 (m, br, 1 H) 6.85 (br s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.15 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.50 - 7.71 (m, 2 H) 7.79-7.93 (m, 2 H) 10.40 (s, br, 1H).

[0656]

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



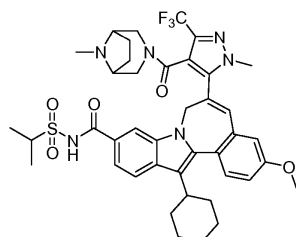
[0658]

MS m/z 767 (M-H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.13 - 1.58 (m, 10 H) 1.75 - 2.12 (m, 6 H) 2.20 - 2.97 (m, 5 H) 3.19-3.79 (m, 7H) 3.95 (s, 3 H) 3.99 (br s, 3 H) 3.95 - 4.03 (m, 1 H) 4.50 (m, br, 1 H) 4.92 (m, br, 1 H) 6.87-7.01 (m, 2 H) 7.11 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.50 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.59-7.80 (m, 2 H) 7.91 (br s, 1 H) 10.50 (s, br, 1H).

[0659]

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



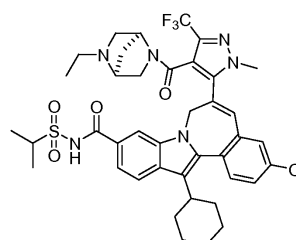
[0661]

MS m/z 793 (M-H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.37 (br m, 1H) 0.83 (br m, 1H) 1.14 - 1.70 (m, 11 H) 1.75-2.16 (m, 7H) 2.35-2.70 (m, 4 H) 2.86 (m, 2 H) 3.20-3.79 (m, 4H) 3.90-4.11 (m, 7 H) 4.63 (d, br, 1 H) 4.94 (m, br, 1 H) 6.95-7.10 (m, 2 H) 7.15 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.53 - 7.70 (m, 3 H) 7.81 (s, br, 1 H) 10.10 (s, br, 1H).

[0662]

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-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-

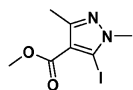


[0664]

MS m/z 793 (M-H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.55 (br m, 1H) 1.14 - 1.70 (m, 13 H) 1.75-2.16 (m, 7H) 2.52-3.70 (m, 9 H) 3.89-4.11 (m, 7 H) 4.69 (d, br, 1 H) 5.00 (m, br, 1 H) 6.95-7.15 (m, 3 H) 7.50-7.81 (m, 4 H) 10.20 (s, br, 1H).

[0665]



[0666]

[0667]

메틸 5-요오도-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트.

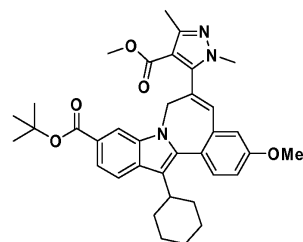
[0668]

-78℃의 무수 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 메틸 1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (154 mg, 1 mmol)의 용액에 펜탄 중의 2 M BuLi 용액 (0.550 mL, 1.100 mmol)을 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -45℃로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 이어서, -78℃로 냉각시키고 THF (2 mL) 중 요오드 (279 mg, 1.100 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액을 사용하여 켄칭시키고 에틸 아세테이트 (2 X 25 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨 다음 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 갈색의 농후한 오일로서 수득하였다. 이어서, 상기 물질을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 진공하에 농축시켰다. 이어서, 농축물을 에틸 아세테이트로 추출하고 추출물을 합한 다음 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 이어서, 상기 현탁액을 여과하고 여과물을 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (137 mg, 0.460 mmol, 46.0% 수율).

MS m/z 281(MH<sup>+</sup>), 체류 시간

: 1.107 분(염기성). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.45 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H).

[0669]



[0670]

[0671]

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

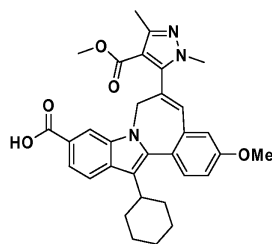
[0672]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(트리부틸스탄닐)-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (50 mg, 0.068 mmol), 메틸 5-요오도-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (38.2 mg, 0.136 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)-팔라듐(II) 클로라이드 (4.79 mg, 6.82 μmol)를 표준 마이크로웨이브 튜브에 첨가하였다. 이어서, 상기 용기를 쉐어링하고 탈기시킨 다음 질소로 플러싱하였다. 1,4-디옥산 (2.0 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 마이크로웨이브 조건하에 120℃에서 가열하였다. 이어서, 여과한 다음 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 수집한 다음 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 주황색 고체로서 수득하였다 (9.1 mg, 0.015 mmol, 21.26% 수율).

MS m/z 596 (MH<sup>+</sup>), 체류 시간 : 2.893 분(염기성). <sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.06 - 2.28 (m, 19 H) 2.47 (s, 3 H) 2.77 - 2.93 (m, 1 H) 3.19 (s, 3 H) 3.53 - 3.83 (s, br, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 4.58 - 4.73 (m, br, 1 H) 4.86 - 5.03 (m, br, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.92 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.24, 1.22 Hz, 1 H) 7.80 - 7.85 (m, 2 H).

[0673]



[0674]

[0675]

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

[0676]

1,2-디클로로에탄 (10 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(메톡시카르보닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일]-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (601 mg, 1.009 mmol)의 용액에 TFA (5 mL, 64.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 용매 및 TFA를 증발시켜 갈색의 농후한 오일을 수득하였다 (650 mg, 1.144 mmol, 113% 수율). 상기 조 생성물 10 mg을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (3.5 mg, 35% 회수).

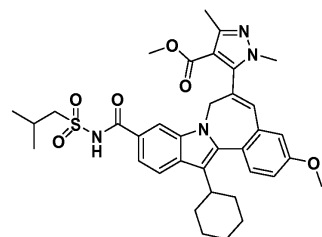
MS m/z 540(MH<sup>+</sup>), 체류 시간 : 1.925 분(염기성). 1H

NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 - 1.59 (m, 4 H) 1.68 - 2.24 (m, 6 H) 2.41 (s, 3 H) 2.84 - 2.97 (m, 1 H) 3.11 - 3.50 (m, br, 6 H) 3.90 (s, 3 H) 4.55 - 4.69 (m, br, 1 H) 4.94 - 5.06 (m, br, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 7.07 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H).

[0677]

[0678]

주해: 나머지 조 생성물을 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.



[0679]

[0680]

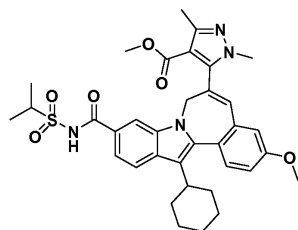
1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(2-메틸프로필)술폰닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1,3-디메틸-, 메틸 에스테르.

[0681]

테트라히드로푸란 (10 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(메톡시카르보닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일]- (225 mg, 0.417 mmol)의 용액에 CDI (101 mg, 0.625 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 60℃에서 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 2-메틸프로판-1-술폰아미드 (172 mg, 1.251 mmol) 및 DBU (0.126 mL, 0.834 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 4시간 동안 60℃에서 가열하였다. 이어서, 1 N HCl 용액을 사용하여 반응물을 키펀싱시키고 생성물을 에틸 아세테이트 (2 x 40 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 1 N HCl 용액 및 염수로 세척하고, 건조시킨 다음 (MgSO<sub>4</sub>) 여과하였다. 여과물을 증발시켜 주황색 오일로서 생성물을 수득하였다. 이어서, 상기 물질을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (46.6 mg, 0.067 mmol, 16.12% 수율).

MS m/z 659(MH<sup>+</sup>),

체류 시간 : 2.197 분(염기성) . 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm  
1.14 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.19 - 1.60 (m, 4 H) 1.70 - 2.15 (m, 6 H) 2.34 - 2.43 (m, 1  
H) 2.49 (s, 3 H) 2.80 - 2.92 (m, 1 H) 3.12 - 3.75 (m, 8 H) 3.91 (s, 3 H) 4.63 - 4.74 (m,  
br, 1 H) 4.85 - 4.99 (m, br, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.94 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.09 (dd,  
J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J=8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.75  
(d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H).

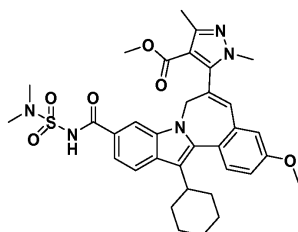


1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸)에틸]술폰닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로  
[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1,3-디메틸-, 메틸 에스테르.

테트라히드로푸란 (10 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(메  
톡시카르보닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일]- (225 mg, 0.417 mmol)의 용액에 CDI (101 mg, 0.625 mmol)를 첨가  
하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 60℃에서 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 프로판-2-술폰아미드  
(154 mg, 1.251 mmol) 및 DBU (0.126 mL, 0.834 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 4시간 동안 60℃에서 가열  
하였다. 이어서, 1 N HCl 용액을 사용하여 반응물을 켄칭시키고 생성물을 에틸 아세테이트 (2 x 40 mL)로 추출  
하였다. 유기층을 합하고, 1 N HCl 용액 및 염수로 세척한 다음 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>) 여과하였다. 용매를 증발  
시켜 주황색의 농후한 오일로서 생성물을 수득하였다. 이어서, 상기 물질을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한  
분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득  
하였다 (42.5 mg, 0.066 mmol, 15.81% 수율).

MS m/z

645(MH<sup>+</sup>), 체류 시간 : 2.105 분(염기성) . 1H NMR (500 MHz,  
클로로포름-D) δ ppm 1.16 - 1.61 (m, 10 H) 1.69 - 2.21 (m, 6 H) 2.48 (s, 3 H)  
2.81 - 2.92 (m, 1 H) 3.24 (s, 3 H) 3.66 (s, br, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 4.01 - 4.10 (m, 1 H)  
4.63 - 4.75 (m, br, 1 H) 4.84 - 4.98 (m, br, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.94 (d, J=2.75 Hz, 1 H)  
7.08 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.55 Hz, 1  
H) 7.74 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H).



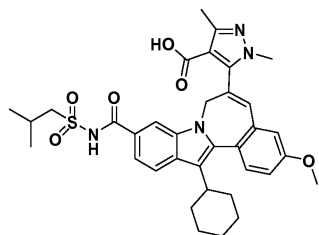
1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-10-[[[(디메틸아미노)술폰닐]아미노]카르보닐]-3-메톡시-7H-인돌로  
[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1,3-디메틸-, 메틸 에스테르.

THF (5 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(메톡시카르보  
닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일]- (120 mg, 0.222 mmol)의 용액에 CDI (54.1 mg, 0.334 mmol)를 첨가하였다.  
반응 혼합물을 1시간 동안 60℃에서 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 이어서, N,N-디메틸술폰아미드 (83 mg,  
0.667 mmol) 및 DBU (0.067 mL, 0.445 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 밤새 60℃에서 가열하였다. 이어서,  
1 N HCl 용액을 사용하여 반응물을 켄칭시키고 생성물을 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기층을  
합하고, 1 N HCl 용액 및 염수로 세척하고, 건조시킨 다음 (MgSO<sub>4</sub>) 여과하였다. 용매를 증발시켜 주황색의 농

후한 오일로서 조 생성물을 수득하였다. 이어서, 상기 물질을 용매계로서  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 주황색 고체로서 수득하였다 (31.4 mg, 0.049 mmol, 21.87% 수율).

MS m/z 646( $\text{MH}^+$ ), 체류 시간 : 2.245 분(염기성).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름- $\text{D}$ )  $\delta$  ppm 1.18 - 1.60 (m, 4 H) 1.70 - 2.14 (m, 6 H) 2.49 (s, 3 H) 2.80 - 2.91 (m, 1 H) 3.05 (s, 6 H) 3.24 (s, 3 H) 3.68 (s, br, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 4.64 - 4.74 (m, br, 1 H) 4.86 - 5.00 (m, br, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.94 (d,  $J=2.75$  Hz, 1 H) 7.08 (dd,  $J=8.85, 2.75$  Hz, 1 H) 7.35 (dd,  $J=8.55, 1.53$  Hz, 1 H) 7.53 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 7.75 (d,  $J=1.22$  Hz, 1 H) 7.89 (d,  $J=8.54$  Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H).

[0690]



[0691]

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

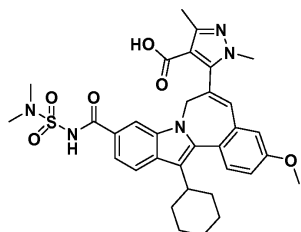
[0692]

테트라히드로푸란 (2.0 mL) 및 MeOH (2.000 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(2-메틸프로필)술폰닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1,3-디메틸-, 메틸 에스테르 (44.2 mg, 0.067 mmol)의 용액에 1 N NaOH 용액 (0.537 mL, 0.537 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4일 동안 실온에서 교반하였다. LC/MS는 출발 에스테르의 대략 25%만 가수분해되었음을 나타냈다. 1 N NaOH 용액 0.5 mL를 더 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 추가 3일 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 1 N HCl 용액을 사용하여 잔류물을 산성화시켰다. 이어서, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하고, 유기층을 합한 다음 염수로 세척하고, 건조시킨 다음 ( $\text{MgSO}_4$ ) 여과하였다. 여과물을 증발시켜 주황색 점성 오일로서 조 생성물을 수득하였다. 이어서, 상기 물질을 용매계로서  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 수집한 다음 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다 (12.2 mg, 0.019 mmol, 28.2% 수율).

[0693]

MS m/z 645( $\text{MH}^+$ ), 체류 시간 : 1.847 분(염기성).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 1.02 (d,  $J=6.71$  Hz, 6 H) 1.08 - 1.53 (m, 4 H) 1.64 - 2.09 (m, 6 H) 2.08 - 2.20 (m, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 2.71 - 2.85 (m, 1 H) 3.09 (s, 3 H) 3.45 (d,  $J=6.71$  Hz, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 4.42 - 4.62 (m, br, 1 H) 4.96 - 5.18 (m, br, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.15 (d,  $J=2.75$  Hz, 1 H) 7.21 (dd,  $J=8.85, 2.75$  Hz, 1 H) 7.54 (d,  $J=8.85$  Hz, 1 H) 7.60 (dd,  $J=8.39, 1.37$  Hz, 1 H) 7.90 (d,  $J=8.54$  Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 11.76 (s, 1 H) 12.37 (s, br, 1 H).

[0694]



[0695]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-10-[[[(디메틸아미노)술폰닐]아미노]카르보닐]-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1,3-디메틸-.

[0696]

THF (1.5 mL) 및 MeOH (1.500 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-10-[[[(디메틸아미노)술폰닐]아미노]카르보닐]-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1,3-디메틸-, 메틸 에스테르 (29.4 mg, 0.046 mmol)의 용액에 1 N NaOH 용액 (0.364 mL, 0.364 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4일 동안 실온에

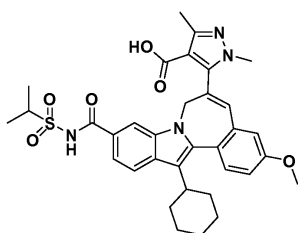
[0697]

서 교반하였다. LC/MS는 대략 40%의 에스테르만 가수분해되었음을 나타냈다. 1 N NaOH 용액 0.5 mL를 더 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 추가 3일 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1 N HCl 용액을 사용하여 산성화시켰다. 이어서, 생성물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시킨 다음 (MgSO<sub>4</sub>) 여과하였다. 여과물을 증발시켜 주황색 오일로서 조 생성물을 수득하였다. 이어서, 상기 물질을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다 (9.5 mg, 0.015 mmol, 33.0% 수율).

MS m/z 632(MH<sup>+</sup>),

체류 시간 : 1.853 분(염기성). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1.06 - 1.53 (m, 4 H) 1.58 - 2.07 (m, 6 H) 2.35 (s, 3 H) 2.74 - 2.83 (m, 1 H) 2.87 (s, 6 H) 3.02 - 3.16 (s, br, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 4.41 - 4.61 (m, br, 1 H) 4.96 - 5.20 (m, br, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.15 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.20 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.60 (dd, *J*=8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 11.51 (s, 1 H) 12.35 (s, br, 1 H).

[0698]



[0699]

[0700] 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술폰닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1,3-디메틸-.

[0701]

동근 바닥 플라스크 안의 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술폰닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1,3-디메틸-, 메틸 에스테르 (80 mg, 0.124 mmol) 및 칼륨 트리메틸실란올레이트 (TMSOK) (31.8 mg, 0.248 mmol)의 혼합물에 테트라히드로푸란 (8 mL)을 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. LC/MS는 SM의 40%만 반응하였음을 나타냈다. 2 당량의 TMSOK를 더 첨가하고 48시간 동안 교반을 계속하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고 1 N HCl 용액을 첨가하였다. 황색 고체를 분리한 다음 (85 mg), 상기 물질 중 10 mg을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 진공하에 증발시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (7.6 mg, 76% 회수).

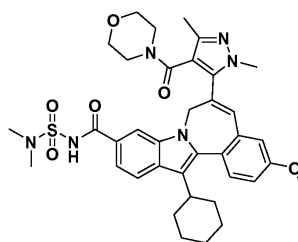
MS m/z

631(MH<sup>+</sup>), 체류 시간 : 1.648 분(염기성). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤) δ ppm 1.11 - 1.61 (m, 10 H) 1.63 - 2.21 (m, 6 H) 2.38 (s, 3 H) 2.85 - 3.00 (m, 1 H) 3.17 (s, 3 H) 3.83 - 3.97 (m, 4 H) 4.54 - 4.72 (m, br, 1 H) 5.09 - 5.29 (m, br, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.11 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.17 (dd, *J*=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.61 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.68 (dd, *J*=8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.96 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 9.96 (s, 1 H).

[0702]

[0703] 주해: 상기 기재된 조 생성물은 추가의 정제 없이, 본 발명의 카르복사미드 실시예의 제조에 대해 사용할 수 있었다.

[0704]



[0705] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 13-시클로헥실-N-[(디메틸아미노)술폰닐]-6-[1,3-디메틸-4-

(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-.

[0706]

DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-10-[[[(디메틸아미노)술포닐]아미노]카르보닐]-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1,3-디메틸- (9.5 mg, 0.015 mmol)의 용액에 TBTU (9.66 mg, 0.030 mmol) 및 DIPEA (0.013 mL, 0.075 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 모르폴린 (1.965 mg, 0.023 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 진공하에 농축시켰다. 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (8.0 mg, 0.011 mmol, 74.4% 수율).

MS m/z 699 (M-H), 체류 시간 : 1.990 분(염기성) . 1H

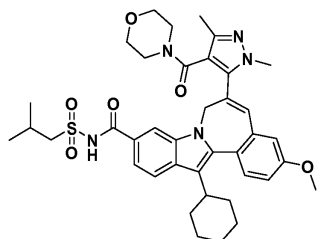
NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.18 - 1.64 (m, 4 H) 1.73 - 2.26 (m, 9 H) 2.59 - 3.09

(m, 15 H) 3.85 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.67 (d, J=14.96 Hz, 1 H) 5.02 - 5.15 (m, 1 H)

7.07 (s, 1 H) 7.15 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.56 - 7.64 (m,

2 H) 7.92 (s, 1 H) 7.98 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

[0707]



[0708]

[0709]

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

[0710]

DMSO (1 mL) 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(2-메틸프로필)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1,3-디메틸- (10 mg, 0.016 mmol)의 용액에 TBTU (9.96 mg, 0.031 mmol) 및 DIPEA (0.014 mL, 0.078 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 모르폴린 (1.351 mg, 0.016 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 용매계로서 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O-TFA를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 수집한 다음 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (10.7 mg, 0.015 mmol, 95% 수율).

MS

m/z 712(M-H), 체류 시간 : 1.895 분(염기성) . 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ

ppm 1.16 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.20 - 1.64 (m, 4 H) 1.73 - 2.27 (m, 9 H) 2.29 - 2.43

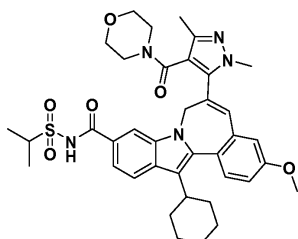
(m, 1 H) 2.56 - 3.14 (m, 9 H) 3.49 - 3.55 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.67 (d,

J=14.96 Hz, 1 H) 4.98 - 5.16 (m, br, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.15 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.20

(dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.55 - 7.66 (m, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 7.98 (d, J=8.55 Hz, 1

H).

[0711]



[0712]

[0713]

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

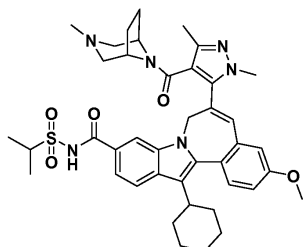
[0714]

DMSO (1 mL) 중 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-디메틸- (20 mg, 0.032 mmol)의 용액에 TBTU (20.36 mg, 0.063 mmol) 및 DIPEA (0.028 mL, 0.159 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서,

서, 모르폴린 (4.14 mg, 0.048 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 용매계로서  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 진공하에 농축시켰다. 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (16.8 mg, 0.024 mmol, 74.2% 수율).

MS  $m/z$  698(M-H)<sup>-</sup>, 체류 시간 : 1.798 분(염기성). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.18 - 1.62 (m, 10 H) 1.72 - 2.25 (m, 9 H) 2.53 - 3.23 (m, 9 H) 3.84 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 3.96 - 4.03 (m, 1 H) 4.64 (d,  $J=14.95$  Hz, 1 H) 5.00 - 5.15 (m, br, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.14 (d,  $J=2.44$  Hz, 1 H) 7.19 (dd,  $J=8.55, 2.75$  Hz, 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 7.98 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H).

[0715]



[0716]

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

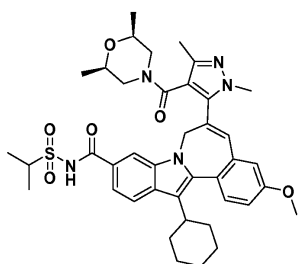
[0718]

DMSO (1 mL) 중 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-디메틸- (20 mg, 0.032 mmol)의 용액에 TBTU (20.36 mg, 0.063 mmol) 및 DIPEA (0.028 mL, 0.159 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄.2HCl (9.47 mg, 0.048 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 상기 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, 조 반응 혼합물을 용매계로서  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 TFA 염으로서 황색 고체로 수득하였다 (19.7 mg, 0.023 mmol, 71.4% 수율).

MS  $m/z$  737(M-H)<sup>-</sup>, 체류 시간 : 2.040 분(염기성).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.16 - 1.67 (m, 14 H) 1.74 - 2.25 (m, 6 H) 2.38 (s, 3 H) 2.51 - 2.66 (m, 1 H) 2.72 (s, 3 H) 2.94 - 3.05 (m, 1 H) 3.16 - 3.39 (m, 5 H) 3.84 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 3.98 - 4.05 (m, 1 H) 4.59 - 4.71 (m, br, 1 H) 4.94 - 5.05 (m, br, 1 H) 7.14 - 7.28 (m, 3 H) 7.62 - 7.66 (m, 2 H) 7.91 (s, 1 H) 8.00 (d,  $J=8.54$  Hz, 1 H).

[0719]



[0720]

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

[0722]

DMSO (1 mL) 중 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-디메틸- (13 mg, 0.021 mmol)의 용액에 TBTU (13.24 mg, 0.041 mmol) 및 DIPEA (0.018 mL, 0.103 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 1S-2,6-디메틸모르폴린 (3.56 mg, 0.048 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 조 반응 혼합물을 용매계로서  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ 를 사용한 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (10.1 mg, 0.014 mmol, 67.3% 수율).

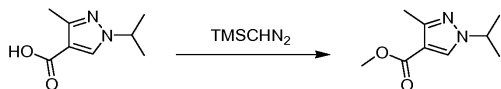
MS m/z 326(M-H<sup>-</sup>), 체류 시간

: 1.958 분(염기성). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.57 - 2.33 (m, 25 H) 2.81 - 3.60 (m, 5 H) 3.77 - 3.99 (m, 8 H) 4.03 - 4.12 (m, 1 H) 4.57 (d, J=15.26 Hz, 1 H) 4.76 - 4.94 (m, 1 H) 6.75 - 6.88 (m, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.12 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1 H) 7.50 - 7.67 (m, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 7.91 (d, J=8.24 Hz, 1 H).

[0723]

[0724]

메틸 1-(1-메틸에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트



[0725]

[0726]

실온의 벤젠 (15.9 mL) 및 메탄올 (7.93 mL) 중 1-(1-메틸에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (2.00 g, 11.9 mmol)의 용액에 2 M 트리메틸실릴디아조메탄 (23.8 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 회전 증발기 상에서 감압하에 제거하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (2.17 g, 11.89 mmol, 100% 수율).

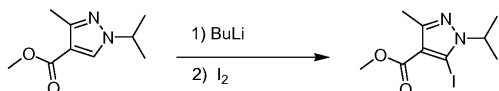
MS m/z 183(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.49 (d, 6H) 2.48 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.42 (m, 1H) 7.86 (s, 1H).

[0727]

[0728]

메틸 5-요오도-1-(1-메틸에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트



[0729]

[0730]

-78℃의 무수 테트라히드로푸란 (22.0 mL) 중 메틸 1-(1-메틸에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (2.00 g, 11.0 mmol)의 용액에 펜탄 중의 2 M 부틸리튬 용액 (6.04 mL, 12.1 mmol)을 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -45℃로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 이어서, -78℃로 냉각시키고 THF (11.0 mL) 중 요오드 (3.06 g, 12.1 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액을 사용하여 퀀칭시키고 에틸 아세테이트 (2 X 25 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척한 다음 건조시켰다 (MgSO<sub>4</sub>). 용매를 증발시켜 표제 화합물을 황갈색 고체로서 수득하였다 (3.38 g, 11.0 mmol, 100% 조 수율).

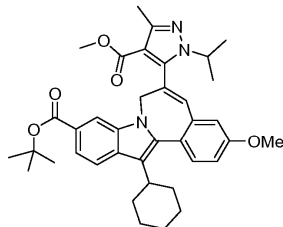
MS m/z 309 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.41 (d, 6H)

2.47 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 4.77 (m, 1H).

[0731]

[0732]

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



[0733]

[0734]

마이크로웨이브 튜브에 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(트리부틸스탄닐)-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (611 mg, 0.834 mmol), 메틸 5-요오도-1-(1-메틸에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (360 mg, 1.17 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (58.5 mg, 0.083 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 썰링하고 탈기시킨 다음 질소로 플라싱하였다. 1,4-디옥산 (4.17 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 마이크로웨이브 조건하에 160℃에서 가열하였다. 이어서, 여과한 다음 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세토니

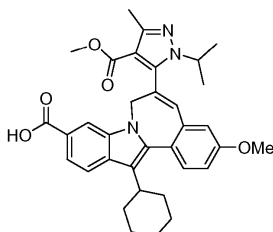
트릴 / DMF (1:1) (8 ml) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5uM 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 25% 용매 A / 75% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 10분의 구배 시간 및 20분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세트니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세트니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다.

[0735] 생성물-함유 분획을 수집한 다음 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (156 mg, 0.250 mmol, 30% 수율).

MS m/z 624 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.41 (br s, 3H)  
1.18 - 1.59 (m, 16 H) 1.72 - 2.20 (m, 6 H) 2.49 (s, 3 H) 2.86 (m, 1 H) 3.68 (m, 1 H)  
3.85 (br s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.69 (br.d, 1 H) 4.97 (br.d, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.92 (d,  
*J*=2.14 Hz, 1 H) 7.06 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.55 Hz 1 H) 7.73 (d,  
*J*=8.24 Hz, 1 H) 7.81 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H).

[0736]

[0737] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(메톡시카르보닐)-1-(1-메틸에틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-5-일]-



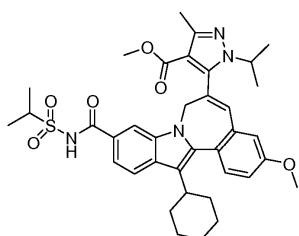
[0738]

[0739] 1,2-디클로로에탄 (4 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(메톡시카르보닐)-1-(1-메틸에틸)-3-메틸-1H-피라졸-5-일]-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (156 mg, 0.250 mmol)의 용액에 TFA (4 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 휘발성 물질을 회전 증발기 상에서 제거하여 조 생성물로서의 표제 화합물을 갈색의 농후한 오일로서 수득하였다 (142 mg, 0.8250 mmol, 100% 수율).

MS m/z 568 (MH<sup>+</sup>).  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.41 (br s, 3H) 1.18 - 1.59 (m, 7 H)  
1.72 - 2.20 (m, 6 H) 2.52 (s, 3 H) 2.87 (m, 1 H) 3.63 (m, 1 H) 3.85 (br s, 3 H) 3.91 (s,  
3 H) 4.71 (br.d, 1 H) 4.96 (br.d, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.96 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.08 (dd,  
*J*=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.55 Hz 1 H) 7.77 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.87 (d,  
*J*=8.24 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H).

[0740]

[0741] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(메톡시카르보닐)-1-(1-메틸에틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-5-일]-



[0742]

[0743] 테트라히드로푸란 (0.646 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(메톡시카르보닐)-1-(1-메틸에틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-5-일]- (110 mg, 0.194 mmol)의 용액에 카르보닐디이미다졸 (94.0 mg, 0.581 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열하였다. 프로판-2-술폰아미드 (95 mg, 0.775 mmol) 및 DBU (0.088 mL, 0.581 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 4시간 동안 60°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl 용액 (50 mL)으로 희석하고 에틸 아세테이트 (2 X 40 mL)로 추출하였다. 유기층을 합한 다음 회전 증발기 상에서 농축시켜 조 생성물을 주황색 오일로서 수

득하였다. 이어서, 용매계로서  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 를 사용하여 분취용 HPLC 컬럼에 의해 정제하였다. 분획을 수집하고, 16시간 동안 고속 감압기에서 농축시켰다. 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (114 mg, 0.169 mmol, 87% 수율).

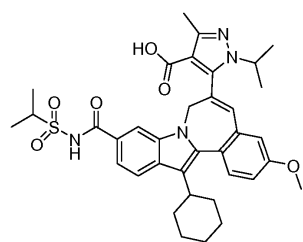
MS  $m/z$  673 ( $\text{MH}^+$ ).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0.41 (br s, 3H) 1.18 - 1.52 (m, 13 H) 1.70 - 2.20 (m, 6 H) 2.51 (s, 3 H) 2.85 (m, 1 H) 3.59 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.02 (m, 1 H) 4.73 (br.d, 1 H) 4.97 (br.d, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.96 (d,  $J=2.14$  Hz, 1 H) 7.08 (dd,  $J=8.55, 2.44$  Hz, 1 H) 7.40-7.62 (m, 2 H) 7.78-7.84 (m, 2 H), 9.00 (br s, 1 H).

[0744]

[0745]

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-메틸에틸)-3-메틸-



[0746]

[0747]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-[4-(메톡시카르보닐)-1-(1-메틸에틸)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-5-일]- (110 mg, 0.163 mmol)을 THF (0.272 mL) 중에 용해시키고, 반응물에 메탄올 (0.272 mL)을 첨가한 다음 1 N 수성 수산화나트륨 (0.600 mL)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캡핑하고 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (25.0 mL)로 희석하고, 1.0 N 수성 염산 (2 x 20 mL)으로 세척하였다. 유기층을 회전 증발기를 사용하여 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (107 mg, 0.163 mmol, 100%).

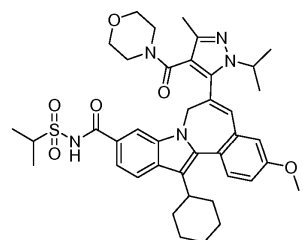
MS  $m/z$  659 ( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0.39 (br s, 3H) 1.18 - 1.52 (m, 13 H) 1.70 - 2.20 (m, 6 H) 2.48 (s, 3 H) 2.83 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 4.02 (m, 1 H) 4.72 (br.d, 1 H) 4.98 (br.d, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 6.95 (d,  $J=2.14$  Hz, 1 H) 7.08 (dd,  $J=8.55, 2.44$  Hz, 1 H) 7.41-7.60 (m, 2 H) 7.79-7.83 (m, 2 H), 8.96 (br s, 1 H).

[0748]

[0749]

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



[0750]

[0751]

DMSO (0.38 mL) 중 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-메틸에틸)-3-메틸- (25 mg, 0.038 mmol)의 용액에 TBTU (24 mg, 0.076 mmol) 및 DIPEA (0.020 mg, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 모르폴린 (38 mg, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 용매계로서  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 를 사용하여 분취용 HPLC 컬럼에 의해 정제하였다. 분획을 수집한 다음 밤새 고속 감압기에서 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (24 mg, 0.031 mmol, 81% 수율).

MS m/z 728 (M-H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.18 - 1.70 (m, 16 H) 1.75 - 2.16 (m, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 2.60-3.31 (m, 9 H) 3.94 (m, 3 H) 4.04 (m, 1 H) 4.56 (br.m, 2 H) 4.93 (br.d, 1 H) 6.79 (br s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.12 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.55 Hz 1 H) 7.66 (br s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.97 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 10.20 (br s, 1 H).

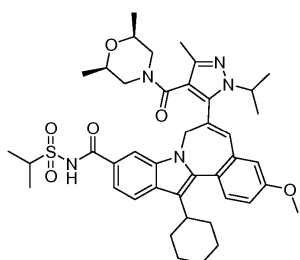
[0752]

[0753]

하기 화합물은 상기 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[3-메틸-1-(1-메틸에틸)-4-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 합성하였다:

[0754]

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



[0755]

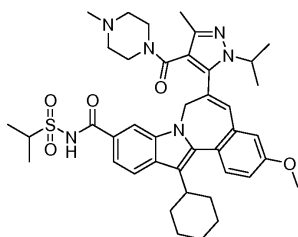
MS m/z 756 (M-H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.70-0.91 (br m, 6 H) 1.02 - 1.81 (m, 16 H) 1.86 - 2.16 (m, 6 H) 2.28 (s, 3 H) 2.85-3.29 (m, 5 H) 3.96 (s, 3 H) 4.12 (br m, 3 H) 4.55 (br.m, 2 H) 4.92 (br.d, 1 H) 6.73 (br s, 1 H) 6.94 (br s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.51-7.72 (m, 2 H) 7.76-7.98 (m, 2 H), 10.50 (br s, 1 H).

[0756]

[0757]

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



[0758]

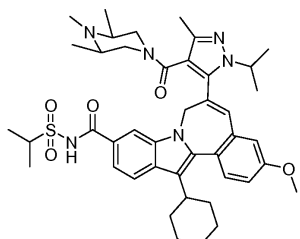
MS m/z 741 (M-H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.15 - 1.81 (m, 18 H) 1.86 - 2.12 (m, 4 H) 2.21-2.45 (m, 5 H) 2.61-3.05 (m, 6 H) 3.10-3.75 (m, 4 H) 3.93 (s, 3 H) 4.04 (m, 1 H) 4.61 (br.m, 2 H) 4.90 (br.d, 1 H) 6.86 (br s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.14 (br m, 1 H) 7.59-7.83 (m, 3 H) 7.93 (br s, 1 H), 10.10 (br s, 1 H).

[0759]

[0760]

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



[0761]

MS m/z 769 (M-H<sup>+</sup>)

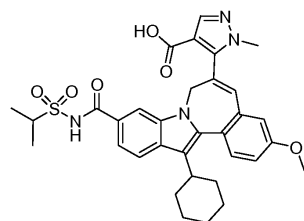
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.21 (br s, 1 H) 1.02 (br s, 3 H)

1.15-1.60 (m, 17 H) 1.69 - 2.12 (m, 8 H) 2.28 (m, 4 H) 2.69-3.60 (m, 6 H) 3.96 (s, 3

H) 4.08 (br m, 3 H) 4.60 (br.m, 2 H) 4.88 (br.m, 1 H) 6.82 (br s, 1 H) 6.95 (s, 1 H)

7.15 (br m, 1 H) 7.55-7.74 (m, 2 H) 7.78-7.99 (m, 2 H), 10.12 (br s, 1 H).

[0762]



[0763]

[0764]

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-메틸-

[0765]

THF (20 mL), MeOH (20 mL) 및 수산화나트륨 (20 mL, 20.00 mmol)의 예비혼합된 용액 중에 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-메틸-, 에틸 에스테르 (1.044 g, 1.619 mmol)를 용해시켰다. 균질 반응물을 26시간 동안 질소 분위기 하에 실온에서 교반한 다음, 배스 온도가 20℃인 회전 증발기를 사용하여 진공하에 농축시켰다. 반응물을 1 N 수성 염산에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 1 N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척한 다음 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 실온에서 진공하에 건조시켜 무정형 주황색 고체를 1.68 g 수득하였다. 상기 조 생성물을 클로로포름 (대략 50 mL) 중에 가열하면서 용해시키고, 일부 물질이 침전되기 시작할 때까지 헥산을 첨가하였다 (대략 10-12 mL의 헥산, 교반하여 재용해시키지 않음). 상기 혼합물을 실온으로 서서히 냉각시킨 다음 수시간 동안 실온에 그대로 두었다. 초미세 미립자인 황색 침전물을 뷰흐너 깔때기를 사용하여 여과하고, 실온에서 진공하에 건조시켜 무정형 담황색 고체로서 정제된 생성물을 819 mg (45%) 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR 취득을 위해, 표제 화합물 4.6 mg을 CDCl<sub>3</sub> (2 mL) 중에 용해시키고, 용해를 촉진시키기 위해 대략 5 방울의 CD<sub>3</sub>OD를 첨가하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D / CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.11 - 1.39 (m, 3

H) 1.41 (d, J=7.02 Hz, 6 H) 1.47 - 1.65 (m, 1 H) 1.75 (d, J=8.85 Hz, 2 H) 1.82 - 2.27

(m, 13 H) 2.77 - 2.90 (m, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 3.97 - 4.06 (m, 1 H) 4.66 (s,

1 H) 5.01 (s, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.92 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.04 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1

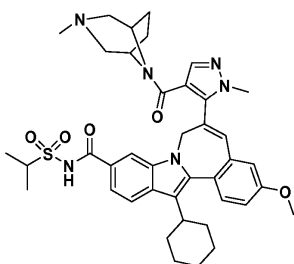
H) 7.47 - 7.54 (m, 2 H) 7.81 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1

H).

[0766]

[0767]

LC-MS 체류 시간 1.39분; 615 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 mL/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로메스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0768]

[0769]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사아미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-메틸

-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-

[0770]

2 드램 바이알에서, DMF 중 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-메틸- (0.09 M, 0.081 mmol) 및 TBTU (0.19 M, 0.171 mmol)를 함유하는 저장 용액 900  $\mu$ L를 실온에서 1시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 반응물에 DMAP (40 mg, 0.327 mmol)를 첨가하고 용해될 때까지 교반한 다음, 아민 시약 3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄 디히드로클로라이드 (35 mg, 0.176 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소하에 캡핑하고 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과한 다음 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 실온에서 진공하에 건조시켜 무정형 황색 막/포말체를 63 mg 수득하였다. 샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세토니트릴 / DMF (1:1) (2 mL) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5 $\mu$ m 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 20분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 샘플을 2회 HPLC 주입으로 정제하였고, 생성물 분획 (체류 시간 = 5.5분)을 합하고 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 샘플을 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 TFA 염으로서 44.4 mg 수득하였다.

$^1H$  NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 1.10 - 1.31 (m, 1 H) 1.33 -

1.57 (m, 10 H) 1.80 (s, 2 H) 1.89 - 2.16 (m, 5 H) 2.57 (s, 4 H) 2.74 (s, 9 H) 2.84 -

3.12 (m, 4 H) 3.27 (s, 2 H) 3.32 - 3.72 (m, 4 H) 3.88 (s, 3 H) 3.94 (s, 4 H) 4.00 - 4.14

(m, 1 H) 4.63 (d,  $J=15.56$  Hz, 1 H) 4.89 (d,  $J=12.21$  Hz, 1 H) 6.96 (d,  $J=2.14$  Hz, 2

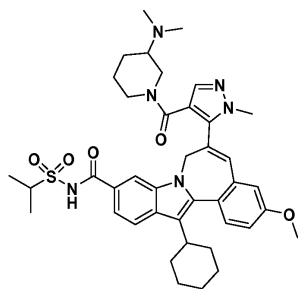
H) 7.13 (dd,  $J=8.55, 2.44$  Hz, 1 H) 7.57 (d,  $J=8.85$  Hz, 1 H) 7.63 (d,  $J=7.63$  Hz, 2 H)

7.76 (s, 1 H) 7.93 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H).

[0771]

[0772]

LC-MS 체류 시간 1.81분; 723 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10 $\mu$  C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 mL/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0773]

[0774]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 13-시클로헥실-6-[4-[[3-(디메틸아미노)-1-피페리딘]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-

[0775]

2 드램 바이알에서, DMF 중 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-메틸- (0.09 M, 0.081 mmol) 및 TBTU (0.19 M, 0.171 mmol)를 함유하는 저장 용액 900  $\mu$ L를 실온에서 1시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 반응물에 DMAP (42 mg, 0.344 mmol)를 첨가하고 용해될 때까지 교반한 다음, 아민 시약 N,N-디메틸피페리딘-3-아민 디히드로클로라이드 (34 mg, 0.169 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소하에 캡핑하고 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과한 다음 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 실온에서 진공하에 건조시켜 황색 막으로서 67 mg 수득하였다. 샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소

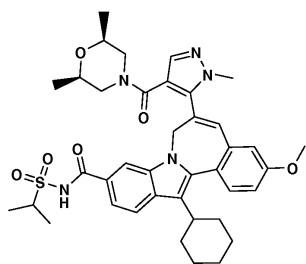
프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세토니트릴 / DMF (1:1) (2 mL) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5uM 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 20분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA를 사용하였다.

[0776] 생성물 분획 (체류 시간 = 5.03분)을 합하고, 휘발성 물질을 진공하에 제거한 다음 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 무정형 황색 고체로서 26.2 mg 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.04 - 1.18 (m, 1 H) 1.18 - 1.45 (m, 6 H) 1.48 (d, J=6.71 Hz, 7 H) 1.80 (d, J=8.55 Hz, 3 H) 1.86 - 2.26 (m, 5 H) 2.37 - 2.99 (m, 20 H) 3.12 - 3.72 (m, 4 H) 3.85 (s, 4 H) 3.93 (s, 3 H) 3.98 - 4.08 (m, 1 H) 4.23 (s, 0.4 H) 4.60 (d, J=14.34 Hz, 1 H) 4.86 (d, J=11.90 Hz, 1 H) 6.82 - 7.02 (m, 2 H) 7.11 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.58 - 7.88 (m, 3 H) 7.94 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 10.05 (s, 0.6H)

[0777]

[0778] LC-MS 체류 시간 1.54분; 725 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 mL/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0779]

[0780] 13-시클로헥실-6-(4-(((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐)카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-(이소프로필술포닐)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드.

[0781]

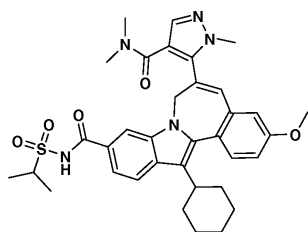
2 드램 바이알에서, DMF 중 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-메틸- (0.087 M, 0.081 mmol) 및 TBTU (0.18 M, 0.168 mmol)를 함유하는 저장 용액 932 uL를 실온에서 1.75시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 반응물에 DMAP (40 mg, 0.327 mmol)를 첨가하고 용해될 때까지 교반한 다음, 아민 시약 (2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린 (0.030 mL, 0.243 mmol)을 첨가하고, 반응물을 질소하에 캠퍼링하고 밤새 (19시간) 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과한 다음 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 실온에서 진공하에 건조시켜 황색 막을 65 mg 수득하였다. 샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세토니트릴 / DMF (1:1) (2 mL) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5uM 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 25분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA를 사용하였다. 생성물의 체류 시간은 12.83분이었다. 샘플을 1 mL씩 2회 주입하여 정제하였고, 두번째 조작은 작동시간을 20분으로 줄이고 구배 시간은 15분으로 동일하였다. 생성물 분획을 합하고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공하에 제거한 다음 샘플을 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 불투명한 황색 고체/무정형 막으로서 26.1 mg 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.60 - 0.93 (m, 6 H) 1.16 - 1.29 (m, 2 H) 1.30 - 1.58 (m, 9 H) 1.79 (d, *J*=10.68 Hz, 2 H) 1.92 (s, 14 H) 2.05 - 2.27 (m, 3 H) 2.88 (t, *J*=11.44 Hz, 1 H) 3.13 - 3.31 (m, 2 H) 3.46 (br.s, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.02 - 4.13 (m, 1 H) 4.60 (d, *J*=15.56 Hz, 1 H) 4.90 (d, *J*=15.56 Hz, 1 H) 6.83 (br. s, 1 H) 6.95 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.06 - 7.17 (m, 1 H) 7.49 - 7.80 (m, 4 H) 7.93 (s, 1 H) 10.12 (br.s, 0.2 H) 10.47 (br.s, 0.6 H).

[0782]

[0783]

LC-MS 체류 시간 1.90분; 712 *m/z* (MH<sup>-</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0784]

[0785]

13-시클로헥실-6-(4-(디메틸카르바모일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N-(이소프로필술포닐)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복시아미드

[0786]

2 드램 바이알에서, DMF 중 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-메틸- (0.087 M, 0.081 mmol) 및 TBTU (0.18 M, 0.168 mmol)를 함유하는 저장 용액 932 uL를 실온에서 1.75시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 반응물에 DMAP (41.8 mg, 0.342 mmol)를 첨가하고 용해될 때까지 교반한 다음, 아민 시약 디메틸아민 히드록로라이드 (17.5 mg, 0.215 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소하에 캡핑하고 밤새 (19시간) 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과한 다음 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 실온에서 진공하에 건조시켜 황색 포말체/무정형 고체/막으로서 57 mg 수득하였다.

[0787]

샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세트오니트릴 / DMF (1:1) (2 mL) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5uM 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 20분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세트오니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세트오니트릴, 10% 물, 0.1% TFA를 사용하였다. 생성물의 체류 시간은 12.05분이었다. 샘플을 1 ml씩 2회 주입하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공하에 제거한 다음 샘플을 실온에서 진공하에 건조시켜 무정형 황색 고체로서 37.6 mg (68%) 수득하였다.

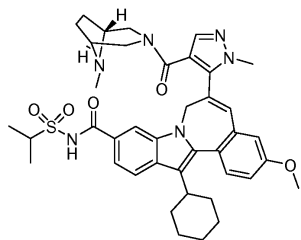
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.15 - 1.30 (m, 1 H) 1.33 - 1.45 (m, 2 H) 1.49 (br.s, 7 H) 1.79 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H) 1.91 - 2.17 (m, 7 H) 2.32 (br.s, 9 H) 2.45 (br.s, 3 H) 2.78 - 2.91 (m, 1 H) 3.50 (br.s, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 4.01 - 4.10 (m, 1 H) 4.60 (d, *J*=14.34 Hz, 1 H) 4.93 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 6.96 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.10 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.91 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 9.99 (br.s, 1 H).

[0788]

[0789]

LC-MS 체류 시간 1.74분; 642 *m/z* (MH<sup>-</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였

다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0790]

[0791]

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

[0792]

2 드램 바이알에서, DMF 중 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-메틸- (0.09 M, 0.081 mmol) 및 TBTU (0.19 M, 0.171 mmol)를 함유하는 저장 용액 900  $\mu$ L를 실온에서 1시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 반응물에 DMAP (41 mg, 0.336 mmol)를 첨가하고 용해될 때까지 교반한 다음, 아민 시약 (1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄 디히드로클로라이드 (30 mg, 0.151 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소하에 캡핑하고 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과한 다음 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 실온에서 진공하에 건조시켜 70 mg을 수득하였다. 샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세트니트릴 / DMF (1:1) (2 mL) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5 $\mu$ m 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 20분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세트니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세트니트릴, 10% 물, 0.1% TFA를 사용하였다.

[0793]

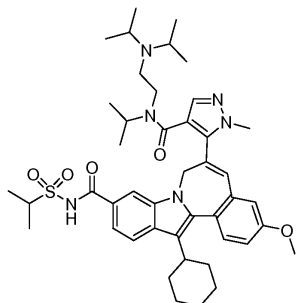
생성물의 체류 시간은 5.56분이었고, 휘발성 물질/용매를 진공하에 제거하였다. %A = 물 중 10 mM 암모늄 아세테이트 (pH = 6.8) / 아세트니트릴 (95%/5%) 및 %B = 물 중 10 mM 암모늄 아세테이트 (pH = 6.8) / 아세트니트릴 (5%/95%)의 용매계를 사용한 제1 분취용 HPLC 정제의 HPLC 분석은 샘플 중에 불순물을 보여주었다. 샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 추가로 정제하였다. 샘플을 0.5 mL의 DMF / 1.5 mL의 아세트니트릴 중에 용해시키고, 페노메덱스 게미니 30 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 40 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 20분의 구배 시간 및 30분의 작동시간을 사용하였고, %A = 물 중 10 mM 암모늄 아세테이트 (pH = 6.8) / 아세트니트릴 (95%/5%) 및 %B = 물 중 10 mM 암모늄 아세테이트 (pH = 6.8) / 아세트니트릴 (5%/95%)의 용매계를 사용하였다. 생성물의 용리 시간은 9.7분 내지 11.7분이었다. 생성물 분획을 합하고, 휘발성 물질을 제거한 다음 진공하에 건조시켰다. 정제된 생성물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 10  $\mu$ L를 첨가한 다음 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 표제 화합물의 트리플루오로아세트산 염을 제조하였다. 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물의 트리플루오로아세트산 염을 황색 무정형 고체로서 23.6 mg (35%) 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 1.11 - 1.29 (m, 1 H) 1.32 -

1.45 (m, 3 H) 1.49 (dd,  $J$ =11.14, 6.87 Hz, 6 H) 1.79 (d,  $J$ =10.68 Hz, 2 H) 1.89 - 2.13 (m, 4 H) 2.28 - 2.73 (m, 15 H) 2.84 - 2.95 (m, 1 H) 3.25 (s, 2 H) 3.39 (s, 2 H) 3.76 - 3.92 (m, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.01 - 4.12 (m, 1 H) 4.63 (d,  $J$ =15.87 Hz, 1 H) 4.87 (s, 1 H) 6.96 (d,  $J$ =2.14 Hz, 2 H) 7.13 (dd,  $J$ =8.85, 2.44 Hz, 1 H) 7.57 (d,  $J$ =8.55 Hz, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.92 (d,  $J$ =8.55 Hz, 1 H) 10.06 (s, 1 H).

[0794]

[0795] LC-MS 체류 시간 1.73분; 723 m/z (MH<sup>-</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스테라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0796]

[0797] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 6-[4-[[[2-[(1-메틸에틸)아미노]에틸](1-메틸에틸)아미노]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-

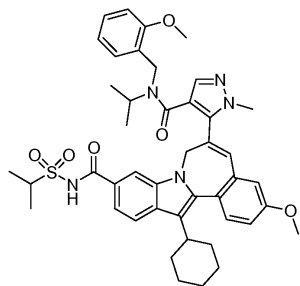
[0798] 2 드램 바이알에서, 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-메틸- (52.1 mg, 0.084 mmol)을 DMF (0.9 ml) 중에 용해시키고, TBTU (56.2 mg, 0.175 mmol)를 첨가한 다음 반응물을 실온에서 1시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. DMAP (46 mg, 0.377 mmol)를 반응물에 첨가하고 용해될 때까지 교반한 다음, 아민 시약 N,N,N'-트리이소프로필 에틸렌디아민 (55 mg, 0.295 mmol)을 첨가하고 반응물을 질소하에 캠퍼하고 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과한 다음 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 실온에서 진공하에 건조시켜 황색 유리체/막으로서 84 mg 수득하였다.

[0799] 샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세트니트릴 / DMF (1:1) (2 mL) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5uM 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 25분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세트니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세트니트릴, 10% 물, 0.1% TFA를 사용하였다. 생성물의 체류 시간은 6분이었다. 생성물 분획을 합하고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공하에 제거한 다음 샘플을 실온에서 진공하에 건조시켜 황색 무정형 고체로서 36.0 mg (47%) 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.05 (s, 6 H) 1.18 - 1.43 (m, 15 H) 1.46 (d, J=7.02 Hz, 8 H) 1.78 (d, J=8.55 Hz, 2 H) 1.87 - 2.12 (m, 4 H) 2.62 (s, 14 H) 2.80 - 2.90 (m, 1 H) 3.12 (s, 2 H) 3.24 - 3.70 (m, 9 H) 3.92 (s, 3 H) 3.97 - 4.06 (m, 1 H) 4.19 (s, 1 H) 4.55 (s, 1 H) 4.99 (s, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 6.94 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=8.55, 2.75 Hz, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 3 H) 7.85 (s, 1 H) 7.90 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 10.12 (s, 1 H).

[0800]

[0801] LC-MS 체류 시간 1.80분; 783 m/z (MH<sup>-</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0802]

[0803]

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

[0804]

2 드램 바이알에서, 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-메틸- (50 mg, 0.081 mmol)을 DMF (811  $\mu$ L) 중에 용해시키고 TBTU (51.5 mg, 0.160 mmol)를 첨가한 다음 반응물을 실온에서 1.3시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. DMAP (52 mg, 0.426 mmol)를 반응물에 첨가하고 용해될 때까지 교반한 다음, 아민 시약 N-(2-메톡시벤질)프로판-2-아민 히드록로라이드 (36 mg, 0.167 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소하에 캐핑하고 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과한 다음 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 실온에서 진공하에 건조시켜 황색 막으로서 75 mg 수득하였다.

[0805]

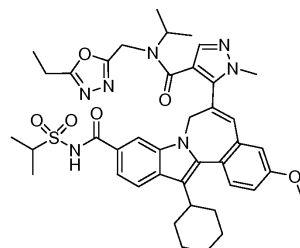
샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세토니트릴 / DMF (1:1) (2 mL) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5 $\mu$ m 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 25분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA를 사용하였다. 생성물의 체류 시간은 14.7분이었다. 회전 증발기를 사용하여 휘발성 물질을 생성물 분획으로부터 진공하에 제거한 다음 샘플을 실온에서 진공하에 건조시켜 무정형 황색 고체로서 45.4 mg (72%) 수득하였다. 양성자 NMR 은 회전이성질체 특성을 나타냈다.

$^1H$  NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 0.34 - 1.03 (m, 6.3 H) 1.04 - 1.32 (m, 3.4 H) 1.29 - 1.66 (m, 7.6 H) 1.78 (d, 2.2 H) 1.90 - 2.24 (m, 4.3 H) 2.52 (s, 3.6 H) 2.87 (s, 1.1 H) 3.36 - 3.71 (m, 2.1 H) 3.71 - 3.88 (m, 5.5 H) 3.92 (s, 3.4 H) 4.00-4.06 (m, 0.8 H) 4.13 - 4.39 (m, 1.1 H) 4.63 (d,  $J=12.21$  Hz, 1.0 H) 5.08 (d,  $J=14.04$  Hz, 0.9 H) 6.54 - 6.83 (m, 2.5 H) 6.86 - 6.99 (m, 2.6 H) 7.02 - 7.20 (m, 2.1 H) 7.34 - 7.71 (m, 3.1 H) 7.74 - 7.99 (m, 2.0 H) 9.39 (br.s, 0.4 H) 9.85 (br.s, 0.5 H).

[0806]

[0807]

LC-MS 체류 시간 1.99분; 776 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스테라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 mL/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 2분의 유지 시간 및 5분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0808]

[0809] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복시아미드, 13-시클로헥실-6-[4-[[[(5-에틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸](1-메틸에틸)아미노]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-

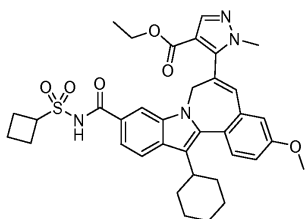
[0810] 2 드램 바이알에서, 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-메틸- (50 mg, 0.081 mmol)을 DMF (811  $\mu$ L) 중에 용해시키고 TBTU (51.5 mg, 0.160 mmol)를 첨가한 다음 반응물을 실온에서 1시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. DMAP (43.2 mg, 0.354 mmol)를 반응물에 첨가하고 용해될 때까지 교반한 다음, DMF 0.2 ml에 용해된 아민 시약 N-((5-에틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)프로판-2-아민 (47.3 mg, 0.280 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소하에 캡핑하고 밤새 실온에서 교반하였다.

[0811] 반응물을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 반응물을 아세토니트릴을 사용하여 2 ml 부피로 희석하고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5 $\mu$ m 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 25분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 생성물의 체류 시간은 11.45분이었다. 생성물 분획을 합하고, 회전 증발기를 사용하여 휘발성 물질을 진공하에 제거한 다음 샘플을 실온에서 진공하에 건조시켜 무정형 황색 고체/막으로서 47.8 mg 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 1.07 - 1.24 (m, 5 H) 1.27 (t,  $J$ =7.48 Hz, 4 H) 1.38 (d,  $J$ =5.49 Hz, 8 H) 1.56 (d,  $J$ =9.46 Hz, 1 H) 1.78 (d,  $J$ =9.46 Hz, 2 H) 1.88 - 1.99 (m, 1 H) 2.00 - 2.17 (m, 3 H) 2.55 - 2.82 (m, 4 H) 2.83 - 2.94 (m, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 3.97 - 4.08 (m, 1 H) 4.15 - 4.80 (m, 4 H) 5.22 (d,  $J$ =16.79 Hz, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 6.94 (d,  $J$ =2.75 Hz, 1 H) 7.04 (dd,  $J$ =8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.46 (d,  $J$ =8.85 Hz, 1 H) 7.59 - 7.67 (m, 2 H) 7.91 (d,  $J$ =8.55 Hz, 1 H) 8.31 (br.s, 1 H) 9.62 (br.s, 1 H).

[0812]

[0813] LC-MS 체류 시간 1.75분; 766 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메넥스-루나 10 $\mu$ m C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0814]

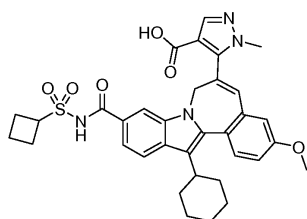
[0815] 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[10-[[[(시클로부틸술포닐)아미노]카르보닐]-13-시클로헥실-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-메틸-, 에틸 에스테르

[0816] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[4-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시- (653 mg, 1.210 mmol)를 50 ml RB 플라스크 안의 THF (12 ml) 중에 용해시켰다. 카르보닐디이미다졸 (1.308 g, 8.07 mmol)을 반응물에 첨가하였다. 콘텐서가 장착된 플라스크를 질소 분위기하에 두고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 50분 동안 환류하였다. 반응물을 질소 분위기하에 냉각시키고, 시클로부탄술포나미드 (825 mg, 6.10 mmol)를 반응물에 첨가한 다음 DBU (0.383 ml, 2.54 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 70°C에서 밤새 가열하였다. LC-MS 분석은 주로 이미다졸리드 및 미미한 양의 생성물을 나타내었으므로, 반응물에 시클로부탄술포나미드 (700 mg, 5.17 mmol)를 첨가한 다음 DBU (0.383 ml, 2.54 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3.5시간 동안 질소 분위기하에 환류하에 가열하였고, 경과를 LCMS로 재검사하였다. 시클로부탄술포나미드 (357 mg, 2.64 mmol) 및 DBU (0.383 ml, 2.54 mmol)를 반응물에 더 첨가한 다음 3.25시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 추출한 다음 1.0 N 수성 염산으로 2회 세

척하였다. 수성층을 다시 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 1.0 N 수성 염산, 0.1 M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  및 다시 1.0 N 수성 염산으로 순차적으로 세척한 다음 마지막으로 염수로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 진공하에 제거하여 조 생성물을 황색 고체로서 949 mg 수득하였다. 상기 조 생성물을 2.6 g의 실리카 겔 상에 흡착시키고, 디클로로메탄 중 2% 메탄올로 충전된 28.7 g의 실리카 겔 슬러리 상에서 크로마토그래프하고 디클로로메탄 중 2% 메탄올로 용리하였다. 순수한 생성물 분획을 합하고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공하에 제거하여 표제 화합물을 무정형 황색 고체로서 465 mg (59%) 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 1.20 (m, 1 H) 1.30 (t,  $J=7.17$  Hz, 3 H) 1.33 - 1.48 (m, 2 H) 1.55 (br.s, 4 H) 1.78 (d,  $J=9.46$  Hz, 2 H) 1.87 - 2.14 (m, 6 H) 2.32 - 2.42 (m, 2 H) 2.55 - 2.69 (m, 2 H) 2.79 - 2.92 (m, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 4.25 (br.s, 2 H) 4.53 - 4.63 (m, 1 H) 4.71 (d,  $J=10.68$  Hz, 1 H) 4.97 (d,  $J=14.34$  Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.94 (d,  $J=2.44$  Hz, 1 H) 7.07 (dd,  $J=8.55, 2.75$  Hz, 1 H) 7.35 (dd,  $J=8.39, 1.37$  Hz, 1 H) 7.52 (d,  $J=8.85$  Hz, 1 H) 7.73 (d,  $J=1.22$  Hz, 1 H) 7.88 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H).

LC-MS 체류 시간 1.78분; 655  $m/z$  ( $\text{MH}^-$ ). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스테라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95%  $\text{H}_2\text{O}$  / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5%  $\text{H}_2\text{O}$  / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



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

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[10-[[[(시클로부틸술폰닐)아미노]카르보닐]-13-시클로헥실-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-메틸-, 에틸 에스테르 (463 mg, 0.705 mmol)를 THF (6.8 mL) 중에 용해시킨 다음 가열하면서 메탄올 (6.8 mL)을 사용하여 희석하고, 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. THF/메탄올 중의 반응 혼합물에 1.0 N 수성 수산화나트륨 (6.8 mL, 6.8 mmol)을 첨가하였다. 수산화나트륨 용액을 첨가한 후 반응물은 투명한 균질 용액으로 되었다. 반응물을 20시간 동안 질소 분위기하에 실온에서 교반하였다. 반응물을 배스 온도가 실온인 (20°C) 회전 증발기를 사용하여 진공하에 농축시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트 200 ml와 1.0 N 수성 염산 사이에 분배하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 합하고, 1.0 N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 457 mg 수득하였다.

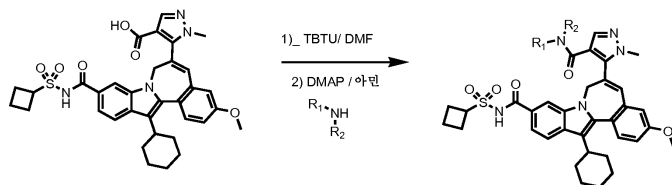
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 0.83 (br.s, 1 H) 1.11 - 1.29 (m, 3 H) 1.30 - 1.60 (m, 4 H) 1.74 (d,  $J=7.93$  Hz, 2 H) 1.87 (br.s, 1 H) 1.94 - 2.07 (m, 5 H) 2.25 - 2.35 (m, 2 H) 2.50 - 2.60 (m, 2 H) 2.78 - 2.87 (m, 1 H) 3.24 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.46 - 4.55 (m, 1 H) 4.67 (br.s, 1 H) 4.99 (br.s, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.93 (d,  $J=2.44$  Hz, 1 H) 7.05 (dd,  $J=8.55, 2.75$  Hz, 1 H) 7.49 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 7.52 (dd,  $J=8.55, 1.53$  Hz, 1 H) 7.81 (d,  $J=1.53$  Hz, 1 H) 7.84 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H).

LC-MS 체류 시간 1.42분; 627  $m/z$  ( $\text{MH}^-$ ). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 4 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95%  $\text{H}_2\text{O}$

/ 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.

[0824] 아미드 커플링에 대한 일반적 절차:

[0825] 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[10-[[[(시클로부틸술포닐)아미노]카르보닐]-13-시클로헥실-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-메틸-

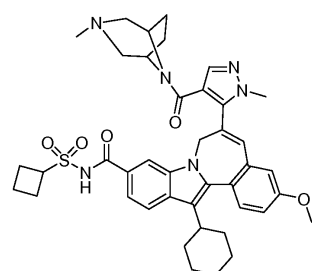


[0826]

[0827] 실온에서 1.25시간 동안 예비혼합된, 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[10-[[[(시클로부틸술포닐)아미노]카르보닐]-13-시클로헥실-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-메틸- (0.639 mL, 0.072 mmol) 및 TBTU (0.639 mL, 0.138 mmol)를 함유하는 저장 용액 639  $\mu$ l를 2 드랩 바이알 안에 넣었다. 반응 혼합물에 DMAP (0.239 mL, 0.358 mmol)를 함유하는 저장 용액 239  $\mu$ l를 첨가한 다음 아민 시약 (0.159 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캡핑하고 밤새 실온에서 교반하였다. 샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세토니트릴을 사용하여 2 mL (또는 4 mL)로 희석하고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5 $\mu$ m 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 20분 (또는 25분)의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 고속 감압기를 사용하여 밤새 가열하면서 생성물 분획(들)로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다.

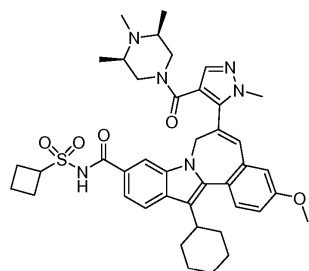
[0828]

[0829] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복시아미드, N-(시클로부틸술포닐)-13-시클로헥실-3-메톡시-6-[1-메틸-4-[(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-



[0830]

[0831] LC-MS 체류 시간 1.55분; 735 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메넥스-루나 10 $\mu$ m C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 mL/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0832]

[0833]

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

[0834]

일반적 아미드 커플링에 대한 절차를 참조한다. 샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세트니트릴을 사용하여 2 ml로 희석하여 가용화시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5μm 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 90% 용매 A / 10% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 20분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세트니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세트니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 생성물의 체류 시간은 8.3분이었다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.99 - 1.32 (m, 7 H) 1.32 -

1.66 (m, 3 H) 1.80 (d, J=8.55 Hz, 2 H) 1.88 - 2.13 (m, 6 H) 2.35 (s, 2 H) 2.54 (s, 2 H)

2.66 (s, 2 H) 2.92 (s, 2 H) 3.02 - 3.71 (m, 10 H) 3.80 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 4.08 (s, 1

H) 4.49 - 4.67 (m, 2 H) 4.92 (d, J=12.21 Hz, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 6.97 (d, J=2.44 Hz, 1

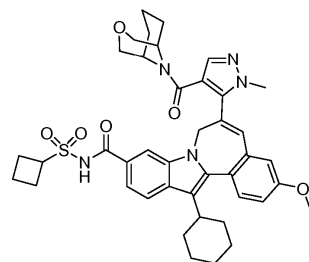
H) 7.11 (dd, J=8.39, 2.29 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 2 H) 7.78

(s, 1 H) 7.92 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 9.71 (s, 1 H).

[0835]

[0836]

LC-MS 체류 시간 1.49분; 737 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10μ C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0837]

[0838]

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

[0839]

일반적 아미드 커플링에 대한 절차를 참조한다.

[0840]

샘플은 아세트니트릴을 사용하여 4 ml로 희석하였다. 이 샘플은 상기 실험 샘플보다 낮은 용해도를 나타내어서 아세트니트릴 중에 완전히 가용화시키기 위해서는 2 ml 이상의 부피가 요구된다.

[0841]

샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세트니트릴을 사용하여 4 ml로 희석하고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5μm 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 20분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10%

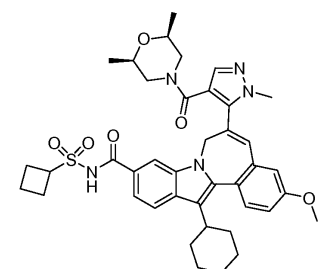
아세트오니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세트오니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 정제는 2 ml씩 2회 주입하여 수행하였다. 생성물의 체류 시간은 13.9분이었다.

[0842] 고속 감압기를 사용하여 밤새 가열하면서 생성물 분획으로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 단리된 표제 화합물의 중량은 38.6 mg이었다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.85 (m, 1 H) 1.21 (m, 2 H) 1.31 - 1.57 (m, 6 H) 1.77 (d, *J*=8.24 Hz, 3 H) 1.89 - 2.14 (m, 6 H) 2.15 - 2.24 (m, 1 H) 2.30 (d, *J*=11.29 Hz, 1 H) 2.34 - 2.43 (m, 2 H) 2.57 - 2.79 (m, 2 H) 2.86 (t, *J*=10.53 Hz, 1 H) 2.94 - 3.41 (m, 9 H) 3.51 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 3.62 (d, *J*=10.68 Hz, 1 H) 3.86 (s, 1 H) 3.93 (s, 5 H) 4.51 - 4.68 (m, 2 H) 4.83 - 5.06 (m, 1 H) 6.78 - 6.89 (m, 1 H) 6.94 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 7.63 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.66 - 7.81 (m, 2 H) 7.90 (t, *J*=9.16 Hz, 1 H) 10.19 (s, 0.2 H) 10.44 (s, 0.7 H).

[0843]

[0844] LC-MS 체류 시간 1.62분; 736 *m/z* (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0845]

[0846] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, N-(시클로부틸술포닐)-13-시클로헥실-6-[4-[[[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-

[0847] 일반적 아미드 커플링에 대한 절차를 참조한다.

[0848] 샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세트오니트릴을 사용하여 2 ml로 희석하고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5uM 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 25분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세트오니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세트오니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 생성물의 체류 시간은 13.5분이었다.

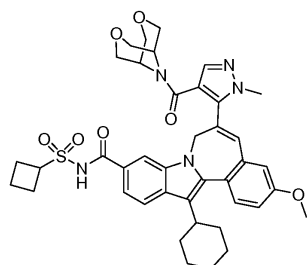
[0849] 고속 감압기를 사용하여 밤새 가열하면서 생성물 분획으로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.68 (br.s, 3 H) 0.78 (m, 1 H) 0.81 - 0.91 (m, 1 H) 1.12 - 1.32 (m, 2 H) 1.32 - 1.50 (m, 3 H) 1.79 (d, *J*=11.29 Hz, 2 H) 1.90 - 2.01 (m, 3 H) 2.01 - 2.16 (m, 5 H) 2.18 - 2.27 (m, 1 H) 2.28 - 2.36 (m, 1 H) 2.35 - 2.46 (m, 1 H) 2.60 - 2.82 (m, 3 H) 2.83 - 3.11 (m, 5 H) 3.12 - 3.31 (m, 2 H) 3.42 (s, 1 H) 3.81 - 3.94 (m, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.51 - 4.70 (m, 2 H) 4.90 (d, *J*=14.34 Hz, 1 H) 6.79 - 6.90 (m, 1 H) 6.95 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H) 7.13 (dd, *J*=8.55, 2.14 Hz, 1 H) 7.60 (dd, *J*=24.57, 8.39 Hz, 2 H) 7.69 (d, *J*=16.48 Hz, 1 H) 7.91 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 10.03 (s, 0.3 H) 10.42 (s, 0.7 H).

[0850]

[0851] LC-MS 체류 시간 1.85분; 724 *m/z* (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였

다. 용리 조건은 4 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 2분의 유지 시간 및 5분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0852]

[0853] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, N-(시클로부틸술폰닐)-13-시클로헥실-6-[4-(3,7-디옥사-9-아자바이지시클로[3.3.1]논-9-일카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-

[0854] 실온에서 1.25시간 동안 예비혼합된, 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[10-[(시클로부틸술폰닐)아미노]카르보닐]-13-시클로헥실-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-메틸- (0.639 mL, 0.072 mmol) 및 TBTU (0.639 mL, 0.138 mmol)를 함유하는 저장 용액 639 uL를 2 드롭 바이알 안에 넣었다. 반응 혼합물에 DMAP (0.239 mL, 0.358 mmol)를 함유하는 저장 용액 239 uL를 첨가한 다음 아민 시약 3,7-디옥사-9-아자바이지시클로[3.3.1]논-9-일카르보닐 (38.0 mg, 0.229 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캐핑하고 실온에서 교반하였다. LCMS에 의한 반응 혼합물의 분석은 단지 미량의 생성물이 존재함을 나타냈다. 반응물을 3일 동안 실온에서 캐핑하여 둔 다음 HATU (92 mg, 0.242 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 캐핑하고 밤새 실온에서 교반하였다. LCMS는 완전한 반응을 나타냈다. 반응물을 추가 2일 (주말) 동안 실온에서 교반하였다.

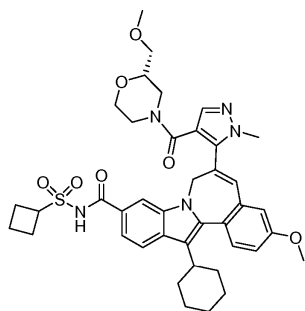
[0855] 샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 반응물을 아세토니트릴을 사용하여 2 mL로 희석하고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5uM 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 25분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 생성물의 체류 시간은 10.72분 및 11.03분에서 분할된 피크로 관찰되었다. 고속 감압기를 사용하여 밤새 가열하면서 생성물 분획으로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다.

[0856] 각각의 생성물 분획의 1H NMR 분석은 동일한 NMR 스펙트럼을 제공하였다. 생성물 분획을 합하여 바이알에 넣고, 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 황색 무정형 고체로서 34.5 mg (65%) 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.11 - 1.27 (m, 1 H) 1.31 - 1.52 (m, 3 H) 1.71 - 1.83 (m, J=8.85 Hz, 2 H) 1.92 - 2.15 (m, 6 H) 2.31 (s, 1 H) 2.38 (s, 1 H) 2.55 - 2.77 (m, 3 H) 2.81 - 2.91 (m, 1 H) 3.25 (s, 1 H) 3.33 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 3.42 (s, 2 H) 3.55 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.62 - 3.80 (m, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 4.23 (s, 3 H) 4.53 - 4.66 (m, 2 H) 4.93 (d, J=15.26 Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 6.95 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=8.54, 2.75 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.93 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 10.09 (s, 1 H).

[0857]

[0858] LC-MS 체류 시간 1.50분; 738 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스텔라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 mL/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0859]

[0860]

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

[0861]

실온에서 1.25시간 동안 예비혼합된, 1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[10-[(시클로부틸술포닐)아미노]카르보닐]-13-시클로헥실-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-메틸- (0.091 M) (0.787 mL, 0.072 mmol) 및 TBTU (0.213 M) (0.787 mL, 0.168 mmol)를 함유하는 저장 용액 787  $\mu$ l를 2 드랩 바이알 안에 넣었다. 반응 혼합물에 DMAP (48.0 mg, 0.393 mmol)를 첨가한 다음, 이 경우 아민 시약으로서 (S)-2-(메톡시메틸)모르폴린 히드로클로라이드 (30.4 mg, 0.181 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캐핑하고 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 아세토니트릴로 희석한 다음 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 1.19 (m, 1 H) 1.31 - 1.54 (m, 3 H) 1.79 (d,  $J$ =10.38 Hz, 2 H) 1.90 - 2.20 (m, 7 H) 2.23 - 2.55 (m, 3 H) 2.58 - 2.82 (m, 4 H) 2.82 - 3.13 (m, 6 H) 3.11 - 3.49 (m, 5 H) 3.90 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.51 - 4.67 (m, 2 H) 4.78 - 4.96 (m, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.12 (dd,  $J$ =8.55, 2.44 Hz, 1 H) 7.56 (d,  $J$ =8.55 Hz, 1 H) 7.59 (d,  $J$ =7.63 Hz, 1 H) 7.63 - 7.74 (m, 2 H) 7.90 (t,  $J$ =9.00 Hz, 1 H) 10.09 (s, 0.3 H) 10.41 (s, 0.6 H).

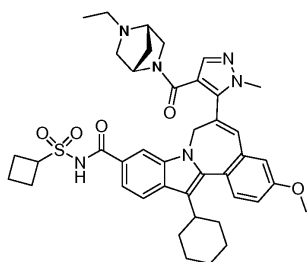
[0862]

[0863]

LC-MS 체류 시간 1.62분; 740 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스테라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 2분의 유지 시간 및 5분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.

[0864]

하기 실시예는 유사한 방식으로 제조할 수 있었다.



[0865]

[0866]

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

[0867]

HPLC 방법: 샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 반응 혼합물을 아세토니트릴을 사용하여 2 ml로 희석하고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5 $\mu$ M 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 20분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 생성물의 체류 시간은 5.71분이었다. 중간 가열로 설정된 고속 감압기를 사용하여 생성물

분획으로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다.

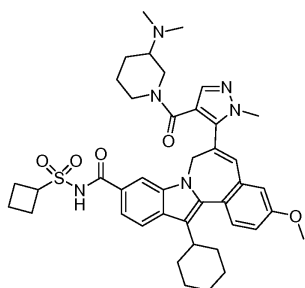
[0868] 상기 샘플의 양성자 NMR은 회전이성질체의 특성을 나타냈다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.49 (s, 0.3 H) 0.96 - 1.29 (m, 2.2 H) 1.30 - 1.59 (m, 3.3 H) 1.79 (d, *J*=11.60 Hz, 1.8 H) 1.86 - 2.17 (m, 3.8 H) 2.19 - 2.46 (m, 2.1 H) 2.49 - 3.74 (m, 6.4 H) 3.76 - 4.21 (m, 5.1 H) 4.24 - 4.39 (m, 0.8 H) 4.43 - 4.70 (m, 1.4 H) 4.73 - 5.07 (m, 1.0 H) 5.23 (s, 0.1 H) 6.73 (d, *J*=29.30 Hz, 0.4 H) 6.88 - 7.00 (m, 0.8 H) 7.04-7.13 (m, 0.7 H) 7.44 - 7.60 (m, 0.9 H) 7.58 - 7.96 (m, 2.0 H) 8.19 (s, 0.1 H) 10.43 (d, *J*=81.79 Hz, 0.4 H) 11.20 (d, *J*=87.28 Hz, 0.5 H) 12.46 (s, 0.6 H)

[0869]

[0870]

LC-MS 체류 시간 1.60분; 737 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메넥스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0871]

[0872]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, N-(시클로부틸술폰닐)-13-시클로헥실-6-[4-[[3-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-

[0873]

HPLC 방법: 샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 반응물을 아세토니트릴 및 매우 소량의 메탄올을 사용하여 4 ml로 희석하고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5uM 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 20분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 생성물의 체류 시간은 5.37분이었다. 화합물은 2 ml씩 2회 주입하여 정제하였다.

[0874]

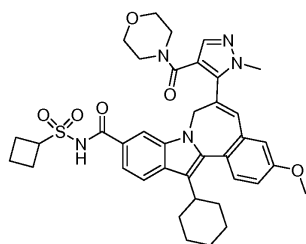
양성자 NMR 스펙트럼에서 피크는 일반적으로 넓었고, 이는 분자에서 제한된 회전의 특성이다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.13 - 1.32 (m, 2 H) 1.32 - 1.59 (m, 5 H) 1.79 (s, 3 H) 1.89 - 2.18 (m, 7 H) 2.36 (s, 2 H) 2.48 - 2.76 (m, 8 H) 2.88 (s, 1 H) 3.51 (s, 1 H) 3.60 - 3.91 (m, 7 H) 3.93 (s, 3 H) 4.24 (s, 0.6 H) 4.47 - 4.68 (m, 2 H) 4.84 (d, *J*=13.43 Hz, 1 H) 6.86 - 6.98 (m, 1 H) 7.07 - 7.17 (m, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.58 - 7.84 (m, 2 H) 7.93 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 10.07 (s, 1 H).

[0875]

[0876]

LC-MS 체류 시간 1.56분; 739 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메넥스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0877]

[0878]

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

[0879]

HPLC 방법: 샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 반응 혼합물을 아세토니트릴을 사용하여 4 ml로 희석하고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5μm 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 50% 용매 A / 50% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 20분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 화합물은 2 ml씩 2회 주입하여 정제하였다.

[0880]

고속 감압기를 사용하여 밤새 가열하면서 생성물 분획으로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 디클로로메탄을 사용하여 생성물 분획을 합하고, 용매를 진공하에 제거하여 표제 화합물을 무정형 황색 고체로서 35.4 mg (71%) 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.22 (m, 1 H) 1.33 - 1.55

(m, 3 H) 1.79 (d, J=10.68 Hz, 2 H) 1.91 - 2.21 (m, 7 H) 2.37 (d, J=29.60 Hz, 3 H)

2.56 - 2.79 (m, 4 H) 2.78 - 2.96 (m, 4 H) 3.12 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.53

- 4.65 (m, 2 H) 4.89 (d, J=14.95 Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 6.95 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.12

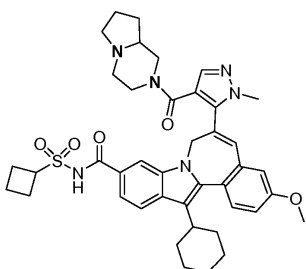
(dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.67 (s,

1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.93 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 10.24 (s, 1 H).

[0881]

[0882]

74814-024-a에 대한 LCMS: LC-MS 체류 시간 1.61분; 696 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스테라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0883]

[0884]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, N-(시클로부틸술폰닐)-13-시클로헥실-6-[4-[(헥사히드로피클로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)카르보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-

[0885]

HPLC 방법: 샘플을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 반응물을 아세토니트릴 및 미량의 메탄올을 사용하여 4 ml로 희석하고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5μm 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 25분의 작

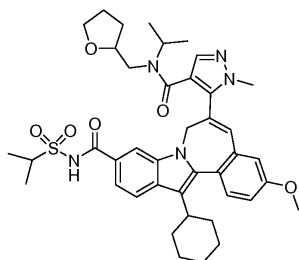
동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 생성물의 체류 시간은 5.72분이었다.

[0886] 화합물은 2 ml씩 2회 주입하여 정제하였다. 중간 가열로 설정된 고속 감압기를 사용하여 생성물 분획으로부터 휘발성 물질을 밤새 진공하에 제거하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.24 (s, 1 H) 1.30 - 1.45 (m, 2 H) 1.31 - 1.45 (m, 2 H) 1.58 (9중항, 2 H) 1.78 (s, 4 H) 1.88 - 2.24 (m, 9 H) 2.34 (s, 2 H) 2.65 (s, 3 H) 2.74 - 3.18 (m, 3 H) 3.18 - 3.87 (m, 9 H) 3.89 - 3.96 (m, 3 H) 3.96 - 4.35 (m, 3 H) 4.45 - 4.68 (m, 2 H) 4.76 - 5.00 (m, 1 H) 6.80 - 6.95 (m, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.05 - 7.15 (m, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.47 - 7.68 (m, 3 H) 7.68 - 7.81 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 9.94 (s, 1 H) 12.54 (s, 1 H).

[0887]

[0888] LC-MS 체류 시간 1.61분; 735 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스테라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0889]

[0890] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-메틸-4-[[[(1-메틸에틸)[(테트라히드로-2-푸라닐)메틸]아미노]카르보닐]-1H-피라졸-5-일]-

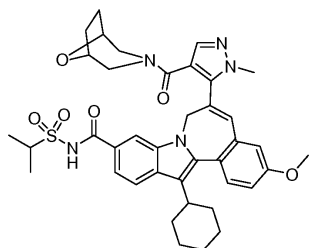
[0891]

2 드램 바이알에서, 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-메틸- (51.1 mg, 0.083 mmol)을 DMF (829 μl) 중에 용해시키고, HATU (66.3 mg, 0.174 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.2시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. DMAP (41.5 mg, 0.340 mmol)를 반응물에 첨가하고 용해될 때까지 교반한 다음, 아민 시약 이소프로필-(테트라히드로-푸란-2-일메틸)-아민 (36 μl, 0.251 mmol)을 첨가하고, 반응물을 질소하에 캠퍼하고 17시간 동안 실온에서 교반하였다. 주해 - 아민 시약의 추정 밀도는 1 g/cc였고, 중요한 측면은 정확한 화학량론이 아니라 과잉의 아민이 존재한다는 것이다. 생성물을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세토니트릴 / DMF (1:1) (2 ml) 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5uM 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 25분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 생성물의 체류 시간은 13.3분이었다. 생성물 분획을 취하고 회전 증발기를 사용하여 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 표제 화합물을 무정형 황색 고체로 단리하였다 (47.4 mg, 77%). 양성자 NMR 스펙트럼은 제한된 회전의 특성을 나타냈다 (넓은 회전이성질체성 피크).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.61 (s, 1.6 H) 0.80 - 1.11 (m, 5.1 H) 1.23 (s, 2.7 H) 1.31 - 1.57 (m, 10.7 H) 1.76 (s, 4.0 H) 1.87 - 2.13 (m, 5.9 H) 2.20 (s, 2.4 H) 2.38 - 2.75 (m, 0.7 H) 2.78 - 2.92 (m, 1.2 H) 3.06-3.25 (m, 1.3 H) 3.37 - 3.82 (m, 6.9 H) 3.91 (s, 3.9 H) 3.97 - 4.27 (m, 2.0 H) 4.56 (d, *J*=12.82 Hz, 0.9 H) 4.93 - 5.23 (m, 0.9 H) 6.87 (s, 1.0 H) 6.94 (d, *J*=2.44 Hz, 1.0 H) 7.07 (d, *J*=7.93 Hz, 1.0 H) 7.51 (d, *J*=7.93 Hz, 1.1 H) 7.57 (s, 2.2 H) 7.81 - 8.01 (m, 2.1 H) 9.48 - 9.81 (m, 0.6 H) 9.98 (s, 0.5 H).

[0892]

[0893] LC-MS 체류 시간 1.76분; 740 m/z (MH<sup>-</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 워터스 엑스테라 MS 7u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0894]

[0895] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 13-시클로헥실-3-메톡시-N-[(1-메틸에틸)술포닐]-6-[1-메틸-4-(8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-

[0896]

2 드램 바이알에서, 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-메틸- (50.8 mg, 0.082 mmol)을 DMF (824 μL) 중에 용해시키고 HATU (72.2 mg, 0.190 mmol)를 첨가한 다음 반응물을 실온에서 1시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. DMAP (41.8 mg, 0.342 mmol)를 반응물에 첨가하고 용해될 때까지 교반한 다음, 아민 시약 8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄 히드록로라이드 (30.6 mg, 0.205 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소하에 캠퍼링하고 밤새 실온에서 교반하였다. 생성물을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 반응물을 수성 아세트산을 사용하여 산성화시킨 다음 아세트니트릴을 사용하여 2 ml로 희석하고, 0.45 μm 시린지 필터를 사용하여 여과하였다. 여과물을 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5μm 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 20분의 구배 시간 및 25분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세트니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세트니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 생성물을 13.99 내지 14.70분의 단일 분획으로서 수집하였다. 중간 가열로 설정된 고속 감압기를 사용하여 생성물 분획으로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다.

[0897]

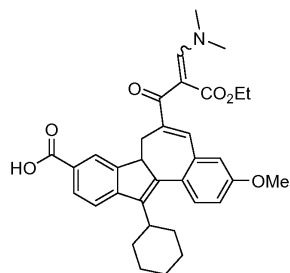
표제 화합물을 황색 무정형 고체로서 단리하였다 (46.0 mg, 78% 수율).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.26 - 1.05 (m, 1.2 H) 1.14 - 1.32 (m, 1.9 H) 1.33 - 1.45 (m, 2.3 H) 1.49 (dd, J=14.04, 6.71 Hz, 7.1 H) 1.53 - 1.72 (m, 3.4 H) 1.79 (d, J=9.77 Hz, 2.2 H) 1.97 (d, J=10.99 Hz, 1.2 H) 2.02 - 2.15 (m, 3.1 H) 2.27 (d, J=11.29 Hz, 0.7 H) 2.86 (t, J=11.60 Hz, 1.6 H) 3.02 (d, J=8.85 Hz, 1.5 H) 3.16 (s, 3.9 H) 3.32 (d, J=11.60 Hz, 1.1 H) 3.73 - 3.87 (m, 2.1 H) 3.90 (s, 2.8 H) 3.92 - 3.97 (m, 3.4 H) 4.00 - 4.11 (m, 1.4 H) 4.59 (d, J=15.26 Hz, 1.0 H) 4.86 (d, J=14.34 Hz, 0.8 H) 5.04 (s, 0.3 H) 6.86 (s, 1.0 H) 6.95 (s, 1.0 H) 7.11 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1.0 H) 7.54 (d, J=8.85 Hz, 1.2 H) 7.57 - 7.77 (m, 2.7 H) 7.80 - 8.02 (m, 1.3 H) 9.74 (s, 0.2 H) 10.11 (s, 0.7 H).

[0898]

[0899]

LC-MS 체류 시간 1.61분; 710 m/z (MH<sup>-</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0900]

[0901]

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

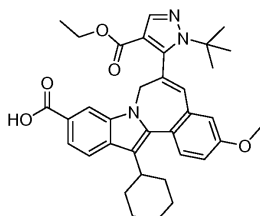
[0902]

50 ml 둥근 바닥 플라스크에서, tert-부틸 13-시클로헥실-6-((2E,Z)-3-(디메틸아미노)-2-(에톡시카르보닐)-2-프로페노일)-3-메톡시-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실레이트 (538 mg, 0.879 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (5 mL) 중에 용해시킨 다음 TFA (5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 TFA의 첨가 후 보다 진한 적색으로 변하였다. 반응물을 질소 분위기하에 두고 2.25시간 동안 실온에서 교반하였다. 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공하에 제거하고, 유성 적색 잔류물을 디클로로메탄/벤젠 중에 용해시키고, 휘발성 물질을 회전 증발기 상에서 진공하에 제거하였다. 생성된 적색 오일을 취하여 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 1.0 N 수성 염산으로 세척하였다. 수성층을 다시 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 1.0 N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기층을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과한 다음 용매를 진공하에 제거하여 적색 빛이 나는 주황색 오일을 수득하였고, 이를 벤젠 중에 용해시키고 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 표제 화합물을 적색-주황색 포말체로서 519 mg 수득하였다. 상기 화합물을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0903]

LC-MS 체류 시간 1.86분; 555 m/z (MH<sup>-</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.

[0904]



[0905]

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

[0906]

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- (101 mg, 0.181 mmol)를 에탄올 (726  $\mu$ L) 및 디옥산 (181  $\mu$ L) 중에 용해시켰다. 반응물에 트리에틸아민 (59  $\mu$ L, 0.423 mmol)을 첨가한 다음 히드라진 시약 tert-부틸히드라진 히드로클로라이드 (23.6 mg, 0.189 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캡핑하고 45분 동안 마이크로웨이브 하에 160°C로 가열하였다. 반응물을 회전 증발기를 사용하여 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 1.0 N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 다음 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 황색 무정형 고체를 91 mg 수득하였다. 상기 생성물을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 샘플을 아세토니트릴 / DMF 혼합물 중에 용해시키고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5 $\mu$ m 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 20분의 구배 시간 및 30분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세토니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세토니트릴, 10% 물, 0.1% TFA

의 용매계를 사용하였다.

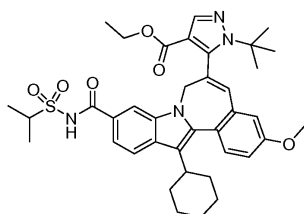
[0907] 상기 주요 이성질체 생성물의 체류 시간은 18.54분이었다. 부차적 위치 이성질체인 알킬화된 피라졸은 20.54분의 체류 시간에서 수집하였다.

[0908] 생성물 분획으로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 표제 화합물을 황색 무정형 고체로서 29.8 mg 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.09 (s, 9 H) 1.18 - 1.56 (m, 8 H) 1.63 (d, 1 H) 1.78 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H) 1.88 - 2.22 (m, 5 H) 2.89 (t, *J*=11.75 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.27 (s, 2 H) 4.84 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 4.96 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.90 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.05 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 7.76 (dd, *J*=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.88 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H).

[0909]

[0910] LC-MS 체류 시간 2.20분; 580 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로메스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0911]

[0912] 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-(1,1-디메틸에틸)-, 에틸 에스테르

[0913]

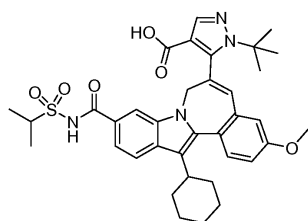
2 드램 바이알에서, 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-(1,1-디메틸에틸)-4-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시- (139 mg, 0.239 mmol)를 디클로로메탄 (2.4 ml) 중에 용해시키고, 반응물에 프로판-2-술포나미드 (98 mg, 0.796 mmol) 및 DMAP (90 mg, 0.737 mmol)를 첨가한 다음 EDC (70.3 mg, 0.367 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캡핑하고 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 HPLC에 의해 모니터링한 다음 24시간 동안 실온에서 질소 분위기하에 교반을 계속하였다.

[0914]

후속적 HPLC 분석은 마지막 24시간 동안에 반응 조성에서 구별가능한 변화가 없음을 나타내었다. 회전 증발기를 사용하여 반응물로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 반응 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1.0 N 수성 염산, 0.1 M 수성 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 및 1.0 N 수성 염산으로 순차적으로 세척한 다음 염수로 세척하였다. 유기상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과한 다음 용매를 진공하에 제거하였다. 생성물을 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 생성물을 무정형 황색 고체로서 165 mg 수득하였다. 상기 생성물을 어떠한 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0915]

LC-MS 체류 시간 2.03분; 685 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로메스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0916]

[0917]

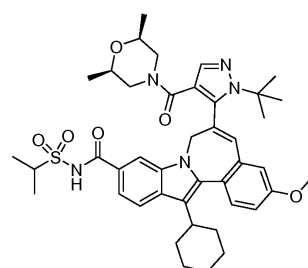
1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술폰닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1,1-디메틸에틸)-

[0918]

1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술폰닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1,1-디메틸에틸)-, 에틸 에스테르 (164 mg, 0.239 mmol)를 THF (3 mL) 및 메탄올 (3.00 mL) 중에 용해시킨 다음 반응물에 1.0 N 수성 수산화나트륨 (3.00 mL)을 첨가하고, 반응물을 질소 분위기하에 두고 25시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 가열 없이 회전 증발기를 사용하여 진공하에 농축시킨 다음 에틸 아세테이트와 1.0 N 수성 염산 사이에 분배하였다. 에틸 아세테이트 층을 1 N 수성 염산으로 세척하고, 수성층을 합한 다음 다시 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음 용매를 회전 증발기를 사용하여 진공하에 제거하였다. 생성물을 실온에서 진공하에 건조시켜 황색 무정형 고체로서 158.4 mg 수득하였다. 상기 생성물을 어떠한 추가의 정제 없이 이용하였다.

[0919]

LC-MS 체류 시간 1.54분; 657 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메넥스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트ونی트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트ونی트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0920]

[0921]

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

[0922]

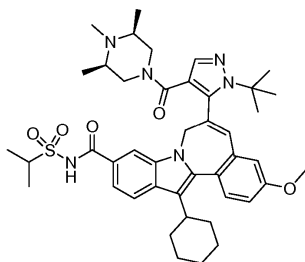
1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술폰닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1,1-디메틸에틸)- (60 mg, 0.091 mmol)을 DMF (911 μL) 중에 용해시켰다. 반응물에 HATU (81.5 mg, 0.214 mmol)를 첨가한 다음 반응물을 질소 분위기하에 캠퍼하고 1.25시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물에 DMAP (45.9 mg, 0.376 mmol)를 첨가한 다음 아민 시약 (2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린 (34 μL, 0.275 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캠퍼하고 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성물을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 반응물을 아세트ونی트릴 및 2 방울의 수성 아세트산을 사용하여 2 ml로 희석한 다음 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5uM 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 20분의 구배 시간 및 30분의 작동 시간을 사용하였고, %A = 10% 아세트ونی트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세트ونی트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 생성물의 체류 시간은 18.5분이었다. 생성물 분획을 합하고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공하에 제거하였다. 샘플을 실온에서 진공하에 건조시켜 무정형 황색 막으로서 32.5 mg 수득하였다. 1H NMR 결과는 넓고 분할된 피크로의 제한된 회전의 특성이었다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.66 (d, *J*=6.10 Hz, 2.4 H)  
 0.71 (d, *J*=6.10 Hz, 2.3 H) 0.78 (dd, *J*=11.29, 6.10 Hz, 1.8 H) 1.10 (s, 1.2 H) 1.25  
 (dd, *J*=13.73, 6.71 Hz, 3.0 H) 1.35 - 1.44 (m, 2.5 H) 1.46 (t, *J*=7.02 Hz, 4.7 H) 1.54  
 (d, *J*=6.71 Hz, 3.7 H) 1.67 (s, 0.6 H) 1.71 (s, 6.8 H) 1.72 - 1.75 (m, 2.7 H) 1.79 (d,  
*J*=11.90 Hz, 2.5 H) 1.83 - 1.92 (m, 1.0 H) 1.98 (d, *J*=12.51 Hz, 2.2 H) 2.02 - 2.21 (m,  
 7.9 H) 2.21 - 2.30 (m, 1.4 H) 2.80 - 2.95 (m, 2.3 H) 3.04 (d, *J*=42.42 Hz, 0.6 H) 3.23  
 (d, *J*=13.73 Hz, 0.3 H) 3.34 (d, *J*=12.82 Hz, 0.8 H) 3.92 (d, *J*=4.88 Hz, 0.5 H) 3.95  
 (s, 3.0 H) 4.04 - 4.13 (m, 1.1 H) 4.49 - 4.58 (m, 1.0 H) 4.79 (d, *J*=14.65 Hz, 0.3 H)  
 4.86 (d, *J*=15.26 Hz, 0.7 H) 6.78 (s, 0.8 H) 6.85 (s, 0.3 H) 6.87 (d, *J*=2.75 Hz, 0.8 H)  
 6.91 (s, 0.3 H) 7.14 (dd, *J*=8.55, 2.44 Hz, 1.0 H) 7.55 - 7.60 (m, 0.9 H) 7.60 - 7.64  
 (m, 2.3 H) 7.64 - 7.68 (m, 1.0 H) 7.83 - 7.95 (m, 1.3 H) 10.32 (s, 0.3 H) 10.60 (s, 0.7  
 H).

[0923]

[0924]

LC-MS 체류 시간 2.10분; 754 *m/z* (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노  
 메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였  
 다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의  
 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O  
 / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS  
 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0925]

[0926]

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

[0927]

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-(1,1-디메틸에틸)- (48.8 mg, 0.074 mmol)을 DMF (741 μL) 중에 용해시켰다.  
 반응물에 HATU (65.3 mg, 0.172 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소 분위기하에 캡핑하고 1시간 동안 실온에서 교  
 반하였다. 반응물에 DMAP (53.8 mg, 0.440 mmol)를 첨가한 다음 아민 시약 (2R,6S)-1,2,6-트리메틸피페라진  
 디히드로클로라이드 (34.5 mg, 0.172 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캡핑하고 18시간 동안 실  
 온에서 교반하였다. 생성물을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커  
 버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 반응물을 몇 방울  
 의 수성 아세트산을 사용하여 산성화시키고, 아세트오니트릴을 사용하여 2 ml로 희석한 다음 워터스 선파이어 프  
 랩 C18 OBD, 5uM 19 mm x 100 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출  
 기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A /  
 100% 용매 B의 구배, 20분의 구배 시간 및 25분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세트오니트릴, 90% 물,  
 0.1% TFA %B = 90% 아세트오니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 생성물을 8.14분 내지 9.45  
 분에서 수집하였다. 합한 생성물 분획으로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 최종적으로 표제 화합물을 황  
 색 무정형 막으로서 11.1 mg 수득하였다.

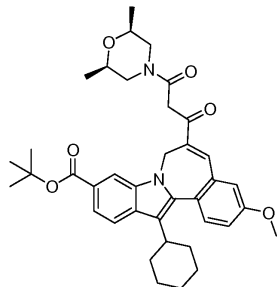
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.93 - 1.34 (m, 9.7 H) 1.37 -  
 1.52 (m, 9.5 H) 1.56 - 1.68 (m, 1.6 H) 1.68 - 1.83 (m, 9.2 H) 1.87 - 2.20 (m, 5.4 H)  
 2.28 - 2.52 (m, 2.0 H) 2.55 - 3.01 (m, 9.4 H) 3.19 (d, *J*=40.59 Hz, 0.8 H) 3.63 (d,  
*J*=134.28 Hz, 2.4 H) 3.83 - 4.04 (m, 4.0 H) 4.54 (d, *J*=14.65 Hz, 0.8 H) 4.76 (d,  
*J*=14.34 Hz, 0.8 H) 6.72 - 6.97 (m, 2.0 H) 7.08 (d, *J*=7.32 Hz, 1.0 H) 7.36 - 7.76 (m,  
 3.4 H) 7.88 (s, 1.2 H) 10.86 (s, 0.5 H) 11.26 (s, 0.4 H).

[0928]

[0929]

LC-MS 체류 시간 1.81분; 767 *m/z* (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노

메넥스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0930]

[0931] 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

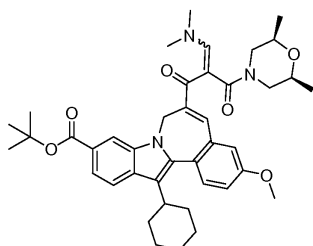
[0932]

250 ml 둥근 바닥 플라스크에서, tert-부틸 13-시클로헥실-6-(3-에톡시-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 분위기하에 두고 9시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트와 1.0 M 수성 시트르산 사이에 분배하였다. 유기층을 1.0 M 수성 시트르산, 0.1 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 다음 용매를 진공하에 제거하여 조 생성물을 주황색-황갈색 포말체로서 3.01 g 수득하였다. 상기 조 생성물을 디클로로메탄 중에 용해시킨 다음 8.2 g의 실리카 겔 상에 흡착시켰다. 조 생성물을 디클로로메탄 중 5% 에틸 아세테이트로 충전된 90 g의 실리카 겔 슬러리 상에서 크로마토그래프하고, 디클로로메탄 중 5% 에틸 아세테이트 → 디클로로메탄 중 10% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하였다. 순수한 생성물 분획을 합한 다음 용매를 회전 증발기를 사용하여 진공하에 제거하여 황색 무정형 고체를 수득하였고, 이를 추가로 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 1.28 g 수득하였다. 덜 순수한 분획에서 생성물을 추가로 0.48 g 수득하였다. LCMS 분석은 목적하는 생성물의 질량에 상응하는 질량의 2개의 피크를 나타냈다. SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 조건의 분취용 HPLC에 의한 2개의 피크의 분할은, 단리 후 분석하였을 때 상호전환된 피크를 야기한다. 샘플 76816-035-a (63 mg)를 아세트오니트릴 / DMF 혼합물 (2:1, 2 ml) 중에 용해시키고, 페노메넥스 루나 C18 30 mm x 100 mm 10u 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 40 mL/분의 유속, 60% 용매 A / 40% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 15분의 구배 시간 및 25분의 작동시간을 사용하였고, %A = 95:5의 물/아세트오니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트 %B = 5:95의 물/아세트오니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트의 용매계를 사용하였다. 2개의 피크를 샘플로부터 단리하였다: 제1 피크의 RT = 16.3분. 두 개의 샘플은 동일한 HPLC 스펙트럼을 나타냈고 단리 후 상호전환을 암시한다.

<sup>1</sup>H 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).

[0933]

[0934] LC-MS 체류 시간 4.21분 (88%); 625 m/z (MH-) 및 5.23분 (12%); 625 m/z (MH-). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메넥스-루나 10u C18 4.6 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 70% 용매 A / 30% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 5분의 구배 시간, 2분의 유지 시간 및 7분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.

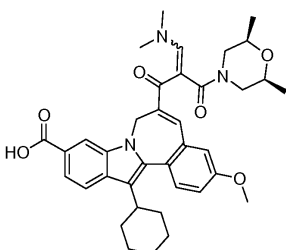


[0935]

[0936] 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

[0937] 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 아세트알 (10 mL) 중에 용해시켰다. 반응물에 콘덴서를 장착하고 질소 분위기하에 두었다. 반응물을 3시간 동안 환류하에 가열한 다음 냉각시키고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공하에 제거한 다음 실온에서 진공하에 건조시켜 생성물을 무정형 주황색 고체로서 수득하였다 (517 mg, 86%).

[0938] LC-MS 체류 시간 4.60분; 682 m/z (MH+). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메넥스-루나 10u C18 4.6 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 4 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 5분의 구배 시간, 2분의 유지 시간 및 7분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다. 이 중간체를 추가의 정제 없이 사용하였다.

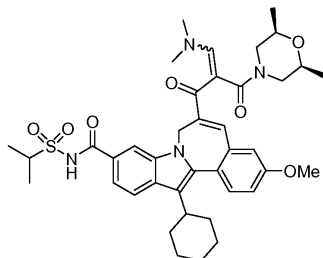


[0939]

[0940] 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-

[0941] 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 분위기하에 두고 2.5시간 동안 교반하였다. 회전 증발기를 사용하여 반응물로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 적색 오일을 수득하였다. 상기 생성물을 벤젠/디클로로메탄 중에 용해시키고, 휘발성 물질을 다시 진공하에 제거하여 적색 포말체를 수득하였다. 상기 생성물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고 1.0 N 수성 염산으로 세척하였다. 수성층을 다시 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척한 다음 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 유기 용액을 여과하고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공하에 제거하여 황갈색-주황색 포말체를 수득하였다. 상기 생성물을 실온에서 진공하에 건조시켜 무정형 황갈색-주황색 고체를 388 mg 수득하였다.

[0942] LC-MS 체류 시간 2.83분; 624 m/z (MH<sup>-</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메넥스-루나 10u C18 4.6 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 4 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 5분의 구배 시간, 2분의 유지 시간 및 7분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



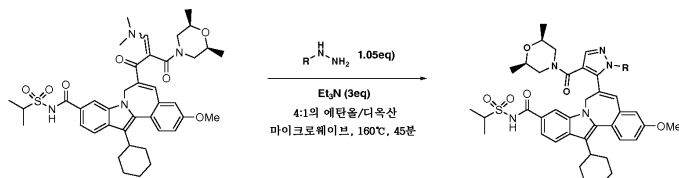
[0943]

[0944] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 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]-

[0945] 25 ml rb 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, 반응물에 프로판-2-술포나미드 (233 mg, 1.892 mmol) 및 DMAP (230 mg, 1.880 mmol)를 첨가한 다음 EDC (177 mg, 0.924 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 두고 18.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고 1.0 N 수성 염산으로 세척하였다. 수성상을 합한 다음 다시 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 1.0 N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 회전 증발기를 사용하여 진공하에 제거하여 무정형 주황색 고체/포말체를 수득하였고, 이를 진공하에 건조시켜 조 생성물을 415 mg 수득하였다.

[0946] LC-MS 체류 시간 3.00분; 729 m/z (MH<sup>-</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메넥스-루나 10u C18 4.6 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 5분의 구배 시간, 2분의 유지 시간 및 7분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.

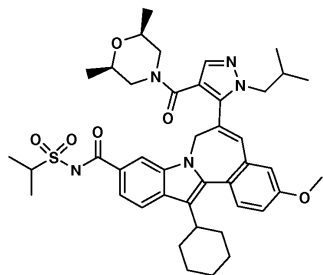
[0947] 상기 조 생성물을 어떠한 추가의 정제 없이 이후 피라졸 합성에서 사용하였다.



[0948]

[0949] 하기 유사체는 하기 기재된 일반적인 방법론을 사용하여 제조할 수 있었다.

[0950] 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드, 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 마이크로웨이브 반응 용기 안의 상기 반응물에 히드라진 시약 (0.146 mmol)을 첨가한 다음 TEA (58.2 μL, 0.417 mmol)를 첨가하였다. 용기를 질소 분위기하에 캡핑하고 45분 동안 160°C에서 가열하였다. 반응물을 DMF/아세트오니트릴로 희석하고, 생성된 화합물을 역상 HPLC에 의해 정제하였다.



[0951]

[0952]

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

[0953]

상기 화합물은 구매 방법 Bin# 16을 사용하여, 하기 열거된 기기 장치를 사용한 역상 HPLC를 사용하여 분리하였다. 디오넥스 APS-3000: 크로멜레온 6.70 sp1 LC 소프트웨어; 테르모-핀니간 엑스칼리부르(Thermo-Finnigan Xcalibur) MS 소프트웨어; 디오넥스 P680 분석용 이중 펌프; 디오넥스 PP150 이중 펌프 프랩; 디오넥스 UVD340U UV 분광계; 폴리머 랩 PL-ELS 1000 ELS 검출기; 테르모-핀니겐(Thermo-Finnigen) MSQ 서베이어 플러스(Surveyor Plus) 질량 분광계. LC 조건: 컬럼; 워터스 엑스브릿지(Waters Xbridge) 19 x 200 mm 5 um C18; 가드(Guard) 컬럼; 워터스 엑스브릿지 19 x 10 mm 5 um C18; 이동상; A = 물, 20 mM NH<sub>4</sub>OH; B = CAN. LC-MS 체류 시간 5.47분; 756.87 m/z (MH<sup>+</sup>). 매스링크스 4.0 SP4, 및 하르니(Harney) 4-포트 주입 모듈로의 CTC-Leap HTS-PAL 오토샘플러, 워터스 1525 이중 펌프, 220 nm에서의 워터스 2488 UV 검출기, 폴리머 랩 1000 ELS 검출기 (증발 온도 = 90°C, 분무기 온도 = 80°C) 및 4-방식 MUX 공급원으로의 워터스 LCT 질량 분광계가 장착된 시스템을 사용하여 LC 데이터를 기록하였다. 샘플을 아센티스(Ascentis) 4.6 x 50 mm 5um C18 컬럼을 사용하여 분석하였다. 용리 조건은 2 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구매, 8분의 구매 시간, 1분의 유지 시간 및 9분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 이온화는 ESI 양성 모드로 워터스 LCT 질량 분광계를 사용하였다.



[0954]

[0955]

메틸 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 메틸 1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트

[0956]

메틸 2-((디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부타노에이트 (1.712 g, 10 mmol)를 질소 분위기하의 0°C의 디에틸 에테르 (50 mL) 중에 현탁시켰다. 이어서, 디에틸 에테르 (13 mL) 중 에틸히드라진 옥살레이트 (1.651 g, 11 mmol), 트리에틸아민 (7.0 mL, 50.2 mmol) 및 에탄올 (6 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 서서히 균질화시키고, 40분 동안 0°C에서 교반을 계속한 후 아이스 배스를 제거하고, 상기 혼합물을 추가 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 에틸 아세테이트와 1.0 N 수성 염산 사이에 분배하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 1.0 N 수성 염산, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 황색 오일을 수득하였고, 이를 벤젠을 사용하여 작은 서양배 모양의 플라스크로 이동시키고, 회전 증발기를 사용하여 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 샘플을 회전 증발기 상에서 잠시 동안 진공하에 건조시켜 황색 액체/오일을 1.549 g 수득하였다.

[0957]

<sup>1</sup>H NMR 분석은 53:46 비의 이성질체 혼합물을 나타내었다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.40 (t, J=7.32 Hz, 3.01 H)

1.46 (t, J=7.32 Hz, 3.56 H) 2.44 (s, 3.45 H) 2.52 (s, 2.99 H) 3.79 (s, 3.49 H) 3.79 (s,

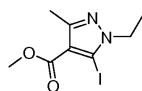
2.79 H) 4.05 - 4.13 (m, 4.44 H) 7.80 (s, 1.09 H) 7.82 (s, 0.86 H).

[0958]

[0959]

LC-MS 체류 시간 0.80분; 169 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구매, 3분의 구매 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O

/ 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0960]

[0961]

메틸 1-에틸-5-요오도-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트

[0962]

100 ml RB에서, 메틸 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 메틸 1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 혼합물 (1.539 g, 9.15 mmol)을 무수 THF (44 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 질소 분위기하에 두고 -78℃로 냉각시킨 다음, 펜탄 중의 2.0 M n-부틸리튬 (5.49 mL, 10.98 mmol)을 적가하였다. 이어서, -78℃의 주황색 용액을 -44℃의 아세토니트릴/CO<sub>2</sub> 배스에 담그고 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 -78℃로 냉각시키고, 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 요오드 (2.55 g, 10.07 mmol)의 용액을 대략 10분에 걸쳐 캐눌라로 첨가하였다. 요오드를 첨가한 후 반응물을 -78℃에서 10분 동안 교반한 다음 냉각 배스를 제거하고, 반응물을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 포화된 염화암모늄 수용액을 사용하여 반응물을 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 반응물을 에틸 아세테이트와 포화된 수성 염화암모늄 사이에 분배하고, 수성 아황산나트륨으로 세척한 다음 다시 포화된 수성 염화암모늄 및 염수로 세척하였다. 생성물 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 황갈색 오일로 단리하였다 (대략 2.1 g). 표제 화합물 (R<sub>f</sub> = 0.66, 아날테크 유니플레이트(Analtech Uniplat) 실리카 겔 GHLF 250 마이크로미터 TLC 플레이트 상에서 50% 에틸 아세테이트 / 헥산으로)을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 단리하였다. 조 반응물을 디클로로메탄을 사용하여 5.5 g의 실리카 겔 상에 흡착시키고, 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼에 충전된 55.9 g의 실리카 겔 슬러리 상에서 크로마토그래프하였다. 헥산 중 10% 에틸 아세테이트에 이어서 헥산 중 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% 및 최종적으로 70% 에틸 아세테이트의 단계 구배로 용리하여 정제된 생성물을 수득하였고, 조 반응물 성분들을 분리하였다.

[0963]

표제 화합물을 거의 무색의 고체로 단리하였다 (424 mg, 30%).

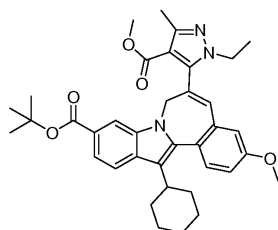
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.40 (t, J=7.17 Hz, 3 H)

[0964]

2.45 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.24 (q, J=7.32 Hz, 2 H).

[0965]

LC-MS 체류 시간 1.19분; 295 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세토니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세토니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0966]

[0967]

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

[0968]

20 ml 마이크로웨이브 용기 안에 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-6-(트리부틸스탄닐)-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (300 mg, 0.409 mmol), 메틸 1-에틸-5-요오도-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (169 mg, 0.573 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (29.6 mg, 0.042 mmol) 및 활성화된 3A 분자체 1 g을 채웠다. 반응 용기를 캠퍼하고, 배기한 다음 질소로 충전시켰다 (3회 반복). 반응물에 디옥산을 첨가하고, 시약들을 실온에서 용해시켰다. 쉼터된 반응물을 17시간 동안 120℃에서 가열하였다. 반응물에 에틸 아세테이트를 첨가한 다음, 반응물을 0.45 μM 와트만 오토바이알 필터를 통해 여과

하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세정하고, 여과물로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 황색 오일을 508 mg 수득하였다. 주석 냄새가 나는 조 생성물을 디옥산 13 ml 중에 용해시키고 불화칼륨 수용액과 함께 2시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 여과하려는 시도는 실패하였으며, 상기 수성/유기 현탁액을 분별 깔때기에 붓고 에틸 아세테이트를 첨가한 다음 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 다음 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 여전히 주석 냄새가 나는 황갈색 오일을 446 mg 수득하였다. 상기 조 생성물을 디클로로메탄을 사용하여 1.1 g의 실리카 겔 상에 흡착시키고, 디클로로메탄으로 로딩한 15.0 g의 실리카 겔 컬럼 슬러리 상에서 정제하였다. 컬럼을 디클로로메탄 → 디클로로메탄 중 2% 에틸 아세테이트의 단계 구배로 용리하고, 최종적으로 디클로로메탄 중 5% 에틸 아세테이트로 플러싱하였다. 생성물 분획을 합한 다음 용매를 진공하에 제거하여 표제 화합물을 무정형 황색 고체로서 수득하였다 (152 mg, 61%). 이 화합물은 미량의 주석이 존재함을 암시하는 희미한 냄새가 났다. 상기 생성물을 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0969] <sup>1</sup>H NMR은 샘플이 아마도 부틸 주석 불순물을 함유하는 것으로 나타날 것이다.

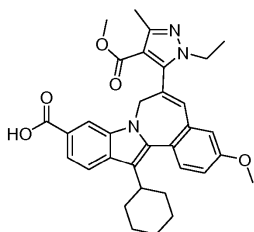
# <sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, 클로로포름 -D) δ ppm 0.64 (s, 3 H) 0.81 - 0.89 (m, 2 H) 0.91 (t, J=7.32 Hz, 2.5 H, Sn 화합물) 1.20 - 1.31 (m, 7 H) 1.31 - 1.41 (m, 3 H) 1.43 - 1.55 (m, 3 H) 1.56 (s, 5 H) 1.58 (s, 8 H) 1.60 - 1.68 (m, 2 H) 1.77 (d, J=9.46 Hz, 2 H) 1.94 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 2.03 (s, 0.9 H, EtOAc) 2.07 (s, 2 H) 2.45 (s, 0.4 H) 2.47 (s, 3 H) 2.53 (s, 0.3 H) 2.85 (t, J=11.90 Hz, 1 H) 3.50 (d, J=54.93 Hz, 3 H) 3.73 - 3.85 (m, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 4.08 - 4.14 (m, 0.8 H, EtOAc 및 불순물) 4.59 (q, J=7.22 Hz, 1 H) 4.66 (d, J=13.43 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=14.04 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.92 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.05 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J=8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.78 - 7.83 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H).

[0970]

[0971]

LC-MS 체류 시간 2.74분; 610 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0972]

[0973]

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

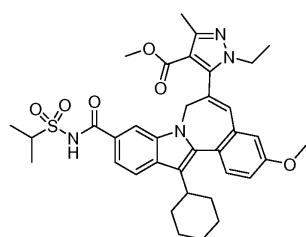
[0974]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-에틸-4-(메톡시카르보닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (151 mg, 0.248 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (2 ml) 중에 용해시키고 TFA (2.000 ml)를 첨가하였다. 반응물을 2.5시간 동안 실온에서 질소 분위기하에 교반하였다. 회전 증발기를 사용하여 반응물로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 주황색/황갈색 오일을 수득하였다. 상기 유성 생성물을 디클로로메탄 및 벤젠의 혼합물 중에 용해시키고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 황색 무정형 고체를 수득하였다. 상기 고체를 벤젠-디클로로메탄 중에 현탁시킨 다음 다시 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 생성물을 실온에서 진공하에 건조시켜 약간의 주석 냄새가 나는 황색 고체를 151 mg 수득하였다. 1.5 내지 2 ml의 디클로로메탄 및 몇 ml의 헥산을 첨가하여 상기 생성물을 연화처리하였다. 상기 현탁액을 환류하에 가열한 다음 냉각시켰다. 담황색 무정형 고체로서의 생성물을 여과하고, 헥산으로 세정한 다음 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 114.7 mg 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름 -D) δ ppm 0.60 (s, 3 H) 0.88 (t, *J*=7.02 Hz, 1 H) 1.19 - 1.33 (m, 3 H) 1.34 - 1.58 (m, 3 H) 1.79 (d, *J*=8.85 Hz, 2 H) 1.96 (s, 1 H) 2.08 (s, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 2.86 (t, *J*=11.60 Hz, 1 H) 3.41 - 3.71 (m, 3 H) 3.73 - 3.89 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.49 (s, 6 H) 4.70 (d, *J*=12.21 Hz, 1 H) 4.96 (d, *J*=12.21 Hz, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.94 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.08 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 7.76 (dd, *J*=8.39, 1.37 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H).

[0975]

LC-MS 체류 시간 1.87분; 552 m/z (MH<sup>-</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0977]

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-에틸-3-메틸-, 메틸 에스테르

[0978]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복실산, 13-시클로헥실-6-[1-에틸-4-(메톡시카르보닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일]-3-메톡시- (109.4 mg, 0.198 mmol)를 디클로로메탄 (2 ml) 중에 현탁시키고, 프로판-2-술포나미드 (82 mg, 0.666 mmol) 및 DMAP (77.8 mg, 0.637 mmol)를 반응물에 첨가하였다. DMAP를 첨가한 후 반응물은 균질한 황색 용액이 되었다. 반응물에 EDC (57.7 mg, 0.301 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소 분위기하에 캡핑하고 2 일 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 회석하고, 1.0 N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과한 다음 용매를 진공하에 제거하여 생성물을 황색 포말체로서 128 mg 수득하였다.

[0979]

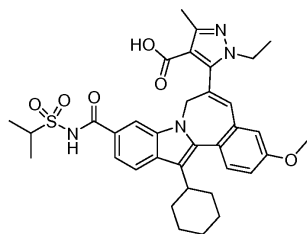
<sup>1</sup>H NMR 분석은 에틸 아세테이트 및 대략 0.24 당량의 프로판-2-술포나미드 시약의 존재를 보여준다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0980]

LC-MS 체류 시간 1.84분; 657 m/z (MH<sup>-</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름 -D) δ ppm 0.66 (s, 2 H) 0.79 - 0.94 (m, 2 H) 1.28 - 1.39 (m, 2 H) 1.45 - 1.49 (m, 6 H) 1.50 - 1.56 (m, 1 H) 1.79 (d, *J*=8.85 Hz, 2 H) 1.96 (s, 2 H) 2.05 - 2.11 (m, 2 H) 2.26 (s, 7 H, H<sub>2</sub>O 피크) 2.49 (s, 3 H) 2.81 - 2.91 (m, 1 H) 3.38 - 3.71 (m, 4 H) 3.74 - 3.88 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.01 - 4.08 (m, 1 H) 4.69 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H) 4.94 (d, *J*=12.51 Hz, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.94 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.08 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 8.30 (s, 1 H).

[0982]



[0983]

[0984]

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-에틸-3-메틸-

[0985]

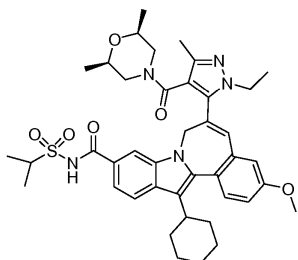
1H-피라졸-4-카르복실산, 5-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로 [2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-에틸-3-메틸-, 메틸 에스테르 (127 mg, 0.193 mmol)를 THF (3 ml) 중에 용해시키고 메탄올 (3 ml)을 상기 용액에 첨가하였다. 수산화나트륨 (3 ml, 3.00 mmol, 1.0 N 수용액)을 균질한 황색 용액 반응물에 첨가하였다. 수산화나트륨 용액의 첨가가 완료된 후, 반응물은 장미빛이 나는 탁한 적색으로 변하였다. 반응물을 질소 분위기하에 실온에서 교반하였더니 결국 투명한 장미색 용액이 되었다. 반응물을 질소 분위기하에 실온에서 교반하였다. 40시간 후 HPLC 분석은 생성물로의 78%의 전환을 나타냈다. 반응물에 수산화나트륨 (1.0 ml, 1.00 mmol, 1.0 N 수용액)을 첨가하고 추가 24시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 반응물을 배스 온도가 주변 온도인 회전 증발기를 사용하여 진공하에 건조상태로 농축시켰다. 분홍색 고체 잔류물을 에틸 아세테이트와 1.0 N 수성 염산 사이에 분배하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합한 다음 1.0 N 수성 염산 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 다음 용매를 진공하에 제거하여 황색 고체를 수득하였고, 이를 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 무정형 황색 고체로서 108 mg 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.71 (s, 3 H) 0.81 - 0.94 (m, 2 H) 0.96 - 1.20 (m, 3 H) 1.23 - 1.27 (m, 3 H) 1.27 - 1.37 (m, 3 H) 1.41 (t, *J*=7.17 Hz, 6 H) 1.45 - 1.53 (m, 2 H) 1.60 - 1.73 (m, 1 H) 1.77 (d, *J*=11.90 Hz, 2 H) 1.86 - 2.02 (m, 2 H) 2.04 - 2.08 (m, 1 H) 2.47 (s, 2 H) 2.77 - 2.89 (m, 1 H) 3.43 - 3.69 (m, 4 H) 3.70 - 3.86 (m, 2 H) 3.99 - 4.06 (m, 2 H) 4.61 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 4.95 (d, *J*=13.73 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.94 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.03 - 7.10 (m, 1 H) 7.42 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.47 - 7.54 (m, 1 H) 7.79 - 7.91 (m, 2 H) 8.76 (s, 1 H).

[0986]

[0987]

LC-MS 체류 시간 1.50분; 643 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트ونی트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트ونی트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



[0988]

[0989]

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

[0990]

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-에틸-3-메틸- (61.1 mg, 0.095 mmol)을 DMF (948 μL) 중에 용해시키고 HATU (80 mg, 0.210 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캠퍼하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물에 DMAP (36.7 mg, 0.300 mmol)를 첨가한 다음 아민 시약 (2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린 (35.2 μ

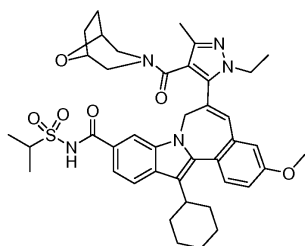
L, 0.284 mmol)을 첨가하였다. 투명한 황색 반응 용액을 질소 분위기하에 캡핑하고, 반응물을 42시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성물을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 반응물을 아세트오니트릴을 사용하여 2 ml로 희석하고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5 $\mu$ M 19 mm x 150 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 50% 용매 A / 50% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 25분의 구배 시간 및 30분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세트오니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세트오니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 생성물의 체류 시간은 16.16 내지 17.47분이었다. 생성물 분획을 합하고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공하에 제거하였다. 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 무정형 황색 고체로서 36.3 mg 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D)  $\delta$  ppm 0.68 (s, 4 H) 0.75 - 0.93 (m, 2 H) 1.05 (s, 1 H) 1.30 - 1.45 (m, 6 H) 1.51 (dd,  $J$ =21.82, 6.26 Hz, 7 H) 1.79 (d,  $J$ =10.68 Hz, 2 H) 1.89 - 2.02 (m, 3 H) 2.03 - 2.16 (m, 3 H) 2.26 (s, 12 H) 2.88 (t,  $J$ =10.68 Hz, 1 H) 2.95 - 3.31 (m, 3 H) 3.34 - 3.75 (m, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 4.03 - 4.11 (m, 1 H) 4.17 (s, 2 H) 4.57 (d,  $J$ =14.65 Hz, 1 H) 4.87 (d,  $J$ =15.56 Hz, 1 H) 6.74 - 6.86 (m, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.12 (d,  $J$ =7.02 Hz, 1 H) 7.58 (d,  $J$ =8.54 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.90 (d,  $J$ =8.24 Hz, 1 H) 10.66 (s, 1 H).

[0991]

LC-MS 체류 시간 1.93분; 740 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10 $\mu$  C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 mL/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.

[0992]



[0993]

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

[0994]

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-에틸-3-메틸- (45.8 mg, 0.071 mmol)을 DMF (710  $\mu$ L) 중에 용해시키고 HATU (62.7 mg, 0.165 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 캡핑하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물에 DMAP (37.1 mg, 0.304 mmol)를 첨가한 다음 아민 시약 8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄히드로클로라이드 (23.3 mg, 0.156 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 다시 질소 분위기하에 캡핑하고 42시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성물을 SCL-10A 제어기, SIL-10A 오토샘플러 및 FRC-10A 분획 수집기가 연결된, 디스커버리 VP 소프트웨어를 사용한 시마주 고압 액체 크로마토그래피 시스템 상에서 정제하였다. 반응물을 아세트오니트릴을 사용하여 2 ml로 희석하고, 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD, 5 $\mu$ M 19 mm x 150 mm 컬럼을 사용하여 정제하고, 220 nM의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 모니터링하였다. 용리 조건은 25 mL/분의 유속, 50% 용매 A / 50% 용매 B  $\rightarrow$  0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 25분의 구배 시간 및 35분의 작동시간을 사용하였고, %A = 10% 아세트오니트릴, 90% 물, 0.1% TFA %B = 90% 아세트오니트릴, 10% 물, 0.1% TFA의 용매계를 사용하였다. 생성물의 체류 시간은 14.77 내지 15.57분이었다. 회전 증발기를 사용하여 생성물 분획으로부터 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 실온에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 무정형 황색 고체로서 28.2 mg 수득하였다.

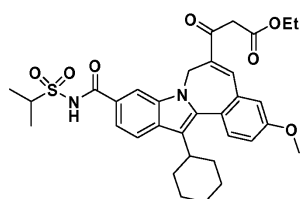
[0995]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 0.68 (s, 1 H) 1.14 - 1.30 (m, 2 H) 1.32 - 1.55 (m, 11 H) 1.55 - 1.72 (m, 3 H) 1.80 (t, *J*=10.68 Hz, 2 H) 1.90 - 2.02 (m, 2 H) 2.11 (s, 12 H) 2.19 - 2.34 (m, 4 H) 2.85 (t, *J*=11.75 Hz, 1 H) 2.98 (d, *J*=11.90 Hz, 1 H) 3.13 (s, 1 H) 3.25 - 3.68 (m, 2 H) 3.74 - 3.91 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 4.00 - 4.10 (m, 1 H) 4.19 (d, *J*=27.77 Hz, 2 H) 4.55 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H) 4.80 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H) 5.03 (s, 0.15 H) 6.82 (s, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.11 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=7.63 Hz, 2 H) 7.81 - 8.01 (m, 1 H) 10.51 (s, 1 H).

[0996]

[0997]

LC-MS 체류 시간 1.79분; 738 m/z (MH<sup>+</sup>). 220 nm의 검출기 파장에서 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용한, 페노메덱스-루나 10u C18 3.0 x 50 mm 컬럼이 장착된 시마주 LC-10AS 액체 크로마토그래프로 LC 데이터를 기록하였다. 용리 조건은 5 ml/분의 유속, 100% 용매 A / 0% 용매 B → 0% 용매 A / 100% 용매 B의 구배, 3분의 구배 시간, 1분의 유지 시간 및 4분의 분석 시간을 사용하였고, 여기서, 용매 A는 5% 아세트오니트릴 / 95% H<sub>2</sub>O / 10 mM 암모늄 아세테이트이고, 용매 B는 5% H<sub>2</sub>O / 95% 아세트오니트릴 / 10 mM 암모늄 아세테이트였다. MS 데이터는 LC에 대한 마이크로매스 플랫폼을 사용하여 전자분무 방식으로 측정하였다.



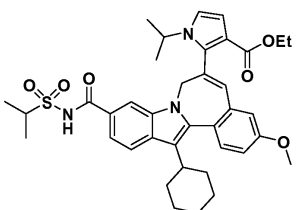
[0998]

[0999]

7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-프로판산, 13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-베타-옥소-, 에틸 에스테르.

[1000]

THF (20 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-카르복실산, 13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]- (4 g, 7.45 mmol)의 교반 용액에 CDI (1.151 g, 7.10 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 0.5시간 동안 45°C에서 가열한 다음 반응 혼합물을 냉각시키고, THF (15 mL) 중 염화마그네슘 (1.419 g, 14.91 mmol) 및 칼륨 에틸 말로네이트 (2.54 g, 14.91 mmol)의 현탁액에 이동시켰다. 추가량의 THF (40 mL)를 첨가하여 생성된 침전물을 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음 밤새 60°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 EtOAc로 희석하고, 1 N HCl 및 염수로 세척하고 건조시켰다 (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 조 생성물을 톰슨(Thomson) 160 g 컬럼 (MeOH/DCM: 0-25%) 상에서 정제하여 생성물을 적색 고체로 수득하였다 (3.8 g, 84%). LC/MS 방법: 개시 %B: 0; 최종 %B: 100; 구배 시간: 3분; 정지 시간: 4분; 유속: 4 mL/분; 파장: 220; 용매 A: 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B: 10% H<sub>2</sub>O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산; 컬럼: 엑스브릿지 4.6 x 50 mm S5. LC/MS: 체류 시간 3.418분, m/z 607 (MH<sup>+</sup>).



[1001]

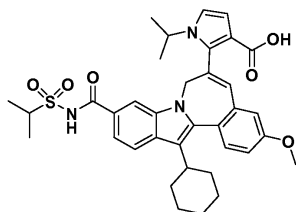
[1002]

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

[1003]

THF (3 mL) 중 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-프로판산, 13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-베타-옥소-, 에틸 에스테르 (0.8 g, 1.055 mmol)의 용액에 프로판-2-아민 (0.624 g, 10.55 mmol) 및 토산 (10.03 mg, 0.053 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 0.5시간 동안 실온에서 교반한 다음, 0°C에서 1,2-디브로모에틸 아세테이트 (0.337 g, 1.371 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 실온에서 교반한 다음, 나트륨 히드라이드 (0.051 g, 2.110 mmol)를

첨가하고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 3시간 동안 60℃에서 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 빙냉 HCl (1 N) 및 염수로 세척하고 건조시켰다 (MgSO<sub>4</sub>). 조 생성물을 바이오타지 25M 컬럼 (EtOAc/헥산: 5-100%) 상에서 정제하여 표제 화합물을 담갈색 포말체로서 수득하였다 (0.26 g, 35%). LC/MS 방법: 개시 %B: 0; 최종 %B: 100; 구배 시간: 3분; 정지 시간: 4분; 유속: 4 mL/분; 파장: 220; 용매 A: 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B: 10% H<sub>2</sub>O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산; 컬럼: 엑스브릿지 4.6 x 50 mm S5. LC/MS: 체류 시간 3.631분, m/z 672 (MH<sup>+</sup>).



[1004]

[1005]

1H-피롤-3-카르복실산, 2-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술폰닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1-메틸에틸)-.

[1006]

THF (2 mL) 중 1H-피롤-3-카르복실산, 2-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술폰닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-1-(1-메틸에틸)-, 에틸 에스테르 (80 mg, 0.119 mmol)의 용액에 칼륨 트리메틸실란올레이트 (45.8 mg, 0.357 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 질소하에 교반한 다음 추가 분량의 칼륨 트리메틸실란올레이트 (100 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2일 동안 실온에서 교반한 다음 EtOAc로 희석하고, 냉각된 1 N HCl 및 염수로 세척하고, 건조시킨 다음 (MgSO<sub>4</sub>) 용매를 제거하여 산을 담갈색 고체로서 수득하였다 (71 mg, 88%).

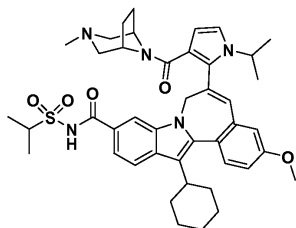
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

클로로포름-*d*) δ ppm 8.80 (1 H, br. s.), 7.81 - 7.89 (1 H, m), 7.76 (1 H, s), 7.45 - 7.52 (1 H, m), 7.42 (1 H, d, *J*=6.29 Hz), 7.03 (1 H, dd, *J*=8.69, 2.64 Hz), 6.93 (1 H, d, *J*=2.27 Hz), 6.47 - 6.76 (3 H, m), 4.98 (1 H, d, *J*=13.85 Hz), 4.61 (1 H, d, *J*=14.60 Hz), 3.97 - 4.07 (1 H, m), 3.89 (1 H, s), 3.34 - 3.52 (1 H, m), 2.73 - 2.89 (1 H, m), 1.87 - 2.12 (4 H, m), 1.66 - 1.84 (2 H, m), 0.81 - 1.55 (19 H, m).

[1007]

[1008]

LC/MS 방법: 개시 %B: 0; 최종 %B: 100; 구배 시간: 3분; 정지 시간: 4분; 유속: 4 mL/분; 파장: 220; 용매 A: 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B: 10% H<sub>2</sub>O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산; 컬럼: 엑스브릿지 4.6 x 50 mm S5. LC/MS: 체류 시간 3.503분, m/z 644 (MH<sup>+</sup>).



[1009]

[1010]

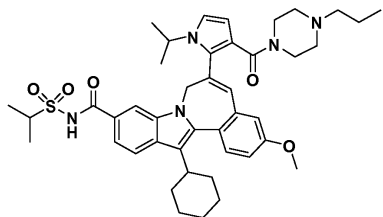
13-시클로헥실-6-(1-이소프로필술폰)-3-(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)-1H-피롤-2-일)-3-메톡시-N-(이소프로필술폰)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.87 (1 H, d, *J*=8.56 Hz),

7.78 (1 H, s), 7.66 (1 H, d, *J*=8.06 Hz), 7.54 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 7.02 - 7.09 (1 H, m), 6.89 (1 H, d, *J*=2.77 Hz), 6.83 (1 H, br. s.), 6.69 (1 H, br. s.), 6.48 (1 H, br. s.), 4.91 (1 H, d, *J*=15.36 Hz), 4.55 (1 H, d, *J*=15.61 Hz), 4.48 (1 H, br. s.), 4.01 - 4.13 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 3.58 (1 H, br. s.), 3.12 (1 H, br. s.), 2.78 - 2.92 (1 H, m), 1.70 - 2.34 (14 H, m), 1.13 - 1.68 (16 H, m), 1.05 (1 H, br. s.), 0.52 (1 H, br. s.), -0.30 (1 H, br. s.).

[1011]

- [1012] LC/MS 방법: 개시 %B: 0; 최종 %B: 100; 구배 시간: 3분; 정지 시간: 4분; 유속: 4 mL/분; 파장: 220; 용매 A: 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B: 10% H<sub>2</sub>O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산; 컬럼: 엑스브릿지 4.6 x 50 mm S5. LC/MS: 체류 시간 3.331분, m/z 752 (MH<sup>+</sup>).

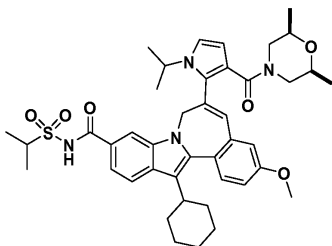


[1013]

- [1014] 13-시클로헥실-6-(1-이소프로필-3-(4-프로필피페라진-1-카르보닐)-1H-피롤-2-일)-3-메톡시-N-(이소프로필술폰닐)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드.

[1015] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.87 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.79 (1 H, s), 7.59 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.53 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.05 (1 H, dd, J=8.69, 2.64 Hz), 6.90 (1 H, d, J=2.52 Hz), 6.78 (1 H, br. s.), 6.68 (1 H, s), 6.32 (1 H, d, J=2.27 Hz), 4.91 (1 H, d, J=14.60 Hz), 4.55 (2 H, d, J=14.86 Hz), 3.99 - 4.50 (2 H, m), 3.95 - 4.32 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 2.70 - 3.19 (5 H, m), 1.86 - 2.16 (8 H, m), 1.67 - 1.84 (2 H, m), 1.09 - 1.64 (18 H, m), 0.65 - 0.83 (3 H, m).

- [1016] LC/MS 방법: 개시 %B: 0; 최종 %B: 100; 구배 시간: 3분; 정지 시간: 4분; 유속: 4 mL/분; 파장: 220; 용매 A: 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B: 10% H<sub>2</sub>O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산; 컬럼: 엑스브릿지 4.6 x 50 mm S5. LC/MS: 체류 시간 3.330분, m/z 754 (MH<sup>+</sup>).

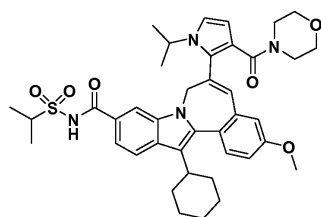


[1017]

- [1018] 13-시클로헥실-6-(3-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린-4-카르보닐)-1-이소프로필-1H-피롤-2-일)-3-메톡시-N-(이소프로필술폰닐)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드.

[1019] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.87 - 7.93 (1 H, m), 7.75 (1 H, br. s.), 7.44 - 7.66 (2 H, m), 7.01 - 7.12 (1 H, m), 6.90 (1 H, br. s.), 6.83 (1 H, br. s.), 6.64 (1 H, br. s.), 6.37 (1 H, br. s.), 4.90 (0 H, d, J=14.86 Hz), 4.57 (1 H, s), 4.31 - 4.50 (1 H, m), 4.05 - 4.16 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 3.85 - 3.92 (1 H, m), 2.70 - 3.74 (5 H, m), 1.84 - 2.25 (7 H, m), 1.66 - 1.84 (2 H, m), 0.97 - 1.66 (20 H, m), 0.53 - 0.93 (5 H, m);

- [1020] LC/MS 방법: 개시 %B: 0; 최종 %B: 100; 구배 시간: 3분; 정지 시간: 4분; 유속: 4 mL/분; 파장: 220; 용매 A: 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B: 10% H<sub>2</sub>O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산; 컬럼: 엑스브릿지 4.6 x 50 mm S5. LC/MS: 체류 시간 3.550분, m/z 741 (MH<sup>+</sup>).



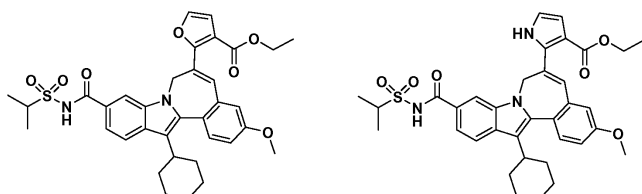
[1021]

[1022] 13-시클로헥실-6-(1-이소프로필-3-(모르폴린-4-카르보닐)-1H-피롤-2-일)-3-메톡시-N-(이소프로필술포닐)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드.

<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 10.21 (1 H, br. s.), 7.92 (1 H, d, *J*=8.56 Hz), 7.84 (1 H, s), 7.61 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 7.56 (1 H, d, *J*=8.81 Hz), 7.09 (1 H, dd, *J*=8.69, 2.64 Hz), 6.90 (1 H, d, *J*=2.77 Hz), 6.82 (1 H, br. s.), 6.69 (1 H, s), 6.36 (1 H, d, *J*=2.52 Hz), 4.94 (1 H, d, *J*=14.86 Hz), 4.56 (1 H, d, *J*=15.11 Hz), 4.38 (1 H, br. s.), 4.02 - 4.12 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 3.58 - 4.14 (2 H, m), 2.53 - 3.28 (6 H, m), 1.95 (1 H, br. s.), 1.88 - 2.30 (4 H, m), 1.72 - 1.85 (2 H, m), 1.08 - 1.64 (16 H, m).

[1023]



[1024]

[1025] 3-푸란카르복실산, 2-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-, 에틸 에스테르

[1026] 1H-피롤-3-카르복실산, 2-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-, 에틸 에스테르

[1027] THF (20 mL) 중 출발 7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-프로판산, 13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-베타-옥소-, 에틸 에스테르 (1.200 g, 1.978 mmol)의 용액에 THF 중의 1,2-디브로모에틸 아세테이트 (0.26 M, 9.13 mL, 2.373 mmol)를 첨가하였다. 이어서, NH<sub>3</sub>을 상기 혼합물을 통해 10분 동안 버블링시키고 반응물을 밤새 암모니아 하에 (1 기압) 유지하였다. 이어서, 상기 혼합물을 2시간 동안 60℃에서 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 냉각된 0.5 N HCl (3x) 및 염수로 세척하였다. 이어서, 유기층을 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>) 여과한 다음 여과물을 감압하에 증발시켰다. 조 생성물을 바이오타지 40M 컬럼 (EtOAc/헥산: 0%-100%) 상에서 정제하여 황색 고체를 수득하였고, 이를 추가로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 푸란 (65 mg, 5%) 및 표제 피롤 (145 mg, 11%)을 수득하였다.

[1028] 푸란 생성물:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8.10 (1 H, s), 7.90 (1 H, d, *J*=8.56 Hz), 7.81 (1 H, s), 7.49 - 7.63 (3 H, m), 7.05 - 7.18 (2 H, m), 6.86 (1 H, d, *J*=2.01 Hz), 5.93 (1 H, d, *J*=14.35 Hz), 4.28 - 4.47 (3 H, m), 3.94 - 4.02 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 2.79 - 2.96 (1 H, m), 1.86 - 2.23 (4 H, m), 1.69 - 1.84 (2 H, m), 1.44 (6 H, d, *J*=6.80 Hz), 1.35 (3 H, t, *J*=7.05 Hz), 1.27 - 1.60 (4 H, m).

[1029]

[1030] LC/MS 방법: 개시 %B: 0; 최종 %B: 100; 구배 시간: 3분; 정지 시간: 4분; 유속: 4 mL/분; 파장: 220; 용매 A: 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B: 10% H<sub>2</sub>O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산; 컬럼: 엑스브릿지 4.6 x 50 mm S5. LC/MS: 체류 시간 3.736분, m/z 631 (MH<sup>+</sup>).

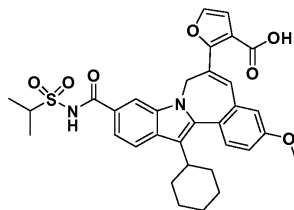
[1031] 피롤 생성물:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 11.02 (1 H, br. s.), 8.03 (1 H, br. s.), 7.84 (1 H, d, *J*=8.56 Hz), 7.81 (1 H, s), 7.47 - 7.56 (2 H, m), 7.01 - 7.11 (2 H, m), 6.90 (1 H, s), 6.58 - 6.64 (2 H, m), 5.44 (1 H, d, *J*=17.63 Hz), 4.51 (1 H, d, *J*=14.10 Hz), 4.18 - 4.35 (2 H, m), 3.87 (3 H, s), 3.81 - 3.97 (1 H, m), 2.82 - 2.95 (1 H, m), 1.86 - 2.20 (4 H, m), 1.68 - 1.84 (2 H, m), 1.12 - 1.55 (13 H, m).

[1032]

[1033] LC/MS 방법: 개시 %B: 0; 최종 %B: 100; 구배 시간: 3분; 정지 시간: 4분; 유속: 4 mL/분; 파장: 220; 용매 A: 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B: 10% H<sub>2</sub>O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로

아세트산; 컬럼: 엑스브릿지 4.6 x 50 mm S5. LC/MS: 체류 시간 3.475분, m/z 630 (MH<sup>+</sup>).

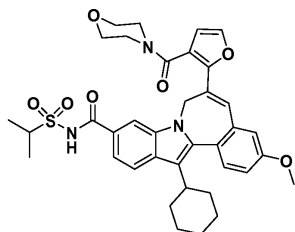


[1034]

[1035] 3-푸란카르복실산, 2-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-.

[1036]

3-푸란카르복실산, 2-[13-시클로헥실-3-메톡시-10-[[[(1-메틸에틸)술포닐]아미노]카르보닐]-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-, 에틸 에스테르 (63 mg, 0.100 mmol) 및 칼륨 트리메틸실란올레이트 (128 mg, 0.999 mmol)의 혼합물에 THF (2 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 질소하에 실온에서 교반하였다. EtOAc로 희석하고, 냉각된 1 N HCl로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>) 용매를 제거하여 산을 수득하였다 (48 mg, 80%). LC/MS 방법: 개시 %B: 0; 최종 %B: 100; 구배 시간: 3분; 정지 시간: 4분; 유속: 4 mL/분; 파장: 220; 용매 A: 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B: 10% H<sub>2</sub>O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산; 컬럼: 엑스브릿지 4.6 x 50 mm S5. LC/MS: 체류 시간 3.558분, m/z 603 (MH<sup>+</sup>).



[1037]

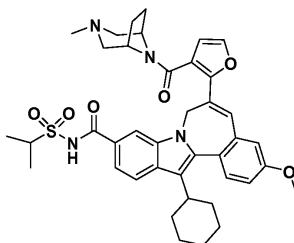
[1038] 13-시클로헥실-6-(3-(모르폴린-4-카르보닐)푸란-2-일)-3-메톡시-N-(이소프로필술포닐)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드.

[1039]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.08 (1 H, d, J=1.01 Hz), 7.86 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.66 (1 H, dd, J=8.44, 1.38 Hz), 7.49 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.40 (1 H, d, J=1.76 Hz), 7.33 (1 H, s), 7.04 (1 H, dd, J=8.56, 2.77 Hz), 6.96 (1 H, d, J=2.52 Hz), 6.48 (1 H, d), 5.23 (1 H, d), 4.40 (1 H, d), 3.99 - 4.18 (2 H, m), 3.90 (3 H, s), 3.79 - 3.95 (1 H, m), 3.67 - 3.78 (2 H, m), 3.42 - 3.51 (2 H, m), 3.33 - 3.41 (1 H, m), 3.19 - 3.31 (1 H, m), 2.75 - 2.88 (1 H, m), 1.86 - 2.13 (4 H, m), 1.14 - 1.83 (12 H, m);

[1040]

LC/MS 방법: 개시 %B: 0; 최종 %B: 100; 구배 시간: 3분; 정지 시간: 4분; 유속: 4 mL/분; 파장: 220; 용매 A: 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B: 10% H<sub>2</sub>O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산; 컬럼: 엑스브릿지 4.6 x 50 mm S5. LC/MS: 체류 시간 3.276분, m/z 711 (MH<sup>+</sup>).



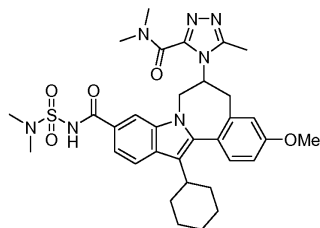
[1041]

[1042] 13-시클로헥실-6-(3-(3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르보닐)푸란-2-일)-1H-피롤-2-일)-3-메톡시-N-(이소프로필술포닐)-7H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복사미드.

[1043]

LC/MS 방법: 개시 %B: 0; 최종 %B: 100; 구배 시간: 3분; 정지 시간: 4분; 유속: 4 mL/분; 파장: 220; 용매

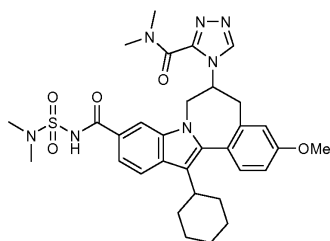
A: 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.1% 트리플루오로아세트산; 용매 B: 10% H<sub>2</sub>O / 90% MeOH / 0.1% 트리플루오로아세트산; 컬럼: 엑스브릿지 4.6 x 50 mm S5. LC/MS: 체류 시간 3.503분, m/z 644 (MH<sup>+</sup>).



[1044]

[1045]

5H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[3-[(디메틸아미노)카르보닐]-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일]-N-[(디메틸아미노)술포닐]-6,7-디히드로-3-메톡시-. N<sub>2</sub> 하의 0℃의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 중 에탄디아미드, N'-[13-시클로헥실-10-[[[(디메틸아미노)술포닐]아미노]카르보닐]-6,7-디히드로-3-메톡시-5H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-6-일]-N,N-디메틸- (19.9 mg, 0.033 mmol)의 혼합물에 오염화인 (20.4 mg, 0.098 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 0℃에서 교반한 다음 아세틸히드라진 (7.25 mg, 0.098 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반한 다음 21시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 아세틸히드라진을 14.5 mg (0.196 mmol) 더 첨가한 다음 건조상태로 증발시키고, PhCH<sub>3</sub> (1 mL)을 첨가한 다음 6시간 동안 120℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 증발시켰다. 잔류물을 MeOH로 희석하고, 하기 분리 방법을 사용한 시마주-VP 분취용 역상 HPLC에 의해 정제하여 생성물의 TFA 염을 수득하였다: 용매 A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA, 개시 %B = 60, 최종 %B = 90, 구배 시간 = 10분, 정지 시간 = 12분, 유속 = 30 mL/분, 컬럼: 엑스테라 프랩 MS C18 5u 30 x 50 mm, 분획 수집: 7.02 내지 7.62분 (220 nm에서 UV 검출). LC/MS는 220 nm에서의 UV 검출로의 시마주-VP 기기 및 워터스 마이크로매스를 사용하여 수행하였다. HPLC 방법: 용매 A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA, 개시 %B = 0, 최종 %B = 100, 구배 시간 = 2분, 정지 시간 = 3분, 유속 = 5 mL/분, 컬럼: 엑스테라 MS C18 S7 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 648.41, HPLC R<sub>t</sub> = 1.787분. HPLC 방법: 용매 A = 5% MeCN - 95% H<sub>2</sub>O - 10 mM NH<sub>4</sub>OAc, 용매 B = 95% MeCN - 5% H<sub>2</sub>O - 10 mM NH<sub>4</sub>OAc, 개시 %B = 0, 최종 %B = 100, 구배 시간 = 2분, 정지 시간 = 3분, 유속 = 5 mL/분, 컬럼: 페노메덱스 루나 C18 5um 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 648.38, HPLC R<sub>t</sub> = 1.260분. 분석용 HPLC는 254 nm 및 256 nm에서의 UV 검출로의 시마주-VP 기기를 사용하여 수행하였다. 분석용 HPLC 방법: 용매 A = 5% MeCN - 95% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA, 용매 B = 95% MeCN - 5% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA, 개시 %B = 10, 최종 %B = 100, 구배 시간 = 10분, 정지 시간 = 20분, 유속 = 1 mL/분, 컬럼: 워터스 선파이어 C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 um; R<sub>t</sub> = 10.46분; 컬럼: 워터스 엑스브릿지 페닐 4.6 x 150 mm, 3.5 um; R<sub>t</sub> = 9.42분.



[1046]

[1047]

5H-인돌로[2,1-a][2]벤즈아제핀-10-카르복스아미드, 13-시클로헥실-6-[3-[(디메틸아미노)카르보닐]-4H-1,2,4-트리아졸-4-일]-N-[(디메틸아미노)술포닐]-6,7-디히드로-3-메톡시-. 이 실시예는 커플링 파트너로서 포르말히드라진을 사용하여, 상기 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다. 하기 분리 방법을 사용한 시마주-VP 분취용 역상 HPLC에 의해 정제하여 생성물의 TFA 염을 수득하였다: 용매 A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA, 개시 %B = 40, 최종 %B = 90, 구배 시간 = 10분, 정지 시간 = 12분, 유속 = 30 mL/분, 컬럼: 엑스테라 프랩 MS C18 5u 30 x 50 mm, 분획 수집: 9.57 내지 9.99분 (220 nm에서 UV

검출). LC/MS는 220 nm에서의 UV 검출로의 시마주-VP 기기 및 워터스 마이크로매스를 사용하여 수행하였다. HPLC 방법: 용매 A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA, 개시 %B = 0, 최종 %B = 100, 구배 시간 = 2분, 정지 시간 = 3분, 유속 = 5 ml/분, 컬럼: 엑스텔라 MS C18 S7 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 634.45, HPLC R<sub>t</sub> = 1.785분. 분석용 HPLC는 254 nm 및 256 nm에서의 UV 검출로의 시마주-VP 기기를 사용하여 수행하였다. 분석용 HPLC 방법: 용매 A = 5% MeCN - 95% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA, 용매 B = 95% MeCN - 5% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA, 개시 %B = 10, 최종 %B = 100, 구배 시간 = 10분, 정지 시간 = 20분, 유속 = 1 ml/분, 컬럼: 워터스 선파이어 C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m; R<sub>t</sub> = 10.33분; 컬럼: 워터스 엑스브릿지 페닐 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m; R<sub>t</sub> = 9.44분.

[1048] 생물학적 방법

[1049] 본 발명의 화합물은 하기 HCV RdRp 분석에서 측정된 바와 같이 HCV NS5B에 대한 활성이 입증되었다.

[1050] *HCV NS5B RdRp 클로닝, 발현 및 정제.* HCV (유전자형 1b)의 NS5B 단백질을 코딩하는 cDNA를 pET21a 발현 벡터로 클로닝하였다. 단백질은 18 아미노산 C-말단 절단형으로 발현되어 가용성이 증대되었다. 대장균 컴피턴트 세포주 BL21(DE3)을 단백질의 발현을 위해 사용하였다. 배양물이 600 nm에서 2.0의 광학 밀도에 도달할 때까지, 배양물을 37°C에서 대략 4시간 동안 성장시켰다. 배양물을 20°C로 냉각시키고, 1 mM IPTG로 유도시켰다. 새로운 앰피실린을 50  $\mu$ g/ml의 최종 농도까지 첨가하고, 세포를 밤새 20°C에서 성장시켰다.

[1051] 세포 펠렛 (3 L)을 정제를 위해 용해시켜 15 내지 24 mg의 정제된 NS5B를 얻었다. 용해 완충액은 20 mM 트리스-HCl (pH 7.4), 500 mM NaCl, 0.5% 트리톤 X-100, 1 mM DTT, 1 mM EDTA, 20% 글리세롤, 0.5 mg/ml의 리소자임, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 15  $\mu$ g/ml의 데옥시리보뉴클레아제 I 및 완전 TM 프로테아제 억제제 정제 (로슈(Roche))로 이루어졌다. 용해 완충액을 첨가한 후, 냉동된 세포 펠렛을 조직 균질화기를 사용하여 재현탁시켰다. 샘플의 점성을 감소시키기 위해, 브랜슨(Branson) 소니케이터에 부착된 마이크로팁을 사용하여 얼음 위에서 용해 분취물을 초음파처리하였다. 초음파처리된 용해물을 100,000 x g로 1시간 동안 4°C에서 원심분리하고, 0.2  $\mu$ m 필터 유닛 (코닝(Corning))을 통해 여과하였다.

[1052] 단백질을 헤파린(Heparin) 세파로스 CL-6B, 폴리U 세파로스 4B 및 히트랩(Hitrap) SP 세파로스 (파마시아(Pharmacia))의 3개의 연속 크로마토그래피 단계를 사용하여 정제하였다. 크로마토그래피 완충액은 리소자임, 데옥시리보뉴클레아제 I, MgCl<sub>2</sub> 또는 프로테아제 억제제를 함유하지 않는 것을 제외하고는 용해 완충액과 동일하였고, 단백질을 컬럼 상에 충전시키기 위한 요구조건에 따라 완충액의 NaCl 농도를 조정하였다. 컬럼 유형에 따라 길이가 5 내지 50 컬럼 부피로 달라지는 각각의 컬럼을 NaCl 구배로 용리하였다. 최종 크로마토그래피 단계 후, 생성된 효소의 순도는 SDS-PAGE 분석에 기초하여 90% 초과였다. 효소를 분취하여 -80°C에서 보관하였다.

[1053] *표준 HCV NS5B RdRp 효소 분석.* HCV RdRp 유전자형 1b 분석은 96 웰 플레이트 (코스타(Costar) 3912)에서 60  $\mu$ l의 최종 부피로 실행하였다. 분석 완충액은 20 mM 헵레스(Hepes) (pH 7.5), 2.5 mM KCl, 2.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 1.6 U RNase 억제제 (프로메가(Promega) N2515), 0.1 mg/ml의 BSA (프로메가 R3961) 및 2% 글리세롤로 구성되었다. 모든 화합물을 DMSO로 계열 희석하고 (3배), 추가로 물로 희석하여 분석시에 DMSO의 최종 농도가 2%가 되도록 하였다. HCV RdRp 유전자형 1b 효소를 28 nM의 최종 농도로 사용하였다. 폴리A 템플레이트는 6 nM으로 사용하였고, 비오틴화된 올리고-dT12 프라이머는 180 nM의 최종 농도로 사용하였다. 템플레이트는 상업적으로 입수하였다 (아머삼(Amersham) 27-4110). 비오틴화된 프라이머는 시그마 제노시스(Sigma Genosys)에 의해 제조되었다. 3H-UTP는 0.6  $\mu$ Ci (0.29  $\mu$ M의 총 UTP)로 사용하였다. 효소를 첨가하여 반응을 개시하고, 30°C에서 60분 동안 인큐베이션하고, SPA 비드 (4  $\mu$ g/ $\mu$ l, 아머삼 RPNQ 0007)를 함유한 50 mM EDTA 25  $\mu$ l를 첨가하여 중지시켰다. 실온에서 1시간 넘게 인큐베이션한 후, 플레이트를 팩커드 탑 카운트 (Packard Top Count) NXT 상에서 판독하였다.

[1054] *변형된 HCV NS5B RdRp 효소 분석.* 변형된 효소 분석은 하기를 제외하고는 본질적으로 표준 효소 분석에 대해 기재된 바와 같이 수행하였다: 분석 완충액 중에서 프라이머와 비드를 혼합하고 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하여, 비오틴화된 올리고 dT12 프라이머를 스트렙타비딘-코팅된 SPA 비드 상에 미리 포착시켰다. 원심분리한 후에 결합되지 않은 프라이머를 제거하였다. 프라이머-결합된 비드를 20 mM 헵레스 완충액 (pH 7.5)에 재현탁시키고, 20 nM 프라이머 및 0.67  $\mu$ g/ $\mu$ l 비드의 최종 농도로 분석에 사용하였다. 분석에서의 첨가 순서는 다

음과 같다: 효소 (14 nM)를 희석된 화합물에 첨가한 후에 템플레이트 (0.2 nM), 3H-UTP (0.6  $\mu$ Ci, 0.29  $\mu$ M) 및 프라이머-결합된 비드의 혼합물을 첨가하여 반응을 개시하였다 (제시된 농도는 최종 농도임). 반응을 4시간 동안 30°C에서 진행시켰다.

[1055] 화합물에 대한  $IC_{50}$  값은 7개의 상이한 [I]를 사용하여 측정하였다.  $IC_{50}$  값은 식  $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$ 을 사용하여 억제율로부터 계산하였다.

[1056] *FRET 분석 준비*. HCV FRET 스크리닝 분석을 수행하기 위해, 96-웰 세포 배양 플레이트를 사용하였다. FRET 펩티드 (아나스펙, 인코포레이티드(Anaspec, Inc.)) (문헌 [Taliani et al., Anal. Biochem. 1996, 240, 60-67])는 펩티드의 한쪽 말단 근처에 형광 공여자인 EDANS를 함유하고 다른 쪽 말단 근처에는 수용자인 DABCYL을 함유한다. 펩티드의 형광은 공여자와 수용자 사이의 분자간 공명 에너지 전이 (RET)에 의해 소멸되지만, NS3 프로테아제가 펩티드를 절단할 때 생성물이 RET 소멸로부터 방출되어 공여자의 형광이 분명해진다. 분석 시약은 하기와 같이 제조하였다: 프로메가로부터의 5× 세포 루시페라제 세포 배양 용해 시약 (#E153A)을 dH<sub>2</sub>O로 1× 희석하고, NaCl을 150 mM의 최종 농도로 첨가하고, FRET 펩티드를 2 mM 저장액으로부터 20  $\mu$ M의 최종 농도로 희석함.

[1057] 플레이트를 준비하기 위해, 레닐라(Renilla) 루시페라제 리포터 유전자가 존재하거나 존재하지 않는 HCV 레플리콘 세포를 트립신화하여, 적정된 시험 화합물이 컬럼 3에서 12까지 첨가되고; 컬럼 1 및 2에는 대조군 화합물 (HCV 프로테아제 억제제)이 함유된 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 넣고, 바닥 열에는 화합물 없이 세포만 함유되었다. 이어서 플레이트를 37°C의 CO<sub>2</sub> 인큐베이터에 넣었다.

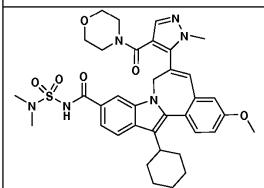
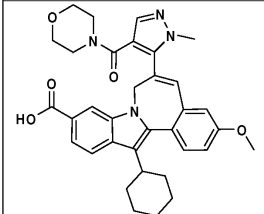
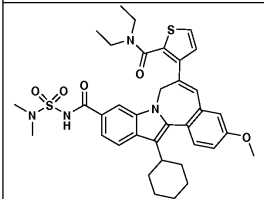
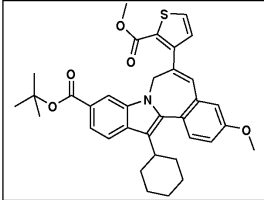
[1058] 분석. 상기기재된 (FRET 분석 준비) 시험 화합물의 첨가에 이어, 다양한 시점에서 플레이트를 제거하고, 알라마 블루(Alamar blue) 용액 (트렉 디아그노스틱스(Trek Diagnostics), #00-100)을 세포 독성 측정용으로 웰 당 첨가하였다. 사이토플라워(Cytoflour) 4000 기기 (피이 바이오시스템즈(PE Biosystems))에서 판독한 후, 플레이트를 PBS로 세정한 다음, 상기 기재된 (FRET 분석 준비) FRET 펩티드 분석 시약을 웰 당 30  $\mu$ l 첨가하여 FRET 분석에 사용하였다. 이어서, 플레이트를 340 여기/490 방출, 20 주기로의 자동 모드, 및 동적 모드에서의 플레이트 판독으로 설정된 사이토플라워 4000 기기에 넣었다. 전형적으로, 판독 후 종말점 분석을 사용하였을 때 노이즈에 비하여 신호는 3배 이상이었다. 별법으로, 알라마 블루 판독 후, 플레이트를 PBS로 세정하고, 페놀 레드(phenol red)를 함유하지 않는 DMEM (고 글루코스) 50  $\mu$ l를 첨가한 다음 플레이트를 프로메가 듀얼-글로 루시페라제 분석 시스템(Promega Dual-Glo Luciferase Assay System)을 사용하는 루시페라제 분석에 대해 사용하였다.

[1059] 상대적인 HCV 레플리콘 억제율 및 상대적인 세포독성 값의 정량화에 의해 화합물 분석을 수행하였다. 세포독성 값을 계산하기 위해, 대조군 웰로부터의 평균 알라마 블루 형광 신호를 100% 무독성으로 설정하였다. 이어서, 시험 화합물 웰 각각의 개별적인 신호를 평균 대조군 신호로 나누고 100%를 곱하여 세포독성률을 측정하였다. HCV 레플리콘 억제율 값을 계산하기 위해, 분석 기간 말기에 최대량의 HCV 프로테아제 억제제를 함유한 2개의 웰로부터 평균 백그라운드 값을 얻었다. 이들 수치는 나이브(naive) Huh-7 세포로부터 얻은 것과 유사하였다.

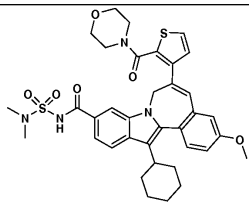
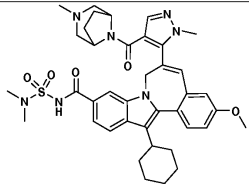
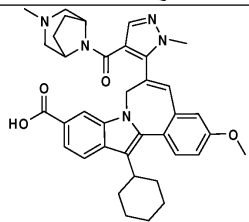
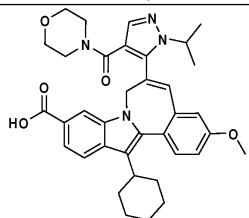
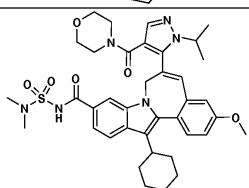
[1060] 이어서, 백그라운드 수치를 대조군 웰로부터 얻은 평균 신호에서 뺄셈하고, 이 수치를 100% 활성으로 사용하였다. 이어서, 시험 화합물 웰 각각의 개별적인 신호를 백그라운드를 뺀 후에 평균 대조군 값으로 나누고 100%를 곱하여 활성률을 측정하였다. 프로테아제 억제제 적정에 대한  $EC_{50}$  값은 FRET 또는 루시페라제 활성에서 50% 감소를 유발하는 농도로서 계산하였다. 화합물 플레이트로부터 생성된 2개의 수치, 세포독성률 및 활성률을 사용하여 추가 분석에서 관심 화합물을 측정하였다.

[1061] 몇몇 화합물에 대한 대표적 데이터를 하기 표 1에 기록하였다.

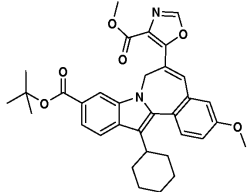
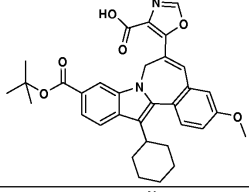
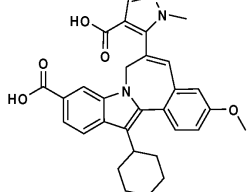
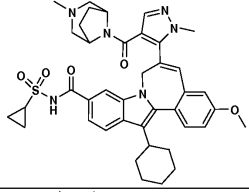
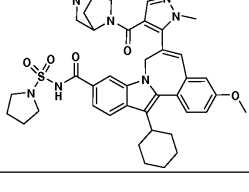
[1062] [ 표 1 ]

| 구조                                                                                 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|   | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|  |                       |                       |

[1063]

| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | A                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|  | B                     | B                     |

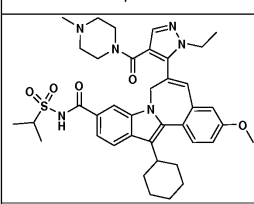
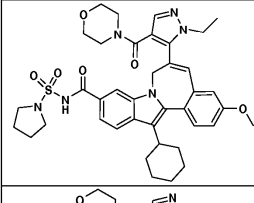
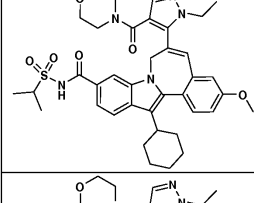
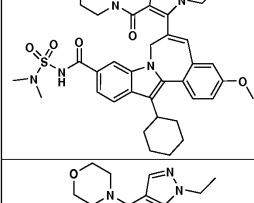
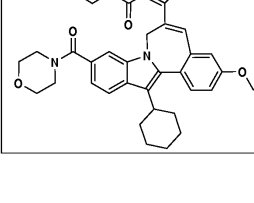
[1064]

| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | D                     | D                     |
|    | D                     | D                     |
|    | B                     | D                     |
|   | B                     | B                     |
|  | B                     | B                     |

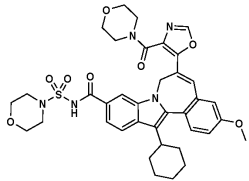
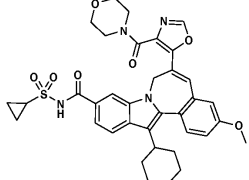
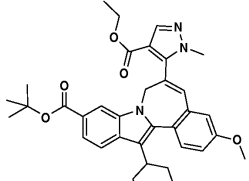
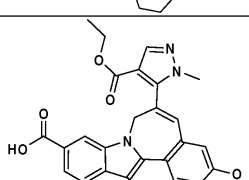
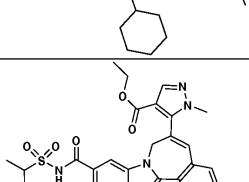
[1065]

| 구조 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|----|-----------------------|-----------------------|
|    | D                     | D                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |

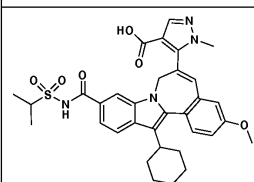
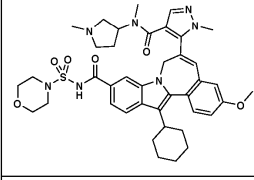
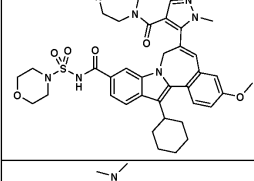
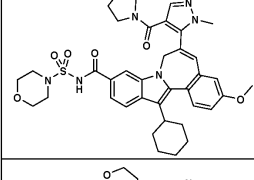
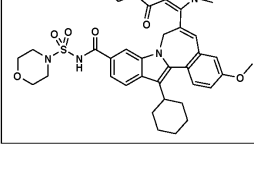
[1066]

| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|  | A                     | B                     |

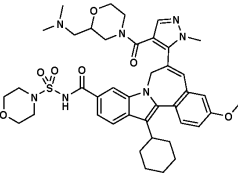
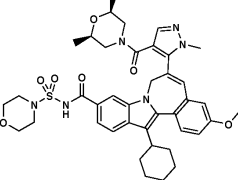
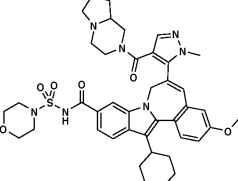
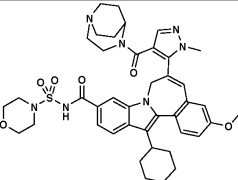
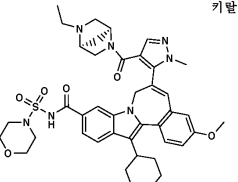
[1067]

| 구조                                                                                 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|   | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|   | D                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|  | B                     | B                     |

[1068]

| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     |                       |
|    | B                     | B                     |
|    | C                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|  | C                     | B                     |

[1069]

| 구조                                                                                                                       | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                         | B                     | B                     |
|                                         | B                     | B                     |
|                                         | B                     | B                     |
|                                         | B                     | B                     |
|  <span style="float: right;">키랄</span> | B                     | B                     |

[1070]

| 구조 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|----|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |

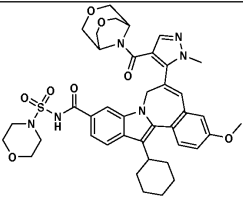
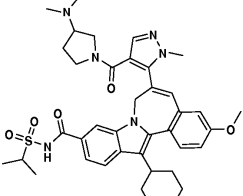
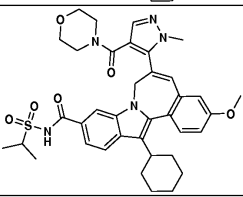
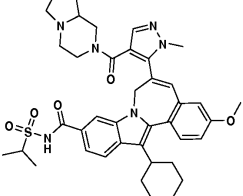
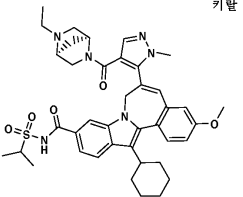
[1071]

| 구조 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|----|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |

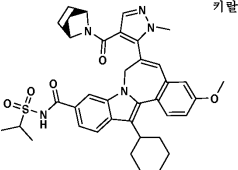
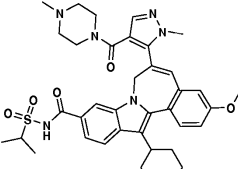
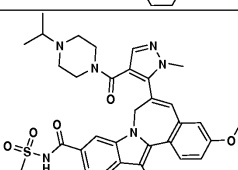
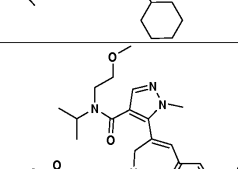
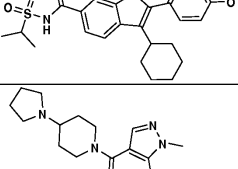
[1072]

| 구조 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|----|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | A                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |

[1073]

| 구조                                                                                     | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|       | B                     | B                     |
|       | B                     | B                     |
|       | B                     | B                     |
|      | B                     | B                     |
|  키랄 | B                     | B                     |

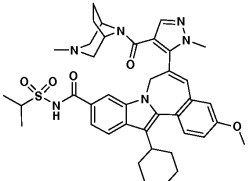
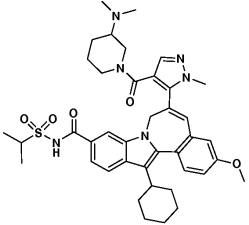
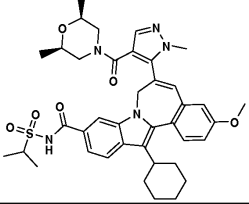
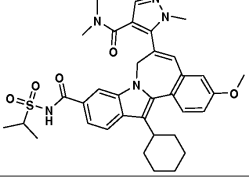
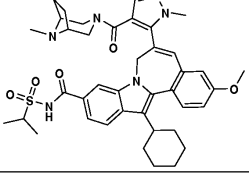
[1074]

| 구조                                                                                 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|   | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|  | B                     | B                     |

[1075]

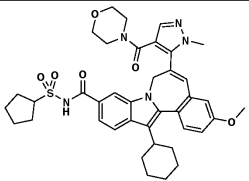
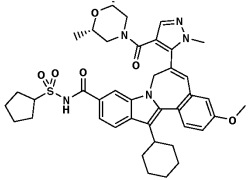
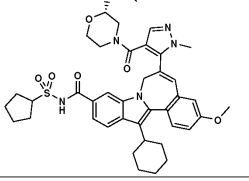
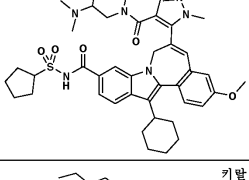
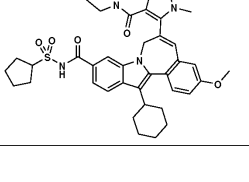
| 구조                                       | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <div style="text-align: right;">키랄</div> | B                     | B                     |
|                                          | B                     | B                     |
|                                          | B                     | B                     |
|                                          | B                     | B                     |
|                                          |                       |                       |

[1076]

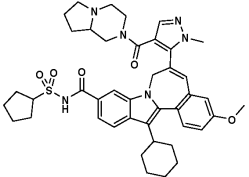
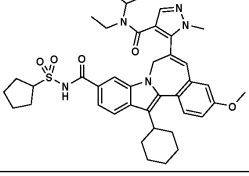
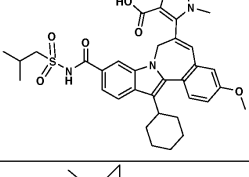
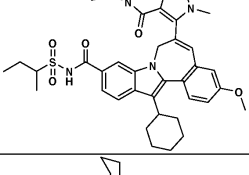
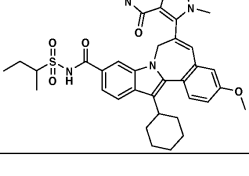
| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|  | B                     | B                     |

[1077]

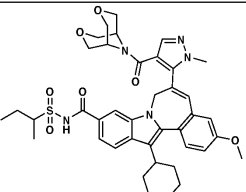
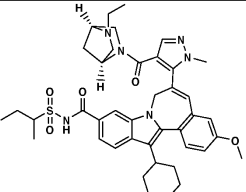
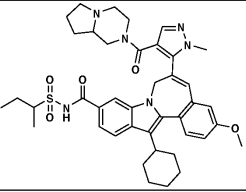
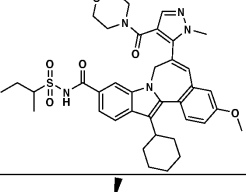
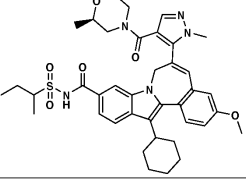


| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     |                       |
|    | B                     | B                     |
|   | B                     |                       |
|  | B                     |                       |

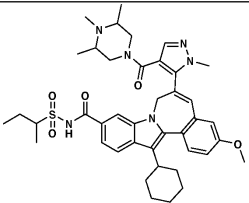
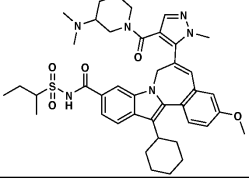
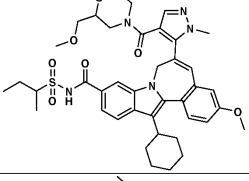
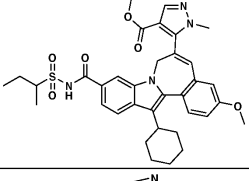
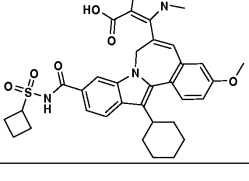
[1079]

| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     |                       |
|    | B                     |                       |
|    |                       |                       |
|    | B                     | B                     |
|  | B                     | B                     |

[1080]

| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     |                       |
|    | B                     |                       |
|   | B                     | B                     |
|  | B                     | B                     |

[1081]

| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     |                       |
|  | B                     |                       |

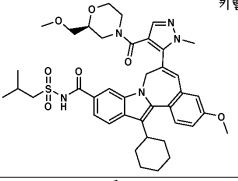
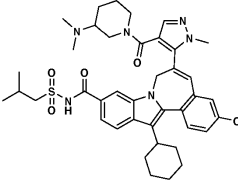
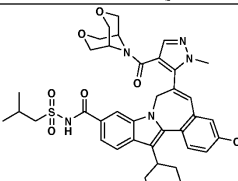
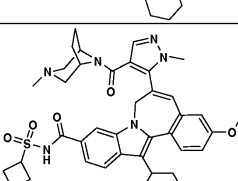
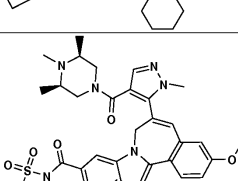
[1082]

| 구조 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|----|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     |                       |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |

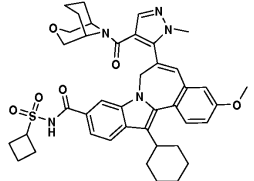
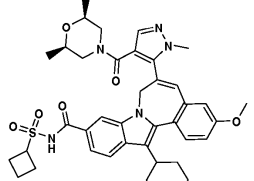
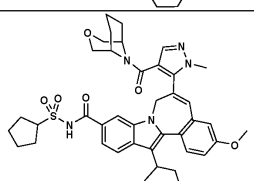
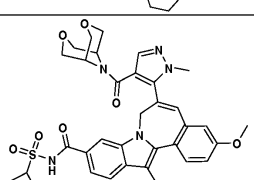
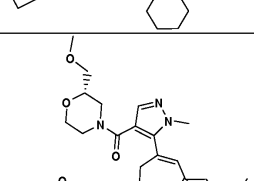
[1083]

| 구조 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|----|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     |                       |
|    | B                     |                       |
|    | B                     |                       |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |

[1084]

| 구조                                                                                                 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <sup>키랄</sup><br> | B                     | B                     |
|                   | B                     |                       |
|                   | B                     | B                     |
|                   | B                     | B                     |
|                  | B                     |                       |

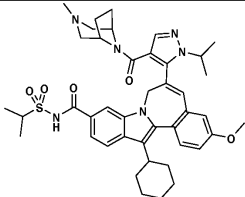
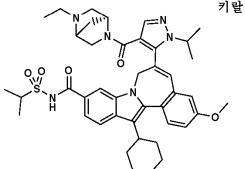
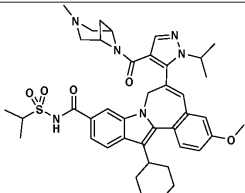
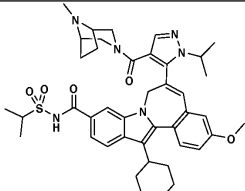
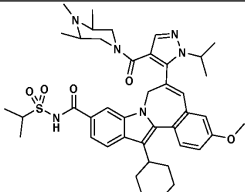
[1085]

| 구조                                                                                 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|   | B                     | B                     |
|   | B                     |                       |
|   | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|  | B                     | B                     |

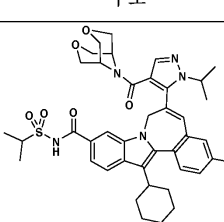
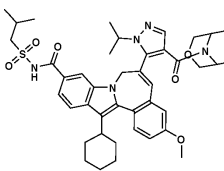
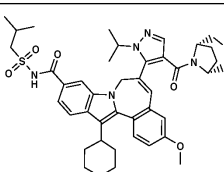
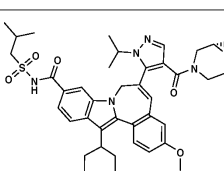
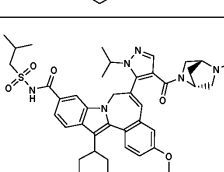
[1086]





| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|  | B                     | B                     |

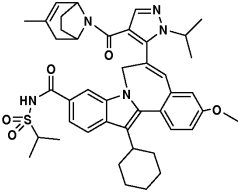
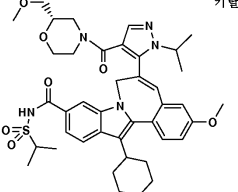
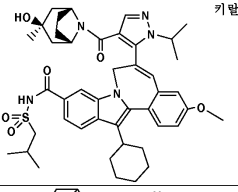
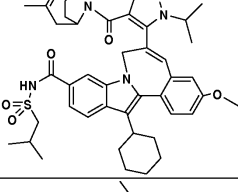
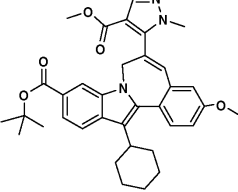
[1089]

| 구조                                                                                 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|   | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|  | B                     | B                     |

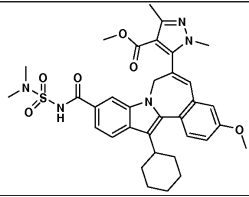
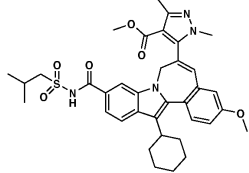
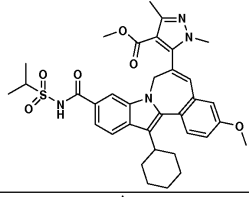
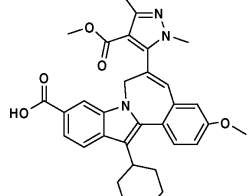
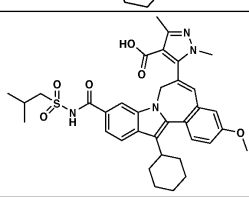
[1090]

| 구조 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|----|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |

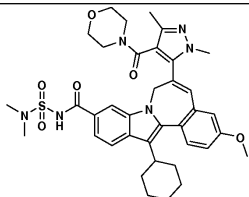
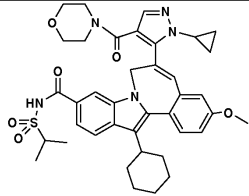
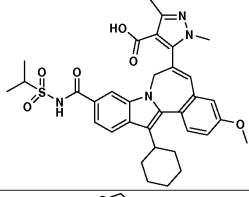
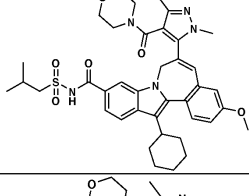
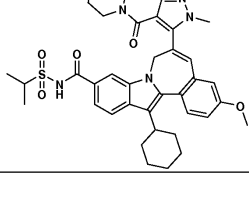
[1091]

| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|  |                       |                       |

[1092]

| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     |                       |
|    | B                     |                       |
|    |                       |                       |
|    | B                     | B                     |
|  | B                     | D                     |

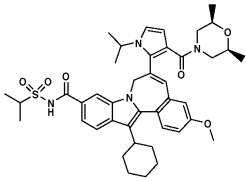
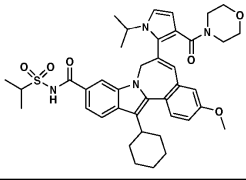
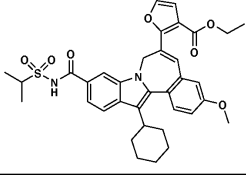
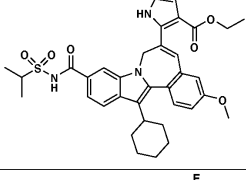
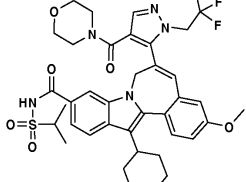
[1093]

| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | A                     |
|   | B                     | B                     |
|  | B                     | B                     |

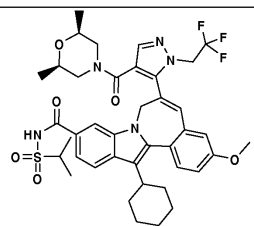
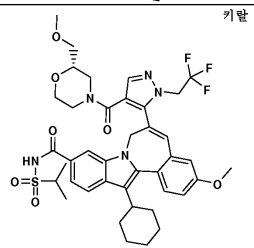
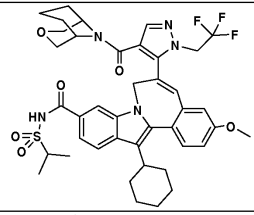
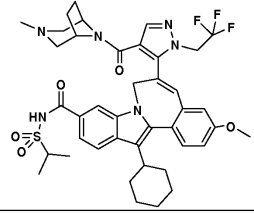
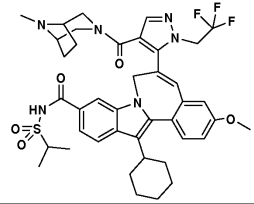
[1094]

| 구조 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|----|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    |                       |                       |
|    | B                     | A                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |

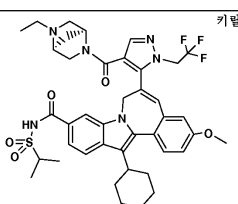
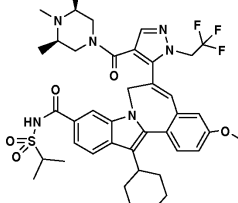
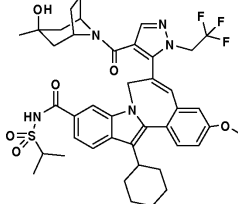
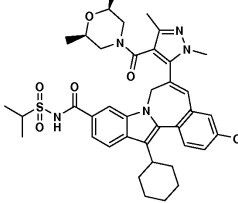
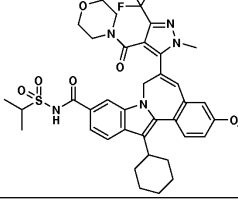
[1095]

| 구조                                                                                 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|   | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|   | B                     | A                     |
|   | B                     | B                     |
|  | B                     | B                     |

[1096]

| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|  | B                     | B                     |

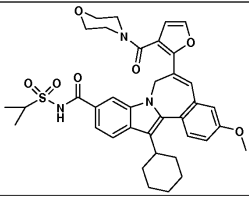
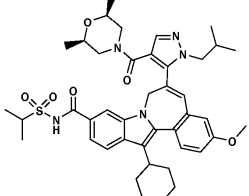
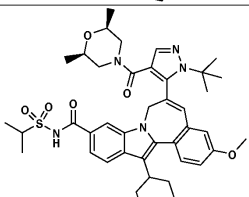
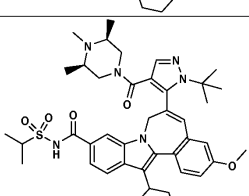
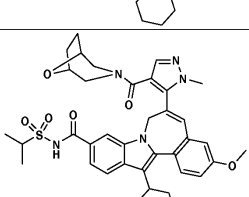
[1097]

| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|  | C                     | B                     |

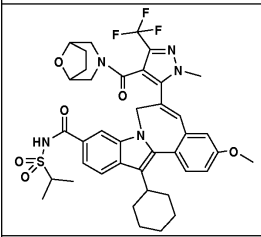
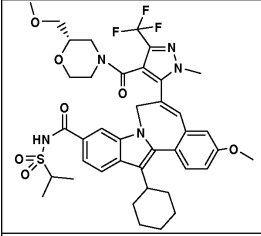
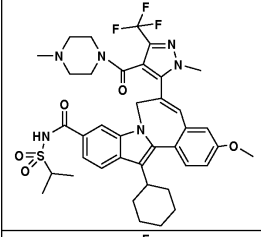
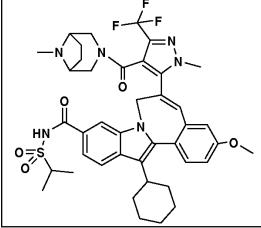
[1098]

| 구조 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|----|-----------------------|-----------------------|
|    | C                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    |                       |                       |
|    | B                     | B                     |

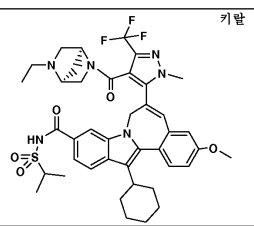
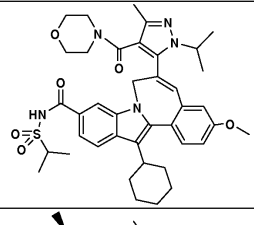
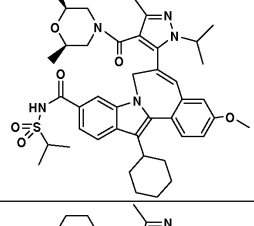
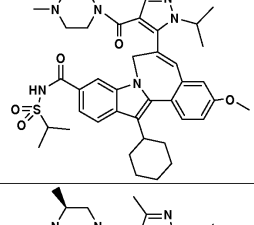
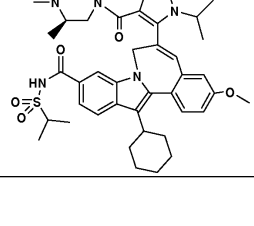
[1099]

| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|  | C                     | B                     |

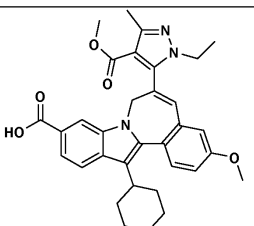
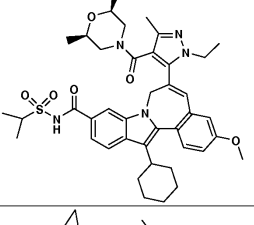
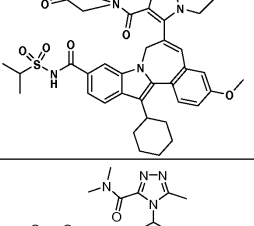
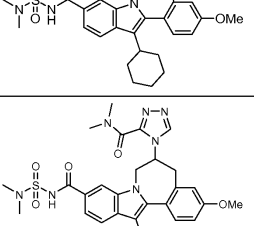
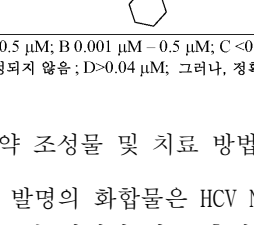
[1100]

| 구조                                                                                 | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|   | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|  | B                     | B                     |

[1101]

| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|    | B                     | B                     |
|   | B                     | B                     |
|  | B                     | B                     |

[1102]

| 구조                                                                                  | IC <sub>50</sub> (μM) | EC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|    |                       |                       |
|    |                       |                       |
|    |                       |                       |
|   | B                     | B                     |
|  | B                     | B                     |

A>0.5 μM; B 0.001 μM~0.5 μM; C <0.02 μM 그러나, 정확한 값은 측정되지 않음; D>0.04 μM; 그러나, 정확한 값은 측정되지 않음.

[1103]

[1104]

제약 조성물 및 치료 방법

[1105]

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

[1106]

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

[1107]

본 발명의 다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 화합물이 인터페론인 조성물이다. 본 발명의 다른 측면은 인터페론이 인터페론 알파 2B, PEG화된 인터페론 알파, 컨센서스 인터페론, 인터페론 알파 2A 및 림프아형 인터페론 타우로부터 선택되는 것이다.

[1108]

본 발명의 다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 화합물이 시클로스포린인 조성물이다. 본 발명의 다른 측면은 시클로스포린이 시클로스포린 A인 것이다.

[1109]

본 발명의 다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 화합물이 인터류킨 2, 인터류킨 6, 인터류킨 12, 제1형 보조 T 세포 반응의 발생을 증대시키는 화합물, 간접 RNA, 안티센스 RNA, 이미퀴모드, 리바비린, 이노신 5'-모노포스페이트 데히드로게나제 억제제, 아만타딘 및 리만타딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물이다.

[1110]

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

[1111]

본 발명의 다른 측면은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 담체, 인터페론 및

리바비린을 포함하는 조성물이다.

- [1112] 본 발명의 다른 측면은 HCV 레플리콘을 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, HCV 레플리콘의 기능을 억제하는 방법이다.
- [1113] 본 발명의 다른 측면은 HCV NS5B 단백질을 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, HCV NS5B 단백질의 기능을 억제하는 방법이다.
- [1114] 본 발명의 다른 측면은 치료적 유효량의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 HCV 감염을 치료하는 방법이다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 HCV 레플리콘의 기능을 억제하는데 효과적이다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 HCV NS5B 단백질의 기능을 억제하는데 효과적이다.
- [1115] 본 발명의 다른 측면은 치료적 유효량의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 항-HCV 활성을 갖는 또다른 화합물과 함께 (전에, 후에 또는 동시에) 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 HCV 감염을 치료하는 방법이다.
- [1116] 본 발명의 다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 다른 화합물이 인터페론인 방법이다.
- [1117] 본 발명의 다른 측면은 인터페론이 인터페론 알파 2B, PEG화된 인터페론 알파, 컨센서스 인터페론, 인터페론 알파 2A 및 림프아형 인터페론 타우로부터 선택되는 것인 방법이다.
- [1118] 본 발명의 다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 다른 화합물이 시클로스포린인 방법이다.
- [1119] 본 발명의 다른 측면은 시클로스포린이 시클로스포린 A인 방법이다.
- [1120] 본 발명의 다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 다른 화합물이 인터류킨 2, 인터류킨 6, 인터류킨 12, 제1형 보조 T 세포 반응의 발생을 증대시키는 화합물, 간섭 RNA, 안티센스 RNA, 이미퀴모드, 리바비린, 이노신 5'-모노포스페이트 데히드로게나제 억제제, 아만타딘 및 리만타딘으로부터 선택되는 것인 방법이다.
- [1121] 본 발명의 다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 다른 화합물이 HCV 메탈로프로테아제, HCV 세린 프로테아제, HCV 폴리머라제, HCV 헬리카제, HCV NS4B 단백질, HCV 침입, HCV 조립, HCV 방출, HCV NS5A 단백질, IMPDH, 및 HCV 감염의 치료를 위한 뉴클레오시드 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된 표적의 기능을 억제하는데 효과적인 것인 방법이다.
- [1122] 본 발명의 다른 측면은 항-HCV 활성을 갖는 다른 화합물이 HCV NS5B 단백질 이외의 다른 HCV 생활 주기에서의 표적의 기능을 억제하는데 효과적인 것인 방법이다.
- [1123] "치료적 유효량"은 간염 및 HCV 감염 분야에서 진료의에 의해 이해되는 바와 같이 의미있는 환자 이점을 제공하는데 필요한 작용제의 양을 의미한다.
- [1124] "환자"는 간염 및 HCV 감염 분야에서 진료의에 의해 이해되는 바와 같이 HCV 바이러스로 감염되고 치료법에 적합한 인간을 의미한다.
- [1125] "치료", "치료법", "치료 계획", "HCV 감염" 및 관련 용어는 간염 및 HCV 감염 분야에서 진료의에 의해 이해되는 바와 같이 사용된다.
- [1126] 본 발명의 화합물은 통상적으로, 치료적 유효량의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체로 구성되고 통상의 부형제를 함유할 수 있는 제약 조성물로서 제공된다. 치료적 유효량은 의미있는 환자 이점을 제공하는데 요구되는 양이다. 제약상 허용되는 담체는 허용되는 안전성 프로파일을 갖는 통상적으로 공지된 담체이다. 조성물은 캡슐제, 정제, 로젠지제 및 분말제뿐만 아니라 액체 현탁액제, 시럽제, 엘릭시르제 및 용액제를 비롯한 모든 통상의 고상 및 액상 형태를 포함한다. 조성물은 통상의 제제화 기술을 사용하여 제조되고, 통상의 부형제 (예컨대, 결합제 및 습윤제) 및 비히클 (예컨대, 물 및 알콜)이 조성물에 일반적으로 사용된다.
- [1127] 고상 조성물은 보통 단위 투여형으로 제제화되고, 용량 당 약 1 내지 1000 mg의 활성 성분을 제공하는 조성물이 바람직하다. 투여량의 몇몇 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. 전형적으로는 0.25 내지 1000 mg/단위이다.
- [1128] 액상 조성물은 보통 단위 투여량 범위 내로 존재한다. 일반적으로, 액상 조성물은 1 내지 100 mg/mL의 단위 투

여량 범위일 것이다. 투여량의 몇몇 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. 전형적으로는 1 내지 100 mg/mL이다.

[1129] 본 발명은 모든 통상적인 투여 방식을 포함하며, 경구 및 비경구 방법이 바람직하다. 일반적으로, 투여 계획은 임상적으로 사용되는 다른 작용제와 유사할 것이다. 전형적으로, 일일 용량은 매일 체중 kg 당 1 내지 100 mg 일 것이다. 일반적으로, 경구의 경우보다 많은 화합물이 필요하며 비경구의 경우에는 덜 필요하다. 그러나, 구체적인 투여 계획은 안전 의료 평가를 사용하여 내과 의사 결정할 것이다.

[1130] 본 발명은 또한 화합물이 조합요법으로 제공되는 방법을 포함한다. 즉, 화합물은 간염 및 HCV 감염의 치료에 유용한 다른 작용제와 함께, 그러나 개별적으로 사용될 수 있다. 이러한 조합 방법의 경우, 화합물은 일반적으로 다른 작용제와 함께 매일 체중 kg 당 1 내지 100 mg의 일일 용량으로 제공될 것이다. 다른 작용제는 일반적으로 치료적으로 사용되는 양으로 제공될 것이다. 그러나, 구체적인 투여 계획은 안전 의료 평가를 사용하여 내과 의사 결정할 것이다.

[1131] 조성물 및 방법에 적합한 화합물의 몇몇 예를 하기 표 2에 열거하였다.

[1132] [표 2]

| 상품명                       | 억제제 또는 표적의 유형              | 공급 회사                                                                       |
|---------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 오메가(Omega) IFN            | IFN- $\omega$              | 인타르시아 테라퓨틱스(Intarcia Therapeutics)                                          |
| BILN-2061                 | 세린 프로테아제 억제제               | 독일 잉겔하임 소재의 보링거 잉겔하임 파르마 카게(Boehringer Ingelheim Pharma KG)                 |
| 수메트렐(Summetrel)           | 항바이러스성                     | 펜실베이니아주 차즈 포트 소재의 엔도 파마슈티칼즈 홀딩스 인코포레이티드(Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.) |
| 로페론(Roferon) A            | IFN- $\alpha$ 2a           | 스위스 바젤 소재의 에프. 호프만-라 로슈 리미티드(F. Hoffmann-La Roche LTD)                      |
| 페가시스(Pegasys)             | PEG화 IFN- $\alpha$ 2a      | 스위스 바젤 소재의 에프. 호프만-라 로슈 리미티드                                                |
| 페가시스 및 리바비린(Ribavirin)    | PEG화 IFN- $\alpha$ 2a/리바비린 | 스위스 바젤 소재의 에프. 호프만-라 로슈 리미티드                                                |
| 셀셉트(CellCept)             | HCV IgG 면역억제제              | 스위스 바젤 소재의 에프. 호프만-라 로슈 리미티드                                                |
| 웰페론(Wellferon)            | 람프아형 IFN- $\alpha$ n1      | 영국 옥스브릿지 소재의 글락소스미스클라인 파엘씨(GlaxoSmithKline plc)                             |
| 알부페론(Albuferon)- $\alpha$ | 알부민 IFN- $\alpha$ 2b       | 메릴랜드주 록빌 소재의 휴먼 게놈 사이언시즈 인코포레이티드(Human Genome Sciences Inc.)                |
| 레보비린(Levovirin)           | 리바비린                       | 캘리포니아주 코스타 메사 소재의 아이씨엔 파마슈티칼즈(ICN Pharmaceuticals)                          |
| IDN-6556                  | 카스파제 억제제                   | 캘리포니아주 샌디에고 소재의 이던 파마슈티칼즈 인코포레이티드(Idun Pharmaceuticals Inc.)                |
| IP-501                    | 항섬유증성                      | 매사추세츠주 렉싱턴 소재의 인데부스 파마슈티칼즈 인코포레이티드(Indevus Pharmaceuticals Inc.)            |

[1133]

|                              |                                  |                                                                                                                                             |
|------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 액티뮴(Actimmune)               | INF- $\gamma$                    | 캘리포니아주 브리스베인 소재의 인터뮴 인코포레이티드(InterMune Inc.)                                                                                                |
| 인페르겐(Infergen) A             | IFN 알파콘-1                        | 캘리포니아주 브리스베인 소재의 인터뮴 파마슈티칼즈 인코포레이티드(InterMune Pharmaceuticals Inc.)                                                                         |
| ISIS 14803                   | 안티센스                             | 캘리포니아주 캄스배드 소재의 아이에스아이에스 파마슈티칼즈 인코포레이티드(ISIS Pharmaceuticals Inc.)/뉴욕주 뉴욕 소재의 엘란 파마슈티칼즈 인코포레이티드(Elan Pharmaceuticals Inc.)                  |
| JTK-003                      | RdRp 억제제                         | 일본 도쿄 소재의 재팬 토바코 인코포레이티드(Japan Tobacco Inc.)                                                                                                |
| 페가시스 및 세플렌(Ceplene)          | PEG화 IFN- $\alpha$ 2a/면역 조절제     | 캘리포니아주 샌디에고 소재의 맥심 파마슈티칼즈 인코포레이티드(Maxim Pharmaceuticals Inc.)                                                                               |
| 세플렌                          | 면역 조절제                           | 캘리포니아주 샌디에고 소재의 맥심 파마슈티칼즈 인코포레이티드                                                                                                           |
| 시바시르(Civacir)                | HCV IgG 면역억제제                    | 플로리다주 보카 레이트 소재의 나비 바이오파마슈티칼즈 인코포레이티드(Nabi Biopharmaceuticals Inc.)                                                                         |
| 인트론(Intron) A 및 자닥신(Zadaxin) | IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-티모신 | 메릴랜드주 베테스다 소재의 리제네렉스 바이오파마슈티칼즈 인코포레이티드(RegeneRx Biopharmaceuticals Inc.)/캘리포니아주 샌마티오 소재의 사이클론 파마슈티칼즈 인코포레이티드(SciClone Pharmaceuticals Inc.) |
| 레오비린                         | IMPDH 억제제                        | 캘리포니아주 코스타 메사 소재의 리바팜 인코포레이티드(Ribapharm Inc.)                                                                                               |
| 비라미딘(Viramidine)             | 리바비린 전구약물                        | 캘리포니아주 코스타 메사 소재의 리바팜 인코포레이티드                                                                                                               |
| 헵타자임(Heptazyme)              | 리보자임                             | 콜로라도주 볼더 소재의 리보자임 파마슈티칼즈 인코포레이티드(Ribozyme Pharmaceuticals Inc.)                                                                             |

[1134]

|                                        |                     |                                                                                                    |
|----------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 인트론 A                                  | IFN- α 2b           | 뉴저지주 케널워스 소재의 웨링-플라우 코포레이션(Schering-Plough Corporation)                                            |
| PEG-인트론                                | PEG화 IFN- α 2b      | 뉴저지주 케널워스 소재의 웨링-플라우 코포레이션                                                                         |
| 레베티론(Rebetron)                         | IFN- α 2b/리바비린      | 뉴저지주 케널워스 소재의 웨링-플라우 코포레이션                                                                         |
| 리바비린                                   | 리바비린                | 뉴저지주 케널워스 소재의 웨링-플라우 코포레이션                                                                         |
| PEG-인트론/리바비린                           | PEG화 IFN- α 2b/리바비린 | 뉴저지주 케널워스 소재의 웨링-플라우 코포레이션                                                                         |
| 자다짐(Zadazim)                           | 면역 조절제              | 캘리포니아주 샌마티오 소재의 사이클론 파마슈티칼즈 인코포레이티드                                                                |
| 레비프(Rebif)                             | IFN- β 1a           | 스위스 제네바 소재의 세로노(Serono)                                                                            |
| IFN-β 및 EMZ701                         | IFN- β 및 EMZ701     | 캐나다 온타리오 소재의 트랜지션 테라퓨틱스 인코포레이티드(Transition Therapeutics Inc.)                                      |
| 바타불린(Batabulin) (T67)                  | β-튜불린 억제제           | 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 소재의 툴라릭 인코포레이티드(Tularik Inc.)                                                    |
| 메리메포딕(Merimepodib) (VX-497)            | IMPDH 억제제           | 매사추세츠주 캄브릿지 소재의 버텍스 파마슈티칼즈 인코포레이티드(Vertex Pharmaceuticals Inc.)                                    |
| 텔라프레비르(Telaprevir) (VX-950, LY-570310) | NS3 세린 프로테아제 억제제    | 매사추세츠주 캄브릿지 소재의 버텍스 파마슈티칼즈 인코포레이티드/인디애나주 인디애나폴리스 소재의 일라이 릴리 앤드 컴퍼니 인코포레이티드(Eli Lilly and Co. Inc.) |
| 옴니페론(Omniferon)                        | 천연 IFN- α           | 플로리다주 플랜테이션 소재의 비라젠 인코포레이티드(Viragen Inc.)                                                          |
| XTL-6865 (XTL-002)                     | 단일클론성 항체            | 이스라엘 레호봇 소재의 엑스티엘 바이오파마슈티칼즈 리미티드(XTL Biopharmaceuticals Ltd.)                                      |
| HCV-796                                | NS5B 레플리카제 억제제      | 와이어쓰(Wyeth)/비로파마(Viropharma)                                                                       |
| NM-283                                 | NS5B 레플리카제 억제제      | 아이데닉스(Idenix)/노바티스(Novartis)                                                                       |

[1135]

|                                                |                |                                         |
|------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|
| GL-59728                                       | NS5B 레플리카제 억제제 | 진 랩스(Gene Labs)/노바티스                    |
| GL-60667                                       | NS5B 레플리카제 억제제 | 진 랩스/노바티스                               |
| 2'C MeA                                        | NS5B 레플리카제 억제제 | 길리아드(Gilead)                            |
| PSI 6130                                       | NS5B 레플리카제 억제제 | 로슈                                      |
| R1626                                          | NS5B 레플리카제 억제제 | 로슈                                      |
| SCH 503034                                     | 세린 프로테아제 억제제   | 웨링-플라우                                  |
| NIM811                                         | 시클로필린 억제제      | 노바티스                                    |
| 수부스(Suvus)                                     | 메틸렌 블루         | 바이오엔비전(Bioenvision)                     |
| 멀티페론(Multiferon)                               | 장기 지속 IFN      | 비라젠/발렌티스(Valentis)                      |
| 액틸론(Actilon) (CPG10101)                        | TLR9 효능제       | 콜리(Coley)                               |
| 인터페론-β                                         | 인터페론-β-1a      | 세로노                                     |
| 자다진                                            | 면역 조절제         | 사이클론                                    |
| WO-2005047288 (2005.5.26)로부터의 피라졸로피리미딘 화합물 및 염 | HCV 억제제        | 애로우 테라퓨틱스 리미티드(Arrow Therapeutics Ltd.) |
| 2'C 메틸 아데노신                                    | NS5B 레플리카제 억제제 | 머크(Merck)                               |
| GS-9132 (ACH-806)                              | HCV 억제제        | 아킬리온(Achillion)/길리아드                    |

[1136]