



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년07월31일
(11) 등록번호 10-0849569
(24) 등록일자 2008년07월24일

(51) Int. Cl.

C07D 223/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7008764

(22) 출원일자 2003년06월27일

심사청구일자 2006년12월06일

번역문제출일자 2003년06월27일

(65) 공개번호 10-2003-0069199

(43) 공개일자 2003년08월25일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2001/015074

국제출원일자 2001년12월19일

(87) 국제공개번호 WO 2002/51838

국제공개일자 2002년07월04일

(30) 우선권주장

PCT/EP00/13289 2000년12월27일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

US 3236838 A.

WO 00/21951 A1.

전체 청구항 수 : 총 6 항

(73) 특허권자

엑테리온 파마슈티칼 리미티드

스위스 올슈빌 4123, 게버베스트라세 16

(72) 발명자

알사오이, 하메드

프랑스, 위텐하임 에프-68270, 루에 두 비에일 알만드 01

클로젤, 마틴

스위스, 비닝겐 체하-4102, 윈터할드 3비

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

강명구, 강석용

심사관 : 김경미

(54) 오렉신 수용체 길항제로 유용한 신규한 벤자제핀 및관련된 헤테로환형 유도체

(57) 요약

본원 발명은 신규한 벤자제핀, 관련된 헤테로환형 유도체 및 제약학적 조성물의 제조에서 활성 성분으로 이들의 용도에 관한다. 또한, 본원 발명은 상기 화합물을 제조하는 공정, 이들 화합물중 적어도 한가지를 함유하는 제약학적 조성물, 특히 오렉신 수용체 길항제로서 이들의 용도를 비롯한 관련된 측면에 관한다.

(72) 발명자

웰러, 토마스

스위스, 비닝겐 철허-4102, 호엘즐리스트라세 58

코베르스테인, 랄프

독일, 롤라크 79539, 베르그스트라쎄 34 비

시페를렌, 티에리

프랑스, 게웬하임 에프-68116, 루에 데 트안 6

피쉴리, 왈터

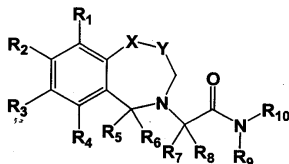
스위스, 올슈윌 철허-4123, 오베르토웨그 64

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I 화합물, 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 거울살이성질체 혼합체, 광학적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질성 라섬체, 부분입체이성질성 라섬체의 혼합물이나 메소 형태 또는 제약학적으로 수용가능한 이들의 염:

화학식 I



여기서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 는 독립적으로 시아노, 니트로, 할로젠, 수소, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 저급 알케닐옥시, 트리플루오르메틸, 트리플루오르메톡시, 또는 아르알킬옥시이며;

R^5 는 아르알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 트리플루오르메틸, 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이며;

R^6 는 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 트리플루오르메틸이고;

R^7 , R^8 는 독립적으로 수소, 아릴, 저급 알킬, 또는 저급 알케닐이며;

R^9 , R^{10} 는 독립적으로 수소, 아릴사이클로알킬, 아르알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이고, 여기서 한 개, 여러 개 혹은 모든 수소원자가 할로젠으로 치환되거나 또는 한두 개의 수소원자가 하이드록시, 니트로, 시아노, 트리플루오르메틸, 트리플루오르메톡시, -O-저급 알킬, -NH-저급 알킬, -N(저급 알킬)₂, -S-저급 알킬, -COO-저급 알킬, -CONH-저급 알킬, -CON(저급 알킬)₂, -CO-저급 알킬, -NHCO-저급 알킬, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -O-저급 알케닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -NH-저급 알케닐, -N(3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 저급 알케닐)₂, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -S-저급 알케닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -COO-저급 알케닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -CONH-저급 알케닐, -CON(3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 저급 알케닐)₂, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -CO-저급 알케닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -NHCO-저급 알케닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -O-저급 알키닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -NH-저급 알키닐, -N(3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 저급 알키닐)₂, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -S-저급 알키닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -COO-저급 알키닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -CONH-저급 알키닐, -CON(3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 저급 알키닐)₂, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -CO-저급 알키닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -NHCO-저급 알키닐로 치환될 수 있고;

-X-Y-는 독립적으로 -CH₂-CH₂이며

이때, 저급(lower) 알킬은 탄소 수가 1 내지 8개로 된 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 말하며;

저급 알케닐은 탄소 수가 2 내지 5개로 된 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기를 말하며;

저급 알콕시는 저급 알킬-O-로 나타내며; 이때 저급 알킬은 상기 정의와 동일하며;

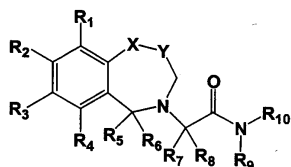
저급 알케닐옥시는 비닐옥시 또는 아릴옥시가 되며;

저급 알키닐은 탄소 수가 2 내지 5개로 된 직쇄 또는 분지쇄 알키닐기를 말한다.

청구항 2

화학식 II 화합물, 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합체, 광학적으로 순수한 부분입체 이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질성 라섬체, 부분입체이성질성 라섬체의 혼합물이나 메소 형태 또는 제약학적으로 수용가능한 이들의 염.

화학식 II



여기서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 는 독립적으로 시아노, 니트로, 할로젠, 수소, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 저급 알케닐옥시, 트리플루오르메틸, 트리플루오르메톡시, 또는 아르알킬옥시이며;

R^5 는 아르알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 트리플루오르메틸, 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이며;

R^6 은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 트리플루오르메틸, 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이고;

R^7 , R^8 은 독립적으로 수소, 아릴, 저급 알킬, 또는 저급 알케닐이고;

R^9 , R^{10} 은 독립적으로 수소, 아르알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이며;

-X-Y-는 독립적으로 $-CH_2-CH_2-$ 이며

이때, 저급(lower) 알킬은 탄소 수가 1 내지 8개로 된 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 말하며;

저급 알케닐은 탄소 수가 2 내지 5개로 된 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기를 말하며;

저급(lower) 알콕시는 저급 알킬-O-로 나타내며; 이때 저급 알킬은 상기 정의와 동일하며;

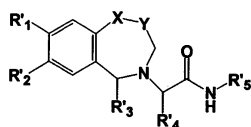
저급 알케닐옥시는 비닐옥시 또는 아릴옥시가 되며;

저급 알킬닐은 탄소 수가 2 내지 5개로 된 직쇄 또는 분지쇄 알킬닐기를 말한다.

청구항 3

화학식 III 화합물, 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합체, 광학적으로 순수한 부분입체 이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질성 라섬체, 부분입체이성질성 라섬체의 혼합물이나 메소 형태 또는 제약학적으로 수용가능한 이들의 염.

화학식 III



여기서,

R'^1 과 R'^2 는 독립적으로 수소, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 알케닐옥시 또는 할로젠이고;

R'^3 은 아르알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이고;

R'^4 는 독립적으로 수소, 아릴, 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 헤테로사이클릴이 되며;

R'⁵는 독립적으로 수소, 아릴, 아르알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로 사이클릴-저급 알킬이며;

-X-Y-는 독립적으로 -CH₂-CH₂이며

R'⁶은 수소, 저급 알킬 또는 아르알킬이며;

이때, 저급(lower) 알킬은 탄소 수가 1 내지 8개로 된 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 말하며;

저급 알케닐은 탄소 수가 2 내지 5개로 된 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기를 말하며;

저급 알콕시는 저급 알킬-O-로 나타내며; 이때 저급 알킬은 상기 정의와 동일하며;

저급 알케닐옥시는 비닐옥시 또는 아릴옥시가 되며;

저급 알키닐은 탄소 수가 2 내지 5개로 된 직쇄 또는 분지쇄 알키닐기를 말한다.

청구항 4

제 1 항 내지 3 항중 어느 한 항에 있어서, 다음에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-나프탈렌-1-일메틸-아세트아마이드;

N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-2-일-아세트아마이드;

2-[5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-4-일]-N-인단-2-일-아세트아마이드;

2-[5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-4-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-5,5-디옥소-5,6,7,9-테트라하이드로-5λ-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-일]-N-인단-2-일-아세트아마이드;

2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-5,5-디옥소-5,6,7,9-테트라하이드로-5λ-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-2-일-페닐-아세트아마이드;

2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7-디하이드로-9H-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-일]-N-나프탈렌-1-일메틸-아세트아마이드;

2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7-디하이드로-9H-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-일]-N-(2-에톡시-벤질)-아세트아마이드;

2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7-디하이드로-9H-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

2-[5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-4-일]-N-(1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일)-아세트아마이드;

N-벤질-2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7-디하이드로-9H-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-일]-아세트아마이드;

2-[5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-4-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

N-부틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-2-페닐-아세트아마이드;

N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;

N-사이클로헵틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-푸란-2-일메틸-2-페닐-아세트아마이드;

{2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-아세트산 에틸 에스테르;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-피리딘-4-일메틸-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-피리딘-3-일메틸-아세트아마이드;

N-사이클로프로필-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-옥소-테트라하이드로-푸란-3-일)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(4-메톡시-인단-1-일)-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-페닐-인단-1-일)-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(4-메틸-인단-1-일)-아세트아마이드;

2-{2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-3-하이드록시-프로피온산 메틸 에스테르;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-에틸카르바모일메틸-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-[(에틸-메틸-카르바모일)-메틸]-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-하이드록시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

2-[8-벤조일옥시-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

3-{2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-프로피온산 메틸 에스테르;

N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-하이드록시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;

N-(1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;

3-{2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-N,N-디메틸-프로피온아마이드;

3-{2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-N-에틸-N-메틸-프로피온아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-메틸-1H-인돌-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-이속사졸-5-일메틸-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1H-인돌-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-이소퀴놀린-1-일메틸-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-(4-[1,2,3]티아디아졸-4-일-벤질)-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-메틸-1H-인다졸-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드;

N-시아노메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;

N-(2-아세틸아미노-에틸)-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-(2,2,2-트리플루오르-에틸)-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-메틸설파닐-에틸)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-퀴놀린-2-일메틸-아세트아마이드;

N-(2-시아노-에틸)-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-메톡시-프로필)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-에톡시-프로필)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-피라진-2-일메틸-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-프로프-2-이닐

-아세트아마이드;

N-tert-부틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-메틸-부틸)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3,3-디메틸-부틸)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-에틸-프로필)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-에틸설파닐-에틸)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-하이드록시-에틸)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-하이드록시-프로필)-2-페닐-아세트아마이드;

[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산 N'.N'-디메틸-하이드라지드;

2-[8-알릴옥시-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-8-프로폭시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-이소프로폭시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

2-[8-(2,2-디플루오르-에톡시)-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[8-(2,2-디플루오르-에톡시)-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;

N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-이소프로폭시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;

2-[5-(3,4-디클로로-벤질)-7,8-디메톡시-2-옥소-1,2,3,5-테트라하이드로-벤조[e][1,4]디아제핀-4-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

2-[1-(S)-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

2-[1-(S)-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-2-일-아세트아마이드.

청구항 5

제 1 항 내지 3 항중 어느 한 항에 있어서, 다음에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-2-일-아세트아마이드;

2-[5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-4-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

- 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-2-일-2-페닐-아세트아마이드;
- N-부틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-2-페닐-아세트아마이드;
- N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- N-사이클로펜틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-푸란-2-일메틸-2-페닐-아세트아마이드;
- {2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-아세트산 에틸 에스테르;
- 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-피리딘-3-일메틸-아세트아마이드;
- 3-{2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-프로피온산 메틸 에스테르;
- N-(1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-메틸-1H-인돌-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-이속사졸-5-일메틸-2-페닐-아세트아마이드;
- 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1H-인돌-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-이소퀴놀린-1-일메틸-2-페닐-아세트아마이드;
- 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-(4-[1,2,3]티아디아졸-4-일-벤질)-아세트아마이드;
- 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-메틸-1H-인다졸-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- N-시아노메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-(2,2,2-트리플루오르-에틸)-아세트아마이드;
- 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-메틸설파닐-에틸)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-퀴놀린-2-일메틸-아세트아마이드;

N-(2-시아노-에틸)-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-메톡시-프로필)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-에톡시-프로필)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-피라진-2-일메틸-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-프로프-2-이닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-메틸-부틸)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3,3-디메틸-부틸)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-에틸-프로필)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-에틸설파닐-에틸)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-하이드록시-에틸)-2-페닐-아세트아마이드;

2-[8-알릴옥시-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-8-프로폭시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-이소프로폭시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

2-[8-(2,2-디플루오르-에톡시)-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[8-(2,2-디플루오르-에톡시)-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;

N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-이소프로폭시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;

2-[1-(S)-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

2-[1-(S)-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-2-일-아세트아마이드.

청구항 6

제 1 항 내지 3 항중 어느 한 항에 따른 적어도 한가지 화합물 또는 제약학적으로 수용가능한 이의 염 및 통상적인 담체 재료와 어췌버트를 함유하며 비만 또는 수면 질환의 치료를 위한 제약학적 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

명세서

기술분야

- <1> 본원 발명은 화학식 I의 신규한 벤자제핀, 관련된 헤테로환형 유도체 및 치료약물로서 이들의 용도에 관한다. 또한, 본원 발명은 화학식 I 화합물을 제조하는 공정, 이들 화합물중 적어도 한가지를 함유하는 제약학적 조성물, 특히 오렉신 수용체 길항제로서 이들의 용도를 비롯한 관련된 측면에 관한다.

배경기술

- <2> 오렉신(히포크레틴)은 시상하부에서 생산되는 2개의 신경전달펩티드: 오렉신 A(OX-A)(33개 아미노산 펩티드)와 오렉신 B(OX-B)(28개 아미노산 펩티드)로 구성된다. 오렉신은 쥐에서 사료 소비를 촉진하는 것으로 밝혀졌는데, 이는 섭식 행동(feeding behavior)을 조절하는 중추 피드백 기전에서 매개물질로서 이들 펩티드의 생리학적 역할을 암시한다(Sakurai T. et al., Cell 1998, 92, 573-585). 다른 한편, 오렉신은 수면과 각성 상태를 조절하는 것으로 제안되었는데, 이는 기면병 환자에 대한 잠재적으로 신규한 치료방법을 제공하였다(Chemillli R. M. et al., Cell 1999, 98, 437-451). 2가지 오렉신 수용체가 포유동물에서 클론되고 특성화되었다. 이들은 G-단백질 대합된 수용체의 대과에 속한다((Sakurai T. et al., Cell 1998, 92, 573-585). 오렉신-1 수용체(OX₁)는 OX-A에 선택적이고, 오렉신-2 수용체(OX₂)는 OX-A와 OX-B 모두와 결합한다.
- <3> 오렉신 수용체는 포유동물 숙주에서 발견되는데, 우울증, 불안; 중독; 강박 장애; 정동성 신경증; 우울성 신경증; 불안 신경증; 감정 부전증; 행동 장애; 정서 장애; 성기능 장애; 성심리 이상, 성기능 장애; 정신 분열증; 조울병; 섭식; 치매; 헌팅턴병과 튜렛 증후군과 같은 중증 지체 장애와 수의운동장애; 식욕 감퇴, 이상 식용 항진, 건강 불량 상태, 비만과 같은 습식 장애; 식욕 장애; 구토/메스꺼움; 천식; 암; 파킨슨씨병; 쿠싱병; 호염 기구 선종; 프롤락틴 선종; 고프롤락틴혈증; 뇌하수체 기능 저하증; 뇌하수체 종양/선종; 시상하부 질환; 염증성 장 질환; 위 운동실조; 위궤양; 프릴리히 증후군; 아드레노하수체 질환; 하수체 질환; 뇌하수체 성장 호르몬; 아드레노하수체 기능저하; 아드레노하수체 기능항진; 시상하부 성기능부전; 칼만 증후군(후각상실, 후각감퇴); 기능성이나 심인성 무월경; 뇌하수체 기능저하증; 뇌하수체 갑상선 기능저하증; 시상하부-부신 기능장애; 특발성 고프롤락틴혈증; 성장 호르몬 결핍의 시상하부 질환; 특발성 성장 결핍; 왜소발육증; 거인증; 말단 거대증; 교란된 생물학적 일주기성 리듬; 신경질환, 신경병증성 통증, 하지불안 증후군과 같은 질환과 관련된 수면 장애; 심장과 폐 질환; 급성 유행성 심부전; 저혈압; 고혈압; 요폐; 골다공증; 협심증; 심근 경색; 뇌경색 또는 뇌출혈; 거미막밑 출혈; 궤양; 알레르기; 양성 전립선 비대증; 만성 신부전; 신장 질환; 당내성 불균형; 편두통; 통각과민; 통증; 통각과민, 작열통, 이질통과 같은 과장되거나 병적으로 확장된 통증; 급성 통증; 화상 통증; 비정형 안면통; 신경병증성 통증; 요통; 복합 부위 통증 증후군 I과 II; 관절염 통증; 스포츠 손상 통증; HIV와 같은 감염과 관련된 통증; 화학요법이후 통증; 발작후 통증; 수술후 통증; 신경통; 과민성 대장 증상, 편두통, 협심증과 같은 내장통과 연관된 이상; 급박요와 같은 방광 요실금; 마약에 대한 내성이나 마약 금단증상; 수면 질환; 수면 무호흡증; 기면병; 불면증; 수면장애; 비행 시차 증후군; 탈억제-치매-파킨슨 증후군-근위축성 복합과 같은 질병분류학적 존재를 비롯한 신경퇴행성 질환; 팔리도-폰토-니그랄 변성 간질; 발작 질환 및 오렉신과 관련된 다른 질환을 비롯한 여러 병리에서 많은 생물학적 기능을 담당한다.
- <4> 본원 발명은 사람 오렉신 수용체, 특히 OX₁과 OX₂ 수용체의 비-펩티드 길항제인 벤자제핀 및 관련된 헤테로환형

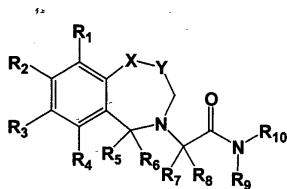
유도체를 제시한다. 특히, 이들 화합물은 비만 및/또는 수면 장애의 치료에 잠재적으로 유용하다.

<5> 지금까지, OX₁이나 OX₂에 특이적으로 또는 양 수용체에 동시에 길항하는 능력을 가진 저분자량 화합물과 관련하여 확인된 바가 없다. 최근에 공개된 WO 99/09024, WO 99/58533, WO 00/47577, WO 00/47580에서는 페닐 우레아와 페닐 티오우레아 유도체가 적합한 OX₁ 수용체 길항제이라고 기술하였다. 또한, 최근의 WO 00/47576에서는 OX₁ 수용체 길항제로 시나마이드(cinnamide) 유도체를 기술하였다. 본원 발명의 신규한 화합물은 지금까지 공개된 모든 선행 오렉신 수용체 길항제와 비교하여 전혀 상이한 종류의 저분자 화합물이다.

발명의 상세한 설명

<6> 본원 발명은 화학식 I의 신규한 벤자제핀 및 관련된 헤테로환형 유도체, 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합체(예, 라섬체), 광학적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질성 라섬체, 부분입체이성질성 라섬체의 혼합물이나 메소 형태, 제약학적으로 수용가능한 이들의 염에 관한다:

화학식 I



<7>

<8> 여기서,

<9> R¹, R², R³, R⁴는 독립적으로 시아노, 니트로, 할로젠, 수소, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 저급 알케닐옥시, 트리플루오르메틸, 트리플루오르메톡시, 사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴알킬옥시, R¹¹CO-, NR¹²R¹³CO-, R¹²R¹³N-, R¹¹OOC-, R¹¹SO₂NH- 또는 R¹⁴-CONH-이거나, 또는 R¹과 R², R²와 R³, R³과 R⁴가 페닐 고리와 결합하여 한두 개의 산소원자를 보유하는 5각형, 6각형 혹은 7각형 포화된 고리를 형성할 수 있고;

<10> R⁵는 아릴, 아르알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 트리플루오르메틸, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이며;

<11> R⁶은 수소, 아릴, 아르알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 트리플루오르메틸, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이고;

<12> R⁷, R⁸은 독립적으로 수소, 아릴, 아르알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이며;

<13> R⁹, R¹⁰은 독립적으로 수소, 아릴, 아릴사이클로알킬, 아르알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이고, 여기서 한 개, 여러 개 혹은 모든 수소원자가 할로젠으로 치환되거나, 또는 한두 개의 수소원자가 하이드록시, 니트로, 시아노, 트리플루오르메틸, 트리플루오르메톡시, -O-저급 알킬, -NH-저급 알킬, -N(저급 알킬)₂, -S-저급 알킬, -COO-저급 알킬, -CONH-저급 알킬, -CON(저급 알킬)₂, -CO-저급 알킬, -NHCO-저급 알킬, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -O-저급 알케닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -NH-저급 알케닐, -N(3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 저급 알케닐)₂, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -S-저급 알케닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -COO-저급 알케닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -CONH-저급 알케닐, -CON(3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 저급 알케닐)₂, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -CO-저급 알케닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -NHCO-저급 알케닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -O-저급 알키닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -NH-저급 알키닐, -N(3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 저급 알키닐)₂, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -S-저급 알키닐, 3 내지 5개의 탄소원

자를 보유하는 -COO-저급 알킬닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -CONH-저급 알킬닐, -CON(3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 저급 알킬닐)₂, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -CO-저급 알킬닐, 3 내지 5개의 탄소원자를 보유하는 -NHC(저급 알킬닐로 치환될 수 있고;

- <14> R¹¹은 저급 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이며;
- <15> R¹²과 R¹³은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이고;
- <16> R¹⁴는 저급 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, R¹²R¹³N-, R¹¹O-이며;
- <17> -X-Y-는 독립적으로 -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -SO₂-CH₂-, NR¹⁵-CO-이고;
- <18> R¹⁵는 수소, 저급 알킬 또는 아르알킬이다.
- <19> 본원에서 단독의 또는 결합된 "저급 알킬"은 1-8개의 탄소원자를 보유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 바람직하게는 1-4개의 탄소원자를 보유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. 직쇄와 분지쇄 C₁-C₈ 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, 이소부틸, tert-부틸, 이성체 펜틸, 이성체 헥실, 이성체 헵틸, 이성체 옥틸, 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2-부틸, tert-부틸이다.
- <20> 본원에서 단독의 또는 결합된 "저급 알케닐"은 달리 명시하지 않으면 2-5개 탄소원자를 보유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기, 바람직하게는 알릴과 비닐이다.
- <21> 단독의 또는 결합된 "저급 알킬닐"은 2-5개 탄소원자를 보유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬닐기, 바람직하게는 프로파르길과 n-부틸닐이다.
- <22> 단독의 또는 결합된 "저급 알콕시"는 저급 알킬-O- 작용기를 의미하고, 상기 "저급 알킬"은 전술한 바와 동일한데, 예를 들면 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시와 tert-부톡시, 바람직하게는 메톡시와 에톡시이다.
- <23> 저급 알케닐옥시기는 바람직하게는 비닐옥시와 알릴옥시이다.
- <24> 단독의 또는 결합된 "사이클로알킬"은 3-8개 탄소원자를 보유하는 사이클로알킬 고리, 바람직하게는 3-6개 탄소원자를 보유하는 사이클로알킬 고리를 의미한다. C₃-C₈ 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 바람직하게는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 특히 저급 알킬로 치환될 수 있는 사이클로헥실이나 저급 알킬 치환된 사이클로알킬인데, 예를 들면 메틸-사이클로프로필, 디메틸-사이클로프로필, 메틸-사이클로부틸, 메틸-사이클로펜틸, 메틸-사이클로헥실, 디메틸-사이클로헥실이다.
- <25> 단독의 또는 결합된 "아릴"은 하나 또는 복수의 치환체, 바람직하게는 한두 개의 치환체를 선택적으로 보유하는 페닐 또는 나프틸기를 의미하고, 상기 치환체는 독립적으로 시아노, 할로겐, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 저급 알케닐옥시, 니트로, 트리플루오르메틸, 트리플루오르메톡시, 아미노, 카르복시 등에서 선택되는데, 예를 들면 페닐, p-톨릴, 4-메톡시페닐, 4-tert-부톡시페닐, 4-플루오르페닐, 2-클로로페닐, 4-하이드록시페닐, 1-나프틸, 2-나프틸이다. 적절하게는 카르복시페닐, 저급 알콕시-페닐, 하이드록시페닐, 특히 페닐이다.
- <26> 단독의 또는 결합된 "아르알킬"은 한 개의 수소원자가 앞서 정의된 아릴기로 치환되는 앞서 정의된 저급 알킬 또는 사이클로알킬기를 의미한다. 적절하게는, 벤질 및 페닐 고리에서 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로겐, 바람직하게는 염소로 치환되는 벤질이다.
- <27> 단독의 또는 결합된 "아릴사이클로알킬"은 사이클로알킬 부분이 4-7개 탄소원자로 구성되는 아릴사이클로알킬기, 예를 들면 인다닐, 테트라하이드로나프틸, 벤조사이클로헵틸, 벤조사이클로부틸을 의미한다. 방향족 부분은 하나 또는 복수의 치환체, 바람직하게는 한두 개의 치환체로 치환될 수 있고, 상기 치환체는 독립적으로 시아노, 할로겐, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 저급 알케닐옥시, 니트로, 트리플루오르메틸, 트리플루오르메톡시, 아미노, 카르복시에서 선택된다.

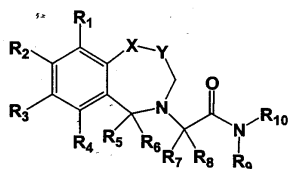
<28> "헤테로사이클릴"과 "헤테로사이클릴-저급 알킬"에서 헤테로사이클릴기는 바람직하게는 5각형 내지 10각형 단일 환형이나 이중환형 고리인데, 이는 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나 또는 예로써 동일하거나 상이하고 산소, 질소, 황에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 보유하는 방향족일 수 있다. 이런 헤테로사이클릴기의 예는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 푸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 퀴놀살리닐, 프탈라지닐, 신놀리닐, 디하이드로피롤릴, 이소벤조푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로피라닐이다. 헤테로사이클릴기는 최대 5, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 선택적 치환체를 보유할 수 있다. 적합한 치환체의 예는 할로젠, 저급 알킬, 아미노, 니트로, 시아노, 하이드록시, 저급 알콕시, 카르복시, 저급 알킬옥시-카르보닐이다.

<29> "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게는 불소와 염소이다.

<30> 단독의 또는 결합된 "카르복시"는 -COOH기를 의미한다.

<31> 본원 발명에 따른 바람직한 화합물 군은 화학식 II 화합물, 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물(예, 라섬체), 광학적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질성 라섬체, 부분입체이성질성 라섬체의 혼합물이나 메소 형태, 제약학적으로 수용가능한 이들의 염이다.

화학식 II



<32>

<33> 여기서,

<34> R^1 , R^2 , R^3 , R^4 는 독립적으로 시아노, 니트로, 할로젠, 수소, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 저급 알케닐옥시, 트리플루오르메틸, 트리플루오르메톡시, 사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴알킬옥시, $R^{11}CO-$, $NR^{12}R^{13}CO-$, $R^{12}R^{13}N-$, $R^{11}OOC-$, $R^{11}SO_2NH-$ 또는 $R^{14}-CO-NH-$ 이거나, 또는 R^1 과 R^2 , R^2 와 R^3 , R^3 과 R^4 가 페닐 고리와 결합하여 한두 개의 산소원자를 보유하는 5각형, 6각형 혹은 7각형 포화된 고리를 형성할 수 있고;

<35> R^5 는 아릴, 아르알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 트리플루오르메틸, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이며;

<36> R^6 는 수소, 아릴, 아르알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 트리플루오르메틸, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이고;

<37> R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 는 독립적으로 수소, 아릴, 아르알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이며;

<38> R^{11} 는 저급 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이고;

<39> R^{12} 와 R^{13} 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이며;

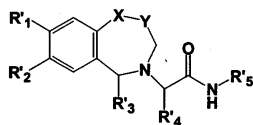
<40> R^{14} 는 저급 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $R^{12}R^{13}N-$, $R^{11}O-$ 이고;

<41> -X-Y-는 독립적으로 $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-S-CH_2-$, $-SO_2-CH_2-$, $NR^{15}-CO-$ 이며

<42> R^{15} 는 수소, 저급 알킬 또는 아르알킬이다.

<43> 본원 발명에 따른 다른 바람직한 화합물 군은 화학식 III 화합물, 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합체(예, 라섬체), 광학적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질성 라섬체, 부분입체이성질성 라섬체의 혼합물이나 메소 형태, 제약학적으로 수용가능한 이들의 염이다.

화학식 III



<44>

<45> 여기서,

<46> R'^1 과 R'^2 는 독립적으로 수소, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 알케닐옥시 또는 할로젠이거나, 또는 페닐 고리와 결합하여 한두 개의 산소원자를 보유하는 5각형, 6각형 혹은 7각형 고리를 형성할 수 있고;

<47> R'^3 은 아릴, 아르알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이고;

<48> R'^4 와 R'^5 는 독립적으로 수소, 아릴, 아르알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴-저급 알킬이며;

<49> -X-Y-는 독립적으로 $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-S-CH_2-$, $-SO_2-CH_2-$, NR'^6-CO- 이며

<50> R'^6 은 수소, 저급 알킬 또는 아르알킬이다.

<51> 바람직한 화합물의 예는 다음과 같다:

<52> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-나프탈렌-1-일메틸-아세트아마이드;

<53> N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-아세트아마이드;

<54> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-2-일-페닐-아세트아마이드;

<55> 2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-4-일]-N-인단-2-일-아세트아마이드;

<56> 2-[5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-4-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

<57> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

<58> 2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-5,5-디옥소-5,6,7,9-테트라하이드로-5λ-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-일]-N-인단-2-일-아세트아마이드;

<59> 2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-5,5-디옥소-5,6,7,9-테트라하이드로-5λ-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

<60> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;

<61> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-2-일-페닐-아세트아마이드;

<62> 2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7-디하이드로-9H-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-일]-N-나프탈렌-

1-일메틸-아세트아마이드;

- <63> 2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7-디하이드로-9H-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-일]-N-(2-에톡시-벤질)-아세트아마이드;
- <64> 2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7-디하이드로-9H-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <65> 2-[5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-4-일]-N-(1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일)-아세트아마이드;
- <66> N-벤질-2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7-디하이드로-9H-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-일]-아세트아마이드;
- <67> 2-[5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-4-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <68> N-부틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <69> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-2-페닐-아세트아마이드;
- <70> N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <71> N-사이클로펜틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <72> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-푸란-2-일메틸-2-페닐-아세트아마이드;
- <73> {2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-아세트산 에틸 에스테르;
- <74> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-피리딘-4-일메틸-아세트아마이드;
- <75> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-피리딘-3-일메틸-아세트아마이드;
- <76> N-사이클로프로필-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <77> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-옥소-테트라하이드로-푸란-3-일)-2-페닐-아세트아마이드;
- <78> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(4-메톡시-인단-1-일)-아세트아마이드;
- <79> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-페닐-인단-1-일)-아세트아마이드;
- <80> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(4-메틸-인단-1-일)-아세트아마이드;
- <81> 2-{2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-3-하이드록시-프로피온산 메틸 에스테르;
- <82> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-에틸카르바모일메틸-2-페닐-아세트아마이드;
- <83> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-[(에틸-메틸-카르바모

일)-메틸]-2-페닐-아세트아마이드;

- <84> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-하이드록시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <85> 2-[8-벤조일옥시-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <86> 3-{2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-프로피온산 메틸 에스테르;
- <87> N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-하이드록시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <88> N-(1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <89> 3-{2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-N,N-디메틸-프로피온아마이드;
- <90> 3-{2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-N-에틸-N-메틸-프로피온아마이드;
- <91> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-메틸-1H-인돌-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <92> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-이속사졸-5-일메틸-2-페닐-아세트아마이드;
- <93> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1H-인돌-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <94> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <95> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-이소퀴놀린-1-일메틸-2-페닐-아세트아마이드;
- <96> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-(4-[1,2,3]티아디아졸-4-일-벤질)-아세트아마이드;
- <97> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-메틸-1H-인다졸-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <98> N-시아노메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <99> N-(2-아세틸아미노-에틸)-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <100> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-(2,2,2-트리플루오르-에틸)-아세트아마이드;
- <101> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-메틸설파닐-에틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <102> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-퀴놀린-2-일메틸-아세트아마이드;
- <103> N-(2-시아노-에틸)-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <104> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-메톡시-프로필)-

2-페닐-아세트아마이드;

- <105> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-에톡시-프로필)-2-페닐-아세트아마이드;
- <106> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <107> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-피라진-2-일메틸-아세트아마이드;
- <108> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-프로프-2-이닐-아세트아마이드;
- <109> N-tert-부틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <110> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-메틸-부틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <111> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3,3-디메틸-부틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <112> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-에틸-프로필)-2-페닐-아세트아마이드;
- <113> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-에틸설파닐-에틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <114> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-하이드록시-에틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <115> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-하이드록시-프로필)-2-페닐-아세트아마이드;
- <116> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산 N'.N'-디메틸-하이드라지드;
- <117> 2-[8-알릴옥시-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <118> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-8-프로폭시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <119> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-이소프로폭시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <120> 2-[8-(2,2-디플루오르-에톡시)-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <121> N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[8-(2,2-디플루오르-에톡시)-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <122> N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-이소프로폭시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <123> 2-[5-(3,4-디클로로-벤질)-7,8-디메톡시-2-옥소-1,2,3,5-테트라하이드로-벤조[e][1,4]디아제핀-4-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <124> 2-[1-(S)-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <125> 2-[1-(S)-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-2-일-아세트아마이드.

- <126> 특히 바람직한 화합물은 다음과 같다:
- <127> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-2-일-아세트아마이드;
- <128> 2-[5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-4-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <129> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <130> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <131> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-2-일-2-페닐-아세트아마이드;
- <132> N-부틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <133> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-2-페닐-아세트아마이드;
- <134> N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <135> N-사이클로펜틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <136> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-푸란-2-일메틸-2-페닐-아세트아마이드;
- <137> {2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-아세트산 에틸 에스테르;
- <138> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-피리딘-3-일메틸-아세트아마이드;
- <139> 3-{2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-프로피온산 메틸 에스테르;
- <140> N-(1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <141> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-메틸-1H-인돌-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <142> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-이속사졸-5-일메틸-2-페닐-아세트아마이드;
- <143> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1H-인돌-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <144> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-이소퀴놀린-1-일메틸-2-페닐-아세트아마이드;
- <145> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-(4-[1,2,3]티아디아졸-4-일-벤질)-아세트아마이드;
- <146> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-메틸-1H-인다졸-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <147> N-시아노메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아

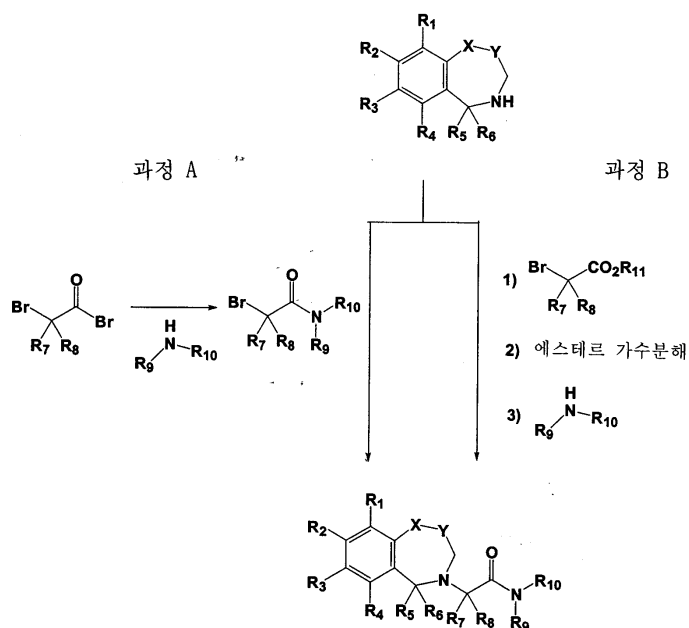
세트아마이드;

- <148> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-(2,2,2-트리플루오르-에틸)-아세트아마이드;
- <149> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-메틸설파닐-에틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <150> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-퀴놀린-2-일메틸-아세트아마이드;
- <151> N-(2-시아노-에틸)-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <152> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-메톡시-프로필)-2-페닐-아세트아마이드;
- <153> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-에톡시-프로필)-2-페닐-아세트아마이드;
- <154> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-피라진-2-일메틸-아세트아마이드;
- <155> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-프로프-2-이닐-아세트아마이드;
- <156> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-메틸-부틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <157> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3,3-디메틸-부틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <158> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-에틸-프로필)-2-페닐-아세트아마이드;
- <159> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-에틸설파닐-에틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <160> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-하이드록시-에틸)-2-페닐-아세트아마이드;
- <161> 2-[8-알릴옥시-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <162> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-8-프로폭시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <163> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-이소프로폭시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <164> 2-[8-(2,2-디플루오르-에톡시)-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <165> N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[8-(2,2-디플루오르-에톡시)-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <166> N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-이소프로폭시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드;
- <167> 2-[1-(S)-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드;
- <168> 2-[1-(S)-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-2-일-아세

트라마이드.

- <169> 화학식 I 화합물의 생리학적으로 유용하거나 또는 제약학적으로 수용가능한 염의 예는 염산, 황산 혹은 인산과 같은 생리학적으로 적합한 무기산, 또는 메탄설폰산, 아세트산, 트리플루오르아세트산, 구연산, 푸마르산, 말레산, 주석산, 숙신산 혹은 살리사이클산과 같은 유기산과의 염이다. 산성기를 갖는 화학식 I 화합물은 생리학적으로 적합한 염기와 염을 형성할 수 있다. 이런 염의 예는 알칼리 금속, 토류 알칼리 금속, 암모늄, 알킬암모늄 염, 예를 들면 Na, K, Ca 또는 테트라알킬암모늄 염이다. 화학식 I 화합물은 양쪽이온 형태로 존재할 수도 있다.
- <170> 전술한 바와 같은 바람직한 화합물은 1000 nM 미만의 IC₅₀ 값을 갖는다; 특히 바람직한 화합물은 실험 섹션의 앞부분에 기술된 FLIPR(형광 영상 플레이트 판독기)방법으로 측정할 때 100 nM 미만의 IC₅₀ 값을 갖는다.
- <171> 화학식 I 화합물과 이들의 제약학적으로 유용한 염은 사람 오렉신 수용체의 길항제가 요구되는 질환, 예를 들면 비만, 당뇨병, 심혈관 질환, 암, 프롤락틴 선종, 통증, 기면병, 불면증, 수면 무호흡증, 수면장애, 우울증, 불안, 중독, 정신분열증, 신경퇴행성 질환, 치매의 치료에 사용될 수 있다.
- <172> 화학식 I 화합물과 이들의 제약학적으로 유용한 염은 특히, 비만과 수면 질환의 치료에 효과적이다.
- <173> 화학식 I 화합물과 이들의 제약학적으로 유용한 염은 약물(예, 제약학적 제제 형태)로 사용될 수 있다. 제약학적 제제는 경장 또는 경구(예, 정제, 코팅된 정제, 당의정, 하드와 소프트 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전 또는 현탁액 형태), 비강(예, 비강 스프레이 형태), 직장(예, 좌약 형태)으로 투여될 수 있다. 하지만, 투여는 장관외, 예를 들면 근육내 또는 정맥내(예, 주사 용액 형태)로 달성될 수도 있다.
- <174> 화학식 I 화합물과 이들의 제약학적으로 유용한 염은 정제, 코팅된 정제, 당의정, 하드 젤라틴 캡슐의 생산을 위한 제약학적 불활성의 무기 또는 유기 부형제로 가공할 수 있다. 락토오스, 전분이나 이의 유도체, 활석, 스테아르산이나 이의 염 등은 예로써 정제, 당의정, 하드 젤라틴 캡슐의 어쥬번트로 사용될 수 있다.
- <175> 소프트 젤라틴 캡슐에 적합한 어쥬번트는 예로써 식물 오일, 왁스, 지방, 반-고체 물질, 액체 폴리올 등이다.
- <176> 용액과 시럽의 생산에 적합한 어쥬번트는 예로써 물, 폴리올, 자당, 환원당(invert sugar), 글루코오스 등이다.
- <177> 주사 용액에 적합한 어쥬번트는 예로써 물, 알코올, 폴리올, 글리세롤, 식물 오일 등이다.
- <178> 좌약에 적합한 어쥬번트는 자연이나 경화된 오일, 왁스, 지방, 반-고체나 액체 폴리올 등이다.
- <179> 이에 더하여, 제약학적 제제는 방부제, 가용화제, 점도-증가 물질, 안정제, 습윤제, 에멀전화제, 감미료, 착색제, 향료, 삼투압을 변화시키는 염, 완충액, 가리움제(masking agent) 또는 항산화제를 함유할 수 있다. 이들은 다른 치료요법적으로 유익한 물질을 함유할 수도 있다.
- <180> 본원 발명은 또한, 화학식 I 화합물의 제조 공정에 관한다.
- <181> 본원 발명에 따른 화학식 I 화합물은 하기 반응식에 개설된 반응 순서에 따라 제조하는데, 여기서
- <182> R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵는 상기 화학식 I에서 정의한 바와 동일하다. 일반적으로, 하나 또는 복수의 광학적 활성 탄소원자를 보유하는 임의의 화합물은 당분야에 공지된 방법으로, 순수한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체 성 라섬체, 메소 형태로 분리할 수 있다.
- <183> 이렇게 수득된 화합물은 당분야에 공지된 방식으로 제약학적으로 수용가능한 염으로 전환시킬 수 있다.
- <184> 화학식 I 화합물은 표준 과정[합성된 벤자제핀 및 관련된 헤테로환형 유도체를 이용한 반응식 I에 도시된 과정 A(R⁷과 R⁸은 수소원자이다)와 과정 B(R⁷ 및/또는 R⁸은 수소원자가 아니다)으로 만들 수 있다.

반응식 I

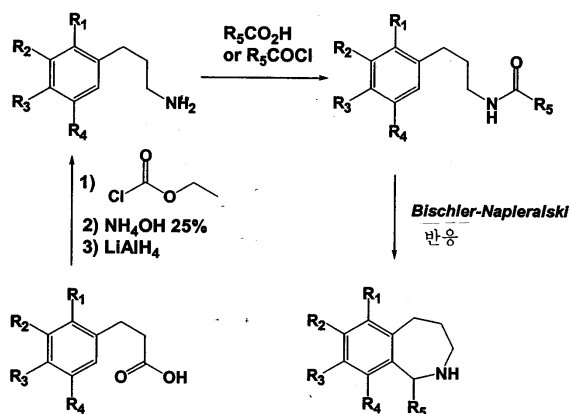


<185>

<186>

벤자제핀 유도체(X와 Y는 CH₂이고 R⁶은 수소이다)는 반응식 2a에 도시된 바와 같이 원하는 카르복실산 또는 아릴 클로라이드와 결합시키고, 이후 POCl₃으로 처리하고 최종적으로 NaBH₄로 처리(Bischler-Napieralski 반응)하여 상응하는 페닐프로필아민으로부터 만들 수 있다(S. Kano et al., Chem. Pharm. Bull. 1977, 25, 10, 2510-2515).

반응식 IIa

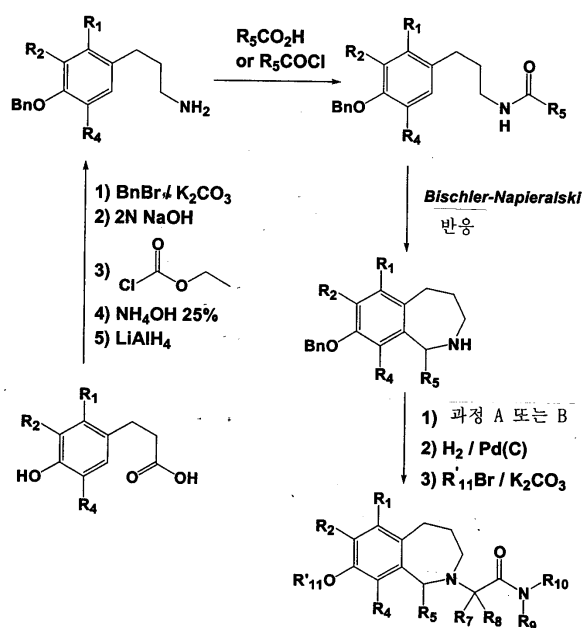


<187>

<188>

8번 위치에서 다양한 치환체를 보유하는 벤자제핀은 상응하는 8-벤질옥시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤자제핀의 가수소분해(hydrogenolysis), 이후 적절한 친핵체로 O-알킬화(alkylation)시켜 만들 수 있다(반응식 IIb, -OR'₁₁은 R³의 정의에 포함된다). 벤질에테르는 3-(4-벤질옥시-페닐)-프로피온산 유도체에 전술한 과정(반응식 2a)을 적용하여 수득할 수 있다.

반응식 IIb

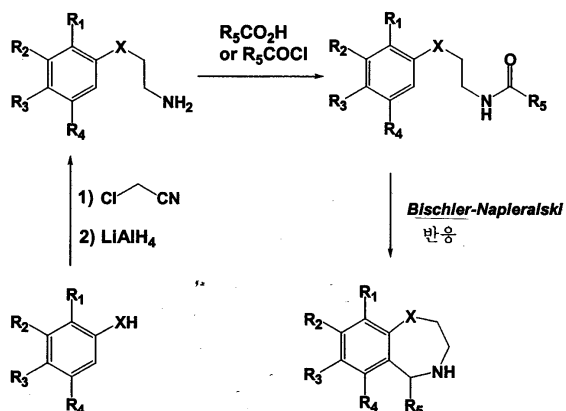


<189>

<190>

벤조디아제핀 및 벤조사제핀 유도체(X는 O 또는 S이고 Y는 CH₂이며 R⁶은 수소이다)는 반응식 3에 도시된 바와 같이 원하는 카르복실산 또는 아릴 클로라이드와 결합시키고, 이후 POCl₃으로 처리하고 최종적으로 NaBH₄로 처리 (Bischler- Napieralski 반응)하여 상응하는 아릴아민으로부터 만들 수 있다.

반응식 III



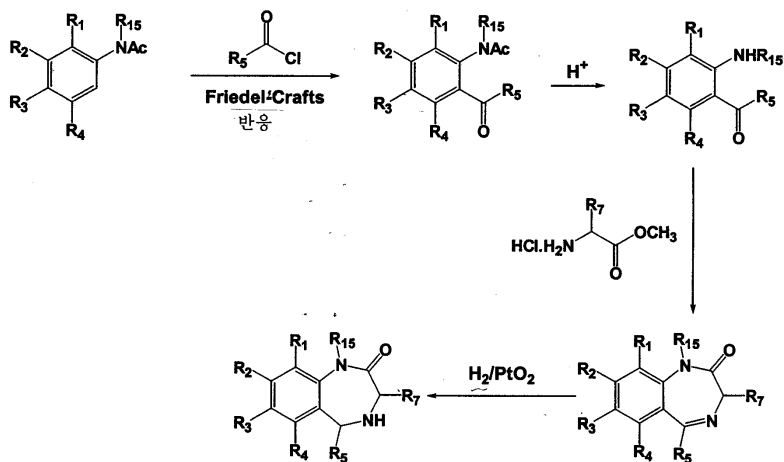
<191>

<192>

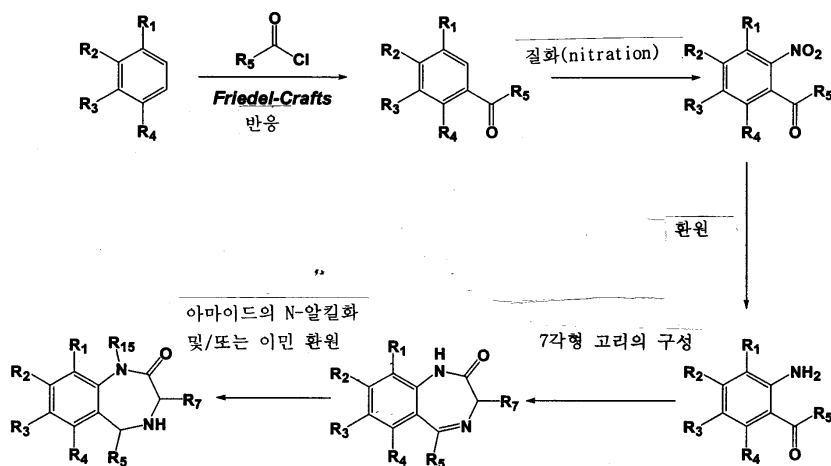
1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1,4-벤조디아제핀-2-원 유도체(X는 NR¹⁵이고 Y는 CO이며 R⁶은 수소이다)는 개별 염화 아실로 적절한 아세틸화-아닐린의 *Friedel-Craft* 아실화(Sternbach L.H. et al., J. Org. Chem. 1962, 27, 3781-3788), 이후 N-탈보호, α-아미노산의 메틸 에스테르 처리에 의한 고리화(Sternbach L.H. et al., J. Org. Chem. 1962, 27, 3788-3796), 최종적으로 디하이드로 화합물의 가수소분해(hydrogenolysis)(Fryer R.L. et al., J. Med. Chem. 1964, 386-389)로 만들 수 있다(반응식 IVa). 이런 1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1,4-벤조디아제핀-2-원 유도체에 대한 대안적 합성 방법은 반응식 IVb에 기술한다. 이 방법에 따라, 아릴케톤 유도체는 *Friedel-Craft* 아실화로 얻고, 후속적인 질화(nitration)와 수소첨가(hydrogenation)로 아닐린 유도체를 결과한다. 이후, 1,3-디하이드로-벤조[e][1,4]디아제핀-2-원 골격은 브로모아세틸 브로화물과 암모니아를 이용한 공지된 고리화 과정에 따라 얻는다(Bock M.G. et al., J. Org. Chem. 1987, 3232-3239; Zhang W et al., J. Med. Chem. 1994, 754-757). 이 단계에서 아마이드는 N-알킬화될 수 있고 1,3,4,5-테트라하이드로-2H-1,4-벤조디아제핀-2-원 유도체는 수소화물 환원으로 최종적으로 수득한다(Gilman N.W. et al., J. Am. Chem. Soc.

1990, 3969-3978).

반응식 IVa

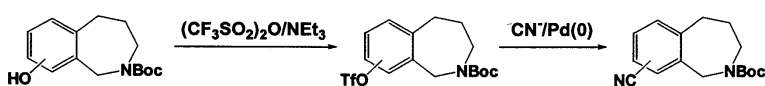


반응식 IVb



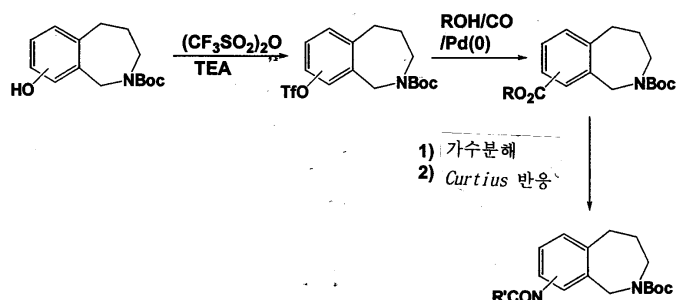
페닐 고리에 전자-회수 치환체를 보유하는 벤자제핀 유도체의 제조에서는 *Bischler-Napieralski* 반응에 기초한 전술한 과정이 부적합하다. 따라서, 팔라듐(0)의 존재하에 트리플레이트(triflate)와 시안화물 이온의 반응으로 시아노기를 도입할 수 있다(Austin N.E. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 2553-2555; Ritter K. et al., *Synthesis* 1993, 735; Selnick H.G. et al., *Synth. Commun.* 1995, 25, 20, 3255-3262)(반응식 V).

반응식 V



카르복실레이트 기능기 역시 팔라듐(0)의 존재하에 트리플레이트를 일산화탄소 및 알코올과 반응시켜 도입할 수 있다(Roth G.P. et al., *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1959; Ma D. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 18, 2447-2450; Fisher M.J. et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2085-2101; Kraus G. A. et al., *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 9189-9190). 후속으로, 이들 카르복실레이트 기능기는 가수분해 및 *Curtius* 반응으로 아미노 기능기로 전환시킬 수 있다(반응식 VI)

반응식 VI

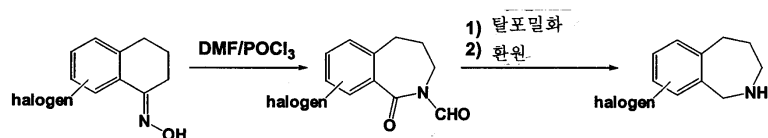


<198>

<199>

할로젠-보유 2-벤자제핀은 할로젠화된 테트라론(tetralone) 옥심(oxime)을 POCl_3/DMF 로 처리하여 만들 수 있는데, 생성되는 1,3,4,5-테트라하이드로-1-옥소-2H-2-벤자제핀-2-카르복스알데하이드는 후속으로 탈포밀화(deformylation) 및 환원시킬 수 있다(Majo V.J. et al., Synth. Commun. 1995, 25, 23, 3863-3868)(반응식 VII)

반응식 VII

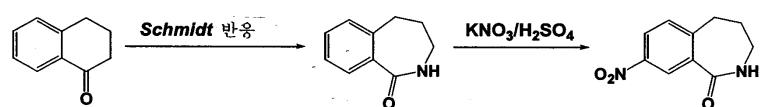


<200>

<201>

8-니트로-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-2-벤자제핀은 질산칼륨과 황산을 이용한 2,3,4,5-테트라하이드로-1H-2-벤자제핀-1-원의 부위선택적(regioselective) 질화로 만들 수 있다(Grunewald G.L. et al., J. Heterocyclic Chem. 1994, 31, 1609-1617)(반응식 VIII)

반응식 VIII

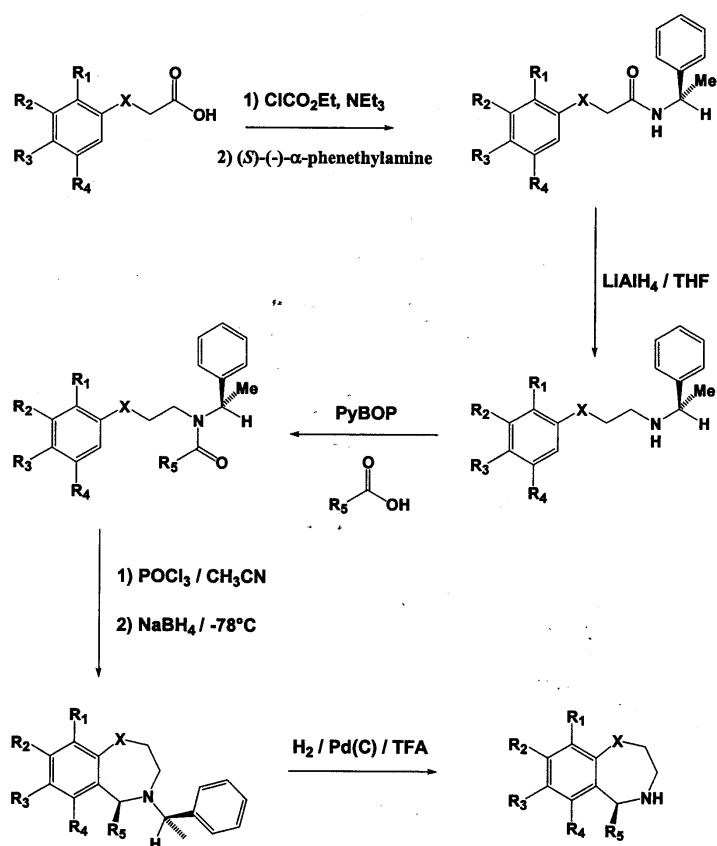


<202>

<203>

거울상이성질성에서 순수한 1-치환된-2-테트라하이드로벤자제핀 유도체의 제조(반응식 IX)는 광학적으로 순수한 1-치환된 테트라하이드로이소퀴놀린의 합성에서 밝힌 방법에 기초한다(Polniaszek R.P. et al., J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 4859-4863). 이런 비대칭적 합성의 핵심 단계는 *Bischler-Napieralski* 반응으로 얻은 키랄성 이미늄(iminium) 이온의 입체선택적 수소화물 환원이다. 기질에 존재하는 키랄성은 상업적으로 입수가 가능한 (S)-(-)- α -펜에틸아민으로부터 유래된다.

반응식 IX



<204>

<205>

실험 섹션

<206>

약어:

<207>

AcOEt

에틸 아세테이트

<208>

Bn

벤질

<209>

Boc

Tert-부톡시카르보닐

<210>

BSA

소 혈청 알부민

<211>

CHO

중국 햄스터 난소

<212>

DMF

디메틸포름아마이드

<213>

DMSO

디메틸설폭사이드

<214>

ES

전자 스프레이

<215>

FCS

우 태아 혈청

<216>

FLIPR

형광 영상 플레이트 판독기

<217>

HBSS

한크 균형 염 용액

<218>

HEPES

4-(2-하이드록시에틸)-피페라진-1-에탄설폰산

<219>

HV

높은 진공

<220>

MeOH

메탄올

<221>

Min

분

<222>

MS

질량 분광법

- <223> LC 액체 크로마토그래피
- <224> PyBOP 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-
- <225> 포스포늄헥사플루오르포스페이트
- <226> R_f 머무름 영역
- <227> r_t 머무름 시간
- <228> RT 실온
- <229> TEA 트리에틸아민
- <230> TFA 트리플루오르아세트산
- <231> Tf CF_3SO_2-
- <232> THF 테트라하이드로푸란
- <233> TLC 박막 크로마토그래피

<234> **I. 생물학적 성상**

<235> **OX_1 과 OX_2 수용체 길항 활성의 측정**

<236> 화학식 I 화합물의 OX_1 과 OX_2 수용체 길항 활성은 다음의 실험 방법으로 측정한다.

<237> 실험 방법:

<238> 세포내 칼슘 측정

<239> 각각 사람 오렉신-1 수용체와 사람 오렉신-2 수용체를 발현하는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포는 300 $\mu g/ml$ G418, 100 U/ml 페니실린, 100 $\mu g/ml$ 스트렙토마이신, 10% 불활화된 우 태아 혈청(FCS)을 함유하는 배양 배지(Ham F-12 + L 글루타민)에서 성장시킨다.

<240> 세포는 한크 균형 염 용액(HBSS)에서 1% 젤라틴으로 미리 피복된 96-웰 블랙 투명 바닥 무균 평판(Costar)에 80,000 세포/웰로 도말한다. 모든 시약은 Gibco BRL로부터 구한다.

<241> 도말된 평판은 37°C 5% CO_2 에서 하룻밤동안 배양한다.

<242> 촉진제인 사람 오렉신-A는 메탄올:물(1:1)에 녹인 1 mM 원액으로 준비하고, 0.1% BSA와 2 mM HEPES를 함유하는 HBSS에서 10 nM 최종 농도로 희석한다.

<243> 길항제는 DMSO에 녹인 10 mM 원액으로 준비하고, 이후 96웰 평판에서 먼저 DMSO에, 그 다음 0.1% 소 혈청 알부민(BSA)과 2 mM HEPES를 함유하는 HBSS에 희석한다.

<244> 분석 당일에 100 μl 적하 배지[1% FCS, 2 mM HEPES, 5 mM 프로벤시드(Sigma), 3 μM 형광 칼슘 지표 플루오-3 AM(DMSO에 녹인 1 mM 원액 + 10% 플루론산, Molecular Probes)을 함유하는 HBSS]를 각 웰에 첨가한다.

<245> 96-웰 평판은 37°C 5% CO_2 에서 60분동안 배양한다. 이후, 적하 용액은 흡인하고, 세포는 2.5 mM 프로벤시드, 0.1% BSA, 2 mM HEPES를 함유하는 200 μl HBSS로 3회 세척한다. 동일 완충액 100 μl 는 각 웰에 남겨둔다.

<246> 형광 영상 플레이트 판독기(FLIPR, Molecular Devices)내에서, 길항제는 50 μl 부피로 평판에 첨가하고 20분동안 배양하며 최종적으로 100 μl 촉진제를 첨가한다. 형광은 1초 간격으로 각 웰에서 측정하고, 각 형광 피크의 높이는 길항제가 완충액으로 대체된 10 nM 오렉신-A에 의해 유도된 형광 피크의 높이와 비교한다. 각 길항제에서, IC_{50} 값(촉진 반응의 50%를 저해하는데 필요한 농도)을 측정한다. 선택된 화합물은 표 1에 제시한다.

표 1

	$IC_{50}(nM)$	
	OX_1	OX_2

실시예 3	99	>10000
실시예 5	64	7900
실시예 9	23	1239
실시예 20	23	231
실시예 23	21	189
실시예 25	41	241
실시예 34	41	9192
실시예 35	32	7041
실시예 68	12	174
실시예 69	9	349

<248> **II. 화학적 성상**

<249> 다음의 실시예는 본원 발명에 따른 제약학적 활성 화합물의 제조를 설명하지만, 이의 범위를 한정하지 않는다. 모든 온도는 °C로 표시한다. 모든 하이드로클로라이드는 유리 염기를 디클로로메탄에 용해시키고 2-프로판올 (5-6M)에서 과량으로 HCl로 생성 용액을 처리하여 준비한다.

<250> **A. 출발 물질: 테트라하이드로벤자제핀 및 관련된 헤테로환형 유도체의 합성:**

<251> 3-(3,4-디메톡시-페닐)-프로피온아마이드

<252> 건조 THF(175 mL)에 녹인 3-(3,4-디메톡시-페닐)-프로피온산(10.0 g, 47.56 mmol)의 교반 용액에 TEA(7.3 mL, 52.44 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물은 -10°C로 냉각하고, 이후 클로로포름산에틸(5 mL, 52.47 mmol)을 방울방울 첨가한다. -10°C(20분)에서 교반한 이후, THF(105 mL)에 녹인 수산화암모늄(물에서 25%, 105 mL)을 첨가하고, 혼합물은 -15°C에서 30분동안, 이후 RT에서 1.5시간동안 교반한다. 반응 혼합물은 진공하에 농축하고 CH₂Cl₂로 3회 추출하며, 모아진 유기 추출물은 포화된 수성 NaHCO₃과 식염수로 세척한다. 유기상은 무수성 MgSO₄에서 건조시키고 여과하고 농축하여 무색 고체로 표제 화합물(9.73 g, 46.50 mmol, 97%)을 수득한다. 정제되지 않은 아마이드의 추가적인 정제는 필요하지 않다.

<253> LC-MS:rt=2.94, 210(M+1, ES+).

<254> 3-(3,4-디메톡시-페닐)-프로필아민

<255> 무수성 THF(400 mL)에 녹인 3-(3,4-디메톡시-페닐)-프로피온아마이드(11.09 g, 53.00 mmol) 용액은 무수성 THF(170 mL)에 녹인 LiAlH₄(4.02 g, 106.00 mmol)의 얼음-냉각된 교반 현탁액에 서서히 첨가한다. 첨가의 완결 직후, 혼합물은 환류에서 2시간동안 교반한다. 0°C로 냉각시킨 이후, H₂O(5 mL)와 NaOH 1N(5 mL)을 방울방울 첨가하여 과량의 수소화물을 분해시킨다. 이후, 현탁액은 여과하고, 증발후 잔류물은 H₂O(40 mL)와 CH₂Cl₂(100 mL)간에 분할한다. 유기층은 포화된 수성 NaHCO₃과 식염수로 세척하고 무수성 MgSO₄에서 건조시키고 감압하에 농축하여 황색 오일로 정제되지 않은 아민(7.00 g, 35.84 mmol, 68%)을 수득한다.

<256> ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 6.9-6.6(3H, m), 3.9-3.8(6H, d), 2.9-2.7(2H, m), 2.65-2.55(2H, m), 1.9-1.75(2H, m).

<257> 2-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[3-(3,4-디메톡시-페닐)-프로필]-아세트아마이드

<258> 무수성 THF(70 mL)에 녹인 3-(3,4-디메톡시-페닐)-프로필아민(12.51 g, 64.06 mmol)과 TFA(10 mL, 71.84 mmol)의 용액은 0°C로 냉각시키고 THF(28 mL)에 녹인 (3,4-디메톡시-페닐)-아세틸 클로라이드(13.75 g, 64.07 mmol)를 방울방울 첨가한다. 질소하에 RT에서 13시간동안 교반한 이후, 포화된 수성 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, 반응 혼합물은 AcOEt로 3회 추출한다. 유기상은 무수성 MgSO₄에서 건조시키고 여과하며, 용매는 진공하에 제거한다. 정제되지 않은 고체를 톨루엔으로 후속 세척하여 베이지색 고체로 표제 화합물(12.81 g, 34.30 mmol, 53%)을 수득한다.

<259> LC-MS:rt=4.00 min, 374(M+1, ES+).

- <260> 1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀
- <261> 무수성 아세트니트릴(185 ml)에 녹인 2-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[3-(3,4-디메톡시-페닐)-프로필]-아세트아마이드 (6.16 g, 16.49 mmol)와 POCl_3 (4.95 ml, 54.07 mmol)의 혼합물은 질소하에 환류에서 4시간동안 교반한다. 냉각 후, 반응 혼합물은 진공하에 농축하고, 잔류물은 MeOH (125 ml)에 용해시킨다. 용액은 0°C 로 냉각하고 NaBH_4 (4.31 g, 113.93 mmol)를 조금씩 첨가한다. 질소하에 0°C 에서 2시간동안 교반한 이후, 반응 혼합물은 H_2O 에 부어 넣고 CH_2Cl_2 로 3회 추출한다. 모아진 유기 추출물은 식염수로 세척하고 무수성 MgSO_4 에서 건조시키고 여과하고 농축하여 정제되지 않은 오일을 얻는다. 플래시 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1)로 라썸체 혼합물로 표제 화합물(2.29 g, 6.40 mmol, 39%, 황색 오일)을 수득한다.
- <262> LC-MS:rt=3.02 min, 358(M+1, ES+).
- <263> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산 메틸 에스테르
- <264> 무수성 톨루엔(13 ml)에 녹인 1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀 (1.10 g, 3.08 mmol), TEA(1.3 ml, 9.33 mmol), 메틸 α -브로모페닐아세테이트(487 μl , 3.09 mmol)의 혼합물은 질소하에 환류에서 17시간동안 교반한다. 냉각후, 반응 혼합물은 CH_2Cl_2 (40 ml)에 용해시키고 H_2O (15 ml)로 세척하며, 수상은 CH_2Cl_2 로 2회 추출한다. 모아진 유기상은 무수성 MgSO_4 에서 건조시키고 여과하고 농축하여 정제되지 않은 오일을 얻는다. 플래시 크로마토그래피(AcOEt /헥산: 1/1)로 입체이성질체의 혼합물로 표제 화합물 (1.34 g, 2.65 mmol, 86%, 황색 오일)을 수득한다.
- <265> LC-MS:rt=3.99 min, rt=4.24 min(부분입체이성질체), 506(M+1, ES+).
- <266> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산
- <267> MeOH (9 ml)와 디옥산(12 ml)에 녹인 [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산 메틸 에스테르(1.17 g, 2.31 mmol) 용액에 수성 NaOH 2N(11 ml, 22 mmol)을 방울방울 첨가한다. 생성된 황색 균일 혼합물은 45°C 에서 8시간동안 교반한다. 반응 혼합물은 진공하에 농축하고 Et_2O (5 ml)로 세척한다. 수상은 HCl 2N으로 산성화시키고(pH=1) CH_2Cl_2 로 3회 추출한다. 모아진 유기상은 무수성 MgSO_4 에서 건조시키고 여과하고 농축하여 베이지색 고체(부분입체이성질체의 혼합물)로 표제 카르복실산 (1.14 g, 2.31 mmol, 100%)을 수득한다.
- <268> LC-MS:rt=3.58 min, 492(M+1, ES+).
- <269> 3-(4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-프로피온산 벤질 에스테르
- <270> 무수성 아세톤(100 ml)에 녹인 3-(4-하이드록시-3-메톡시-페닐)-프로피온산(5.1 g, 25.99 mmol), 무수성 K_2CO_3 (25 g, 180.88 mmol), 브롬화벤질(7.5 ml, 63.14 mmol)의 혼합물은 질소하에 환류에서 7.5시간동안 교반한다. 냉각후, 반응 혼합물은 여과하여 진공하에 농축한다. 플래시 크로마토그래피(CH_2Cl_2)로 표제 화합물(8.83 g, 23.45 mmol, 90%)을 수득한다.
- <271> LC-MS:rt=5.65 min, 377(M+1, ES+).
- <272> 3-(4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-프로피온산
- <273> MeOH (110 ml)와 디옥산(145 ml)에 녹인 3-(4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-프로피온산 벤질 에스테르(11.03 g, 29.30 mmol) 용액에 수성 NaOH 2N(139 ml, 278 mmol)을 방울방울 첨가한다. 생성된 황색 균일 혼합물은 50°C 에서 17시간동안 교반한다. 반응 혼합물은 진공하에 농축하고 Et_2O (100 ml)로 세척한다. 수상은 HCl 2N으로 산성화시키고(pH=1) CH_2Cl_2 로 3회 추출한다. 모아진 유기상은 무수성 MgSO_4 에서 건조시키고 여과하고 농축하여 무색 고체로 표제 카르복실산(8.4 g, 29.30 mmol, 100%)을 수득한다.
- <274> LC-MS:rt=4.53 min, 285(M-1, ES-).
- <275> 3-(4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-프로피온아마이드
- <276> 질소하에 건조 THF(110 ml)에 녹인 3-(4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-프로피온산(8.38 g, 29.30 mmol)의 교반 용

액에 TEA(4.5 ml, 32.33 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물은 -10℃로 냉각하고, 이후 클로로포름산에틸(3.1 ml, 32.53 mmol)을 방울방울 첨가한다. -10℃(20분)에서 교반한 이후, THF(65 ml)에 녹인 수산화암모늄(물에서 25%, 65 ml)을 첨가하고, 혼합물은 -15℃에서 30분동안, 이후 RT에서 1.5시간동안 교반한다. 반응 혼합물은 진공하에 농축하고 CH₂Cl₂로 3회 추출하며, 모아진 유기 추출물은 포화된 수성 NaHCO₃과 식염수로 세척한다. 유기상은 무수성 MgSO₄에서 건조시키고 여과하고 농축하여 무색 고체로 표제 화합물(8.40 g, 29.30 mmol, 100%)을 수득한다. 정제되지 않은 아마이드의 추가적인 정제는 필요하지 않다.

<277> LC-MS:rt=4.08, 286(M+1, ES+).

<278> 3-(4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-프로필아민

<279> 무수성 THF(210 ml)에 녹인 3-(4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-프로피온아마이드(7.85 g, 27.53 mmol) 용액은 무수성 THF(90 ml)에 녹인 LiAlH₄(2.09 g, 55.07 mmol)의 얼음-냉각된 교반 현탁액에 서서히 첨가한다. 첨가의 완결직후, 혼합물은 환류에서 1시간동안 교반한다. 0℃로 냉각시킨 이후, H₂O(15 ml)를 방울방울 첨가하여 과량의 수소화물을 분해시키고, 생성된 현탁액은 여과한다. 증발후 잔류물은 H₂O(50 ml)와 CH₂Cl₂(100 ml)간에 분할한다. 유기층은 NaHCO₃과 식염수로 세척하고 무수성 MgSO₄에서 건조시키고 감압하에 농축하여 황색 오일로 정제되지 않은 아민(6.03 g, 22.22 mmol, 81%)을 수득한다.

<280> LC-MS:rt=3.20, 272(M+1, ES+).

<281> N-[3-(4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-프로필]-2-(3,4-디메톡시-페닐)-아세트아마이드

<282> 무수성 THF(25 ml)에 녹인 3-(4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-프로필아민(6.06 g, 22.36 mmol)과 TFA(3.5 ml, 25.14 mmol)의 용액은 0℃로 냉각시키고 THF(10 ml)에 녹인 (3,4-디메톡시-페닐)-아세틸 클로라이드(4.80 g, 22.36 mmol)를 방울방울 첨가한다. 질소하에 RT에서 28시간동안 교반한 이후, 포화된 수성 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, 반응 혼합물은 AcOEt로 3회 추출한다. 유기상은 무수성 MgSO₄에서 건조시키고 여과하며, 용매는 진공하에 제거한다. 정제되지 않은 고체를 톨루엔으로 후속 세척하여 베이지색 고체로 표제 화합물(6.57 g, 14.61 mmol, 65%)을 수득한다.

<283> LC-MS:rt=4.90 min, 450(M+1, ES+).

<284> 8-벤질옥시-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀

<285> 무수성 아세토니트릴(350 ml)에 녹인 N-[3-(4-벤질옥시-3-메톡시-페닐)-프로필]-2-(3,4-디메톡시-페닐)-아세트아마이드(6.04 g, 13.43 mmol)와 POCl₃(4.1 ml, 44.78 mmol)의 혼합물은 질소하에 환류에서 5시간동안 교반한다. 냉각후, 반응 혼합물은 진공하에 농축하고, 잔류물은 MeOH(120 ml)에 용해시킨다. 용액은 0℃로 냉각하고 NaBH₄(3.50 g, 92.70 mmol)를 조금씩 첨가한다. 질소하에 0℃에서 2시간동안 교반한 이후, 반응 혼합물은 H₂O에 부어 넣고 CH₂Cl₂로 3회 추출한다. 모아진 유기 추출물은 식염수로 세척하고 무수성 MgSO₄에서 건조시키고 여과하고 농축하여 정제되지 않은 오일을 얻는다. 플래시 크로마토그래피(CH₂Cl₂/MeOH: 9/1)로 라샘체 혼합물로 표제 화합물(2.44 g, 5.62 mmol, 42%, 황색 오일)을 수득한다.

<286> LC-MS:rt=3.52 min, 434(M+1, ES+).

<287> (3,4-디메톡시-페녹시)-아세토니트릴

<288> 건조 아세톤(160 ml)에 녹인 3,4-디메톡시페놀(5.0 g, 32.4 mmol) 용액에 클로로아세토니트릴(2.05 ml, 32.4 mmol)과 무수성 K₂CO₃(6.72 g, 48.6 mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물은 질소하에 환류에서 20시간동안 교반한다. 냉각후, 혼합물은 여과하고 진공하에 농축한다. 잔류물은 H₂O와 혼합하고 CH₂Cl₂로 추출하며, 모아진 유기상은 무수성 MgSO₄에서 건조시키고 여과하고 농축하여 정제되지 않은 오일을 얻는다. 플래시 크로마토그래피(AcOEt/헥산: 3/7)로 표제 화합물(4.5 g, 68%)을 수득한다.

<289> ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 6.8(1H, d), 6.6(1H, d), 6.5(1H, dd), 4.75(2H, s), 3.85(6H, d).

<290> 2-(3,4-디메톡시-페녹시)-에틸아민

- <291> 무수성 THF(72 ml)에 녹인 LiAlH_4 (1.73 g, 45.6 mmol)의 냉각(0℃) 현탁액에 무수성 THF(42 ml)에 녹인 (3,4-디메톡시-페녹시)-아세토니트릴(5.88 g, 30.4 mmol) 용액을 방울방울 첨가한다. 생성된 혼합물은 테우고 질소하에 RT에서 20시간동안 교반한다. 반응 혼합물은 $\text{H}_2\text{O}/2\text{N NaOH(aq)}(4/1)$ 의 혼합물과 혼합하여 과량의 KAlH_4 를 제거한다. 백색 현탁액은 여과하고, 고체는 CH_2Cl_2 로 세척한다. 모아진 유기상은 무수성 MgSO_4 에서 건조시키고 여과하고 농축하여 정제되지 않은 오일을 얻는다. 플래시 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1)로 표제 화합물(4.65 g, 77%)을 수득한다.
- <292> $^1\text{H-NMR}(300 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ : 6.78(1H, d), 6.55(1H, d), 6.4(1H, dd), 3.95(2H, t), 3.80(6H, d), 3.05(2H, t), 1.92(2H, br.s.).
- <293> N-[2-(3,4-디메톡시-페녹시)-에틸]-2-(3,4-디메톡시-페닐)-아세트아마이드
- <294> 무수성 THF(21 ml)에 녹인 2-(3,4-디메톡시-페녹시)-에틸아민(2.3 g, 11.8 mmol)의 냉각(0℃) 용액에 TEA(1.4 ml, 19.2 mmol)와 3,4-디메톡시페닐아세틸클로라이드(2.49 g, 11.6 mmol)(portionwise)를 첨가한다. 생성된 혼합물은 질소하에 RT에서 20시간동안 교반한다. 혼합물은 H_2O 와 혼합하고 CH_2Cl_2 로 3회 추출한다. 모아진 유기상은 무수성 MgSO_4 에서 건조시키고 여과하고 농축하여 정제되지 않은 고체를 얻는다. 디에틸에테르로부터 재결정화시켜 백색 고체로 표제 화합물(3.59 g, 80%)을 수득한다.
- <295> $^1\text{H-NMR}(300 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ : 6.8(3H, m), 6.4(1H, d), 6.35(1H, dd), 5.95(1H, br.s), 3.95(2H, t), 3.80(12H, q), 3.6(2H, m), 3.55(2H, s).
- <296> LC-MS:rt=3.84 min, 376(M+1, ES+).
- <297> 5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로 벤조[f][1,4]옥사제핀
- <298> 건조 CH_3CN (20 ml)에 녹인 N-[2-(3,4-디메톡시-페녹시)-에틸]-2-(3,4-디메톡시-페닐)-아세트아마이드(3.6 g, 9.56 mmol)의 교반 용액에 POCl_3 (2.62 ml, 28.6 mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물은 질소하에 환류에서 3시간동안 교반한다. 냉각후, 반응 혼합물은 진공하에 농축하고, 잔류물은 MeOH(80 ml)에 용해시킨다. 용액은 0℃로 냉각하고 NaBH_4 (2.53 g, 67.0 mmol)를 조금씩 첨가한다. 생성된 연한 황색 현탁액은 질소하에 RT에서 16시간동안 교반한다. 반응 혼합물은 H_2O 에 부어 넣고 CH_2Cl_2 로 3회 추출한다. 모아진 유기 추출물은 무수성 MgSO_4 에서 건조시키고 여과하고 농축하여 정제되지 않은 오일을 얻는다. 플래시 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1)로 점성의 갈색 오일로 표제 화합물(1.14 g, 33%)을 수득한다.
- <299> $^1\text{H-NMR}(300 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ : 6.8-6.6(5H, m), 6.45(1H, s), 4.15(1H, m), 3.80(12H, q), 3.55-2.95(6H, m).
- <300> LC-MS:rt=2.99 min, 360(M+1, ES+).
- <301> (3,4-디메톡시-페닐설파닐)-아세토니트릴
- <302> 건조 DMF(150 ml)에 녹인 3,4-디메톡시티오펜올(5.0 g, 29.4 mmol) 용액에 클로로아세토니트릴(1.85 ml, 29.4 mmol), 무수성 K_2CO_3 (6.09 g, 44.1 mmol), DMAP(358 mg, 2.9 mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물은 질소하에 80℃에서 20시간동안 교반한다. 냉각후, 혼합물은 여과하고 진공하에 농축한다. 잔류물은 H_2O 와 혼합하고 CH_2Cl_2 로 추출하며, 모아진 유기상은 무수성 MgSO_4 에서 건조시키고 여과하고 농축하여 정제되지 않은 오일을 얻는다. 플래시 크로마토그래피(AcOEt)로 표제 화합물(5.16 g, 84%)을 수득한다.
- <303> $^1\text{H-NMR}(300 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ : 7.2(1H, d), 7.15(1H, d), 6.9(1H, d), 3.85(6H, d), 3.5(2H, s).
- <304> 2-(3,4-디메톡시-페닐설파닐)-에틸아민
- <305> 무수성 THF(41 ml)에 녹인 (3,4-디메톡시-페닐설파닐)-아세토니트릴(7.53 g, 36.0 mmol)의 냉각(0℃) 용액에 NaBH_4 (1.22 g, 32.0 mmol)(portionwise) 및 무수성 THF(13.4 ml)에 녹인 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (5.37 ml, 20.0 mmol) 용액(dropwise)을 30분동안 첨가한다. 생성된 혼합물은 테우고 질소하에 RT에서 3시간동안 교반한다. 혼합물은 진

공하에 농축하고, 잔류물은 CH_2Cl_2 에 용해시키고 HCl 37%로 세척한다. 수상은 NaOH 30%로 중화시키고 CH_2Cl_2 로 추출한다. 모아진 유기상은 무수성 MgSO_4 에서 건조시키고 여과하고 농축하여 정제되지 않은 오일을 얻는다. 플래시 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1)로 표제 화합물(3.6 g, 46%)을 수득한다.

<306> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.05(2H, m), 6.85(1H, d), 3.80(6H, d), 2.95(2H, m), 1.7(2H, br.s.).

<307> 2-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[2-(3,4-디메톡시-페닐설파닐)-에틸]-아세트아마이드

<308> 무수성 THF(49 ml)에 녹인 2-(3,4-디메톡시-페닐설파닐)-에틸아민(3.97 g, 18.6 mmol)의 냉각(0℃) 용액에 TEA(3.11 ml, 18.6 mmol)와 3,4-디메톡시페닐아세틸클로라이드(4.0 g, 18.6 mmol)(portionwise)를 첨가한다. 생성된 혼합물은 질소하에 RT에서 20시간동안 교반한다. 혼합물은 H_2O 와 혼합하고 CH_2Cl_2 로 3회 추출한다. 모아진 유기상은 무수성 MgSO_4 에서 건조시키고 여과하고 농축하여 정제되지 않은 고체를 얻는다. 플래시 크로마토그래피(AcOEt)로 표제 화합물(7.08 g, 97%)을 수득한다.

<309> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.95-6.7(6H, m), 5.95(1H, br.s.), 3.95(12H, q), 3.5(2H, s), 3.55(2H, q), 2.95(2H, t).

<310> LC-MS:rt=3.87 min, 392(M+1, ES+).

<311> 9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7,8,9-테트라하이드로-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐

<312> 건조 CH_3CN (21 ml)에 녹인 2-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[2-(3,4-디메톡시-페닐설파닐)-에틸]-아세트아마이드(4.0 g, 10.0 mmol)의 교반 용액에 POCl_3 (2.80 ml, 30.0 mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물은 질소하에 환류에서 3시간동안 교반한다. 냉각후, 반응 혼합물은 진공하에 농축하고, 잔류물은 MeOH(85 ml)에 용해시킨다. 용액은 0℃로 냉각하고 NaBH_4 (2.7 g, 69.0 mmol)를 조금씩 첨가하고, 생성된 연한 황색 현탁액은 질소하에 RT에서 16시간동안 교반한다. 반응 혼합물은 H_2O 에 부어 넣고 CH_2Cl_2 로 3회 추출한다. 모아진 유기상은 무수성 MgSO_4 에서 건조시키고 여과하고 농축하여 정제되지 않은 오일을 얻는다. 플래시 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1)로 점성의 갈색 오일로 표제 화합물(1.14 g, 27%)을 수득한다.

<313> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.1(1H, s), 6.8(4H, s), 4.6(1H, m), 4.15, 3.80(12H, q), 3.45-2.75(6H, m).

<314> LC-MS:rt=4.39 min, 376(M+1, ES+).

<315> 9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7-디하이드로-9H-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<316> 건조 CH_2Cl_2 (5 ml)에 녹인 9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7,8,9-테트라하이드로-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐(417 mg, 1.11 mmol)의 교반된 냉각(0℃) 용액에 TEA(168 μl , 1.2 mmol)와 di-tert-부틸-디카르보네이트(262 mg, 1.2 mmol)를 첨가한다. 생성된 혼합물은 데우고 질소하에 RT에서 20시간동안 교반한다. 반응 혼합물은 물과 혼합하고 CH_2Cl_2 로 2회 추출한다. 모아진 유기상은 무수성 MgSO_4 에서 건조시키고 여과하고 농축하여 정제되지 않은 황색 오일을 얻는다. 플래시 크로마토그래피(AcOEt)로 연한 황색 오일로 표제 화합물(486 mg, 91%)을 수득한다.

<317> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.15(1H, d), 6.6-6.8(4H, m), 5.05(1H, m), 3.85(12H, d), 3.65(2H, m), 3.45(2H, m), 2.75(2H, m), 1.45(9H, d).

<318> 9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-5,5-디옥소-5,6,7,9-테트라하이드로-5 λ^6 -티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르

<319> 건조 CH_2Cl_2 (1 ml)에 녹인 9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7-디하이드로-9H-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르(100 mg, 0.21 mmol)의 교반된 냉각(0℃) 용액에 3-클로로로프산화벤조산(106 mg, 0.614 mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물은 0℃에서 2시간동안 교반하고 데우고 RT에서 하룻밤동안 교

반한다. 반응 혼합물은 물과 혼합하고 CH_2Cl_2 로 2회 추출하며, 모아진 유기상은 무수성 MgSO_4 에서 건조시키고 여과하고 농축하여 정제되지 않은 오일을 얻는다. 플래시 크로마토그래피(AcOEt /헥산:1/1)로 연한 황색 고체로 표제 화합물(76 mg, 71%)을 수득한다.

<320> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.15(1H, d), 6.6-6.8(4H, m), 5.25(1H, m), 3.85(12H, d), 3.65(2H, m), 3.35(2H, m), 2.75(2H, m), 1.35(9H, d).

<321> 9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-5,6,7,8,9-테트라하이드로-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐 5,5-디옥사이드

<322> 건조 CH_2Cl_2 (3 ml)에 녹인 9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-5,5-디옥소-5,6,7,9-테트라하이드로-5 λ^6 -티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르(310 mg, 0.61 mmol)의 교반 용액에 트리플루오르아세트산(372 μl , 4.86 mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물은 질소하에 RT에서 20시간동안 교반한다. 반응 혼합물은 물/ NaOH 2N과 혼합하고 CH_2Cl_2 로 2회 추출하며, 모아진 유기상은 무수성 MgSO_4 에서 건조시키고 여과하고 농축하여 정제되지 않은 오일을 얻는다. 플래시 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:9/1)로 연한 황색 오일로 표제 화합물(118 mg, 47%)을 수득한다.

<323> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.6(1H, d), 6.85(4H, m), 4.95(1H, m), 3.95-3.81(12H, m), 3.45(4H, m), 3.25(2H, m).

<324> 2-(3,4-디클로로-페닐)-1-(3,4-디메톡시-페닐)-에타논

<325> 염화티오닐(137 ml)에 녹인 (3,4-디클로로-페닐)-아세트산(11.14 g, 54.33 mmol)과 무수성 DMF(1.45 ml)의 혼합물은 질소하에 RT에서 17시간동안 교반한다. 과량의 염화티오닐은 진공하에 제거한다. 잔류물은 무수성 톨루엔을 첨가하고, 한번 더 진공하에 농축한다(2회이상 반복). 분쇄된 무수성 염화알루미늄(11.57 g, 86.72 mmol)은 무수성 디클로로메탄(120 ml)에 녹인 1,2-디메톡시-벤젠(6.92 ml, 54.34 mmol)과 전술한 염화아실의 교반 혼합물에 조금씩 첨가한다(발열 반응). 발열 반응이 진행되고, 반응 혼합물은 환류에서 2시간동안 가열한다. 반응 혼합물은 RT로 냉각하고, 이후 얼음(67 g)과 수성 7.5 HCl(64 ml)의 혼합물에 부어 넣는다. 층은 분리하고, 수층은 디클로로메탄으로 추출한다. 모아진 유기 추출물은 식염수로 세척하고 황산마그네슘에서 건조시키고 여과하고 증발 건조시켜 갈색 잔류물(오일과 고체)을 얻는다. 추가 건조(HV)이후, 무수성 디에틸에테르를 첨가하고 베이지색 고체가 침전된다. 베이지색 고체는 여과하고 추가로 건조시킨다(8.33 g, 47%).

<326> LC-MS:rt=5.25 min, 326(M+1, ES+).

<327> 2-(3,4-디클로로-페닐)-1-(4,5-디메톡시-2-니트로-페닐)-에타논

<328> 아세트산 무수물(65 ml)에 녹인 2-(3,4-디클로로-페닐)-1-(3,4-디메톡시-페닐)-에타논(8.33 g, 25.6 mmol)의 이중 혼합물은 65% 질산(140 ml)과 아세트산 무수물(21.3 ml)의 냉각(0 $^{\circ}\text{C}$) 용액에 방울방울 첨가한다. 생성된 혼합물은 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간동안 교반한다. 물을 방울방울 첨가하고, 생성된 이중 혼합물은 교반하고 서서히 데운다. 이후, 정제되지 않은 산물은 여과하고, 베이지색 고체는 증류수로 수회 세척하고 HV하에 건조시킨다(6.98 g, 74%).

<329> LC-MS:rt=5.43 min, 370(M+1, ES+).

<330> 1-(2-아미노-4,5-디메톡시-페닐)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에타논

<331> 2-(3,4-디클로로-페닐)-1-(4,5-디메톡시-2-니트로-페닐)-에타논(9.62 g, 25.98 mmol) 및 목탄에서 팔라듐(2.88 g, 30% 질량)의 혼합물에 메탄올(500 ml)을 방울방울 첨가하고, 생성된 이중 혼합물은 RT에서 4일동안 수소첨가(1atm)한다. 반응 혼합물은 셀리트(celite)에 여과하고, 셀리트 덩어리는 무수성 메탄올로 수회 세척한다. 이후, 여과액은 증발 건조시키고, 정제되지 않은 갈색 오일은 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올, 360/1)로 정제하여 갈색 오일로 목적하는 아닐린 유도체(5.04 g, 57%)를 수득한다.

<332> LC-MS:rt=5.12 min, 341(M+1, ES+).

<333> 2-브로모-N-{2-[2-(3,4-디클로로-페닐)-아세틸]-4,5-디메톡시-페닐}-아세트아마이드

<334> 1-(2-아미노-4,5-디메톡시-페닐)-2-(3,4-디클로로-페닐)-에타논(5.52 g, 16.24 mmol)은 디클로로메탄(20 ml)에 용해시키고, 이후 증류수(2 ml)를 첨가하며, 생성 용액은 질소하에 -5 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨다. 브로모아세틸브롬화물

(1.63 ml, 18.68 mmol)은 디클로로메탄(10 ml)에 용해시키고 전술한 용액에 방울방울 첨가한다; 온도는 +5℃를 초과하지 않는다. 반응 혼합물은 0℃에서 15분동안 교반하고 RT에 도달하게 하며, 이후 2.5시간동안 추가로 교반한다. 디클로로메탄(30 ml)을 첨가하고, 유기층은 증류수, 포화된 NaHCO₃ 용액, 식염수로 세척한다. 이는 황산마그네슘에서 건조시키고 여과하며, 용매는 진공하에 제거한다. 정제되지 않은 혼합물은 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올, 360/1)로 정제하여 황색 고체로 표제 화합물(5.25 g, 70%)을 수득한다.

<335> LC-MS:rt=5.65 min, 462(M+1, ES+).

<336> 5-(3,4-디클로로-벤질)-7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-벤조[e][1,4]디아제핀-2-원

<337> 2-브로모-N-{2-[2-(3,4-디클로로-페닐)-아세틸]-4,5-디메톡시-페닐}-아세트아마이드(5.25 g, 11.39 mmol)는 질소하에 -10℃에 유지시킨다. 메탄올(7N, 55 ml)에 녹인 암모니아는 -10℃에서 방울방울 첨가하고, 반응 혼합물은 40℃에서 2.5시간동안, 이후 환류(75℃)에서 1시간동안 가열한다. 용매는 진공하에 증발시켜 황색 고체를 얻고, 이는 디클로로메탄에 용해시키고 물로 세척한다. 유기상은 황산마그네슘에서 건조시키고 여과하고 증발 건조시킨다. 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올, 18/1)로 황색 고체로 표제 화합물(1.5 g, 35%)을 수득한다.

<338> LC-MS:rt=3.15 min, 380(M+1, ES+).

<339> 5-(3,4-디클로로-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[e][1,4]디아제핀-2-원

<340> 빙초산(1.67 ml)과 메탄올(9.4 ml)에 녹인 5-(3,4-디클로로-벤질)-7,8-디메톡시-1,3-디하이드로-벤조[e][1,4]디아제핀-2-원(0.48 g, 1.17 mmol) 용액은 질소하에 0℃에서 교반한다. 소듐 시아노보로하이드라이드(0.148 g, 2.23 mmol)를 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물은 0℃에서 30분동안, 이후 RT에서 2시간동안 교반한다. 물(17 ml)을 방울방울 첨가하고, 산물은 디클로로메탄으로 추출하고 수성 1N 암모니아로 세척한다. 유기상은 황산마그네슘에서 건조시키고 여과하며, 용매는 진공하에 제거한다. 생성된 황색 오일은 HV하에 결정화시킨다(0.19 g, 41%).

<341> LC-MS:rt=3.55 min, 382(M+1, ES+).

<342> B. 전반적인 과정 A:

<343> -15℃에서, THF(0.40 M)에 녹인 개별 아민 R₉R₁₀NH(1 당량) 용액은 THF(0.20 M)에 녹인 2-브로모아세틸 브롬화물(1 당량) 용액에 방울방울 첨가한다. 이후, 반응 혼합물은 THF(2.0 M)에 녹인 디이소프로필에틸아민(4 당량) 용액으로 방울방울 처리하고 RT까지 서서히 데우며(30분) RT에서 30분동안 교반한다. THF(0.20 M)에 녹인 개별 벤자제핀(1 당량) 용액을 첨가하고, 혼합물은 75℃에서 15시간동안 교반한다. 냉각후, AcOEt와 H₂O를 첨가하고, 수상은 AcOEt로 2회 추출한다. 모아진 유기 추출물은 식염수로 세척하고 무수성 MgSO₄에서 건조시키고 여과하고 진공하에 농축한다. 플래시 크로마토그래피로 목적하는 벤자제핀 유도체를 수득한다.

실시예

<344> 실시예 1

<345> 2-[1-(3-4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-나프탈렌-1-일메틸-아세트아마이드:

<346> 2-브로모아세틸을 1-나프탈렌메틸아민 및 1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀과 반응시켜 수득한다.

<347> LC-MS:rt=3.95 min, 555(M+1, ES+).

<348> 실시예 2

<349> N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-아세트아마이드:

<350> 2-브로모아세틸 브롬화물을 피페리딘아민 및 1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀과 반응시켜 수득한다.

- <351> LC-MS:rt=3.67 min, 549(M+1, ES+).
- <352> 실시예 3
- <353> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-2-일-아세트아마이드:
- <354> 2-브로모아세틸 브롬화물을 2-아미노인단 하이드로클로라이드 및 1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀과 반응시켜 수득한다.
- <355> LC-MS:rt=3.83 min, 531(M+1, ES+).
- <356> 실시예 4
- <357> 2-[5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-4-일]-N-인단-2-일-아세트아마이드:
- <358> 2-브로모아세틸 브롬화물을 2-아미노인단 하이드로클로라이드 및 5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[f][1,4]옥사제핀과 반응시켜 수득한다.
- <359> LC-MS:rt=4.34 min, 533(M+1, ES+).
- <360> 실시예 5
- <361> 2-[5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-4-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드:
- <362> 2-브로모아세틸 브롬화물을 rac-1-아미노인단 및 5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[f][1,4]옥사제핀과 반응시켜 수득한다.
- <363> LC-MS:rt=4.62 min, 533(M+1, ES+).
- <364> 실시예 6
- <365> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드:
- <366> 2-브로모아세틸 브롬화물을 rac-1-아미노인단 및 1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀과 반응시켜 수득한다.
- <367> LC-MS:rt=3.90 min, 531(M+1, ES+).
- <368> 실시예 7
- <369> 2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-5,5-디옥소-5,6,7,9-테트라하이드로-5λ⁶-티아-8-아자-벤조사이클로헥센-8-일]-N-인단-2-일-아세트아마이드:
- <370> 2-브로모아세틸 브롬화물을 2-아미노인단 하이드로클로라이드 및 9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7,8,9-테트라하이드로-5-티아-8-아자 벤조사이클로헥센-5,5-디옥사이드와 반응시켜 수득한다.
- <371> LC-MS:rt=3.81 min, 581(M+1, ES+).
- <372> 실시예 8
- <373> 2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-5,5-디옥소-5,6,7,9-테트라하이드로-5λ⁶-티아-8-아자-벤조사이클로헥센-8-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드:
- <374> 2-브로모아세틸 브롬화물을 rac-1-아미노인단 및 9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7,8,9-테트라하이드로-5-티아-8-아자 벤조사이클로헥센-5,5-디옥사이드와 반응시켜 수득한다.
- <375> LC-MS:rt=4.49 min, 581(M+1, ES+).
- <376> 실시예 9
- <377> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마

이드:

- <378> 2-브로모아세틸 브롬화물을 S(+)-1-아미노인단 및 1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀과 반응시켜 수득한다.
- <379> LC-MS:rt=3.80 min, 531(M+1, ES+).
- <380> 실시예 10
- <381> 2-[5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-4-일]-N-나프탈렌-1-일메틸-아세트아마이드:
- <382> 2-브로모아세틸 브롬화물을 1-나프탈렌메틸아민 및 5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[f][1,4]옥사제핀과 반응시켜 수득한다.
- <383> LC-MS:rt=4.39 min, 557(M+1, ES+).
- <384> 실시예 11
- <385> 2-[5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-4-일]-N-(2-에톡시-벤질)-아세트아마이드:
- <386> 2-브로모아세틸 브롬화물을 2-에톡시-벤질아민 및 5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[f][1,4]옥사제핀과 반응시켜 수득한다.
- <387> LC-MS:rt=4.34 min, 551(M+1, ES+).
- <388> 실시예 12
- <389> 2-[5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-4-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드:
- <390> 2-브로모아세틸 브롬화물을 S(+)-1-아미노인단 및 5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[f][1,4]옥사제핀과 반응시켜 수득한다.
- <391> LC-MS:rt=4.32 min, 533(M+1, ES+).
- <392> 실시예 13
- <393> 2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7-디하이드로-9H-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-일]-N-(1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일)-아세트아마이드:
- <394> 2-브로모아세틸 브롬화물을 rac-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일아민 및 9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7,8,9-테트라하이드로-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐과 반응시켜 수득한다.
- <395> LC-MS:rt=5.01 min, 563(M+1, ES+).
- <396> 실시예 14
- <397> N-벤질-2-[5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-4-일]-아세트아마이드;
- <398> 2-브로모아세틸 브롬화물을 벤질아민 및 5-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[f][1,4]옥사제핀과 반응시켜 수득한다.
- <399> LC-MS:rt=4.05 min, 507(M+1, ES+).
- <400> 실시예 15
- <401> 2-[9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7-디하이드로-9H-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐-8-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드:
- <402> 2-브로모아세틸 브롬화물을 S(+)-1-아미노인단 및 9-(3,4-디메톡시-벤질)-2,3-디메톡시-6,7,8,9-테트라하이드로-5-티아-8-아자-벤조사이클로헵텐과 반응시켜 수득한다.
- <403> LC-MS:rt=4.85 min, 549(M+1, ES+).

- <404> 실시예 16
- <405> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(4-메톡시-인단-1-일)-아세트아마이드:
- <406> 2-브로모아세틸 브롬화물을 rac-4-메톡시-인단-1-일아민 및 1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀과 반응시켜 수득한다.
- <407> LC-MS:rt=3.83 min, 561(M+1, ES+).
- <408> 실시예 17
- <409> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-페닐-인단-1-일)-아세트아마이드:
- <410> 2-브로모아세틸 브롬화물을 rac-3-페닐-인단-1-일아민 및 1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀과 반응시켜 수득한다.
- <411> LC-MS:rt=4.42 min, 607(M+1, ES+).
- <412> 실시예 18
- <413> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(4-메틸-인단-1-일)-아세트아마이드:
- <414> 2-브로모아세틸 브롬화물을 rac-4-메틸-인단-1-일아민 및 1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀과 반응시켜 수득한다.
- <415> LC-MS:rt=4.02 min, 545(M+1, ES+).
- <416> 실시예 19
- <417> 2-[8-벤조일옥시-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드:
- <418> 2-브로모아세틸 브롬화물을 S(+)-1-아미노인단 및 1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀과 반응시켜 수득한다.
- <419> LC-MS:rt=4.39 min, 607(M+1, ES+).
- <420> C. 전반적인 과정 B
- <421> 무수성 DMF(0.04 M)에 녹인 개별 [1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산(1 당량) 용액에 PyBOP(1.1 당량), 개별 아민(1 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(2.3 당량)을 연속으로 첨가한다. 생성된 혼합물은 질소하에 RT에서 15시간동안 교반한다. 반응의 완결직후, AcOEt를 첨가하고, 유기상은 식염수로 세척하고 무수성 MgSO₄에서 건조시키고 여과하고 진공하에 농축한다. 플래시 크로마토그래피로 목적하는 벤자제핀 유도체를 수득한다.
- <422> 실시예 20
- <423> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-2-일-페닐-아세트아마이드:
- <424> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 2-아미노인단 하이드로클로라이드와 반응시켜 수득한다.
- <425> LC-MS:rt=4.26 min, 607(M+1, ES+).
- <426> 실시예 21
- <427> N-부틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드:
- <428> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 n-부틸아

민과 반응시켜 수득한다.

<429> LC-MS:rt=3.91 min, 547(M+1, ES+).

<430> 실시예 22

<431> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-2-페닐-아세트아마이드:

<432> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 S(+)-1-아미노인단과 반응시켜 수득한다.

<433> LC-MS:rt=4.09 min, rt=4.39 min(부분입체이성질체), 607(M+1, ES+).

<434> 실시예 23

<435> N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드:

<436> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 피페로닐아민과 반응시켜 수득한다.

<437> LC-MS:rt=3.88 min, rt=3.98 min(부분입체이성질체), 625(M+1, ES+).

<438> 실시예 24

<439> N-사이클로펜틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드:

<440> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 사이클로펜틸아민과 반응시켜 수득한다.

<441> LC-MS:rt=3.79 min, rt=3.92 min(부분입체이성질체), 559(M+1, ES+).

<442> 실시예 25

<443> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-푸란-2-일메틸-2-페닐-아세트아마이드:

<444> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 푸르푸릴아민과 반응시켜 수득한다.

<445> LC-MS:rt=3.72 min, rt=3.85 min(부분입체이성질체), 571(M+1, ES+).

<446> 실시예 26

<447> {2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-아세트산 에틸 에스테르:

<448> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 글리신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드와 반응시켜 수득한다.

<449> LC-MS:rt=3.72 min, 577(M+1, ES+).

<450> 실시예 27

<451> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-피리딘-4-일메틸-아세트아마이드:

<452> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 4-피콜릴아민과 반응시켜 수득한다.

<453> LC-MS:rt=3.09 min, 582(M+1, ES+).

<454> 실시예 28

- <455> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-피리딘-3-일메틸-아세트아마이드:
- <456> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 3-피콜릴아민과 반응시켜 수득한다.
- <457> LC-MS:rt=3.20 min, 582(M+1, ES+).
- <458> 실시예 29
- <459> N-사이클로프로필-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드:
- <460> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 사이클로프로필아민과 반응시켜 수득한다.
- <461> LC-MS:rt=3.59 min, 531(M+1, ES+).
- <462> 실시예 30
- <463> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-옥소-테트라하이드로-푸란-3-일)-2-페닐-아세트아마이드:
- <464> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 2-아미노-4-부티로락톤 하이드로브로마이드와 반응시켜 수득한다.
- <465> LC-MS:rt=3.46 min, 575(M+1, ES+).
- <466> 실시예 31
- <467> 2-{2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-3-하이드록시-프로피온산 메틸 에스테르:
- <468> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 L-세린 메틸 에스테르 하이드로클로라이드와 반응시켜 수득한다.
- <469> LC-MS:rt=3.40 min, 593(M+1, ES+).
- <470> 실시예 32
- <471> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-에틸카르바모일메틸-2-페닐-아세트아마이드:
- <472> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 2-아미노-N-에틸-아세트아마이드와 반응시켜 수득한다.
- <473> LC-MS:rt=3.37 min, 576(M+1, ES+).
- <474> 실시예 33
- <475> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-[(에틸-메틸-카르바모일)-메틸]-2-페닐-아세트아마이드:
- <476> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 2-아미노-N-에틸-N-메틸-아세트아마이드와 반응시켜 수득한다.
- <477> LC-MS:rt=3.42 min, 590(M+1, ES+).
- <478> 실시예 34
- <479> 3-{2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-프로피온산 메틸 에스테르:
- <480> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 3-아미노-프로피온산 메틸 에스테르와 반응시켜 수득한다.

- <481> LC-MS:rt=3.52 min, 577(M+1, ES+).
- <482> 실시예 35
- <483> N-(1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드:
- <484> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 2-아미노메틸-벤조이미다졸 디하이드로클로라이드 수산화물과 반응시켜 수득한다.
- <485> LC-MS:rt=3.36 min, 621(M+1, ES+).
- <486> 실시예 36
- <487> 3-{2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-N,N-디메틸-프로피온아마이드:
- <488> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 3-아미노-N,N-디메틸-프로피온아마이드와 반응시켜 수득한다.
- <489> LC-MS:rt=3.42 min, 590(M+1, ES+).
- <490> 실시예 37
- <491> 3-{2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세틸아미노}-N-에틸-N-메틸-프로피온아마이드:
- <492> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 3-아미노-N-에틸-N-메틸-프로피온아마이드와 반응시켜 수득한다.
- <493> LC-MS:rt=3.40 min, 604(M+1, ES+).
- <494> 실시예 38
- <495> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-메틸-1H-인돌-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드:
- <496> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 C-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-메틸아민과 반응시켜 수득한다.
- <497> LC-MS:rt=3.99 min, rt= 4.12(부분입체이성질체), 634(M+1, ES+).
- <498> 실시예 39
- <499> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-이속사졸-5-일메틸-2-페닐-아세트아마이드:
- <500> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 C-이속사졸-5-일-메틸아민 디하이드로클로라이드와 반응시켜 수득한다.
- <501> LC-MS:rt=3.65 min, 572(M+1, ES+).
- <502> 실시예 40
- <503> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1H-인돌-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드:
- <504> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 C-(1H-인돌-3-일)-메틸아민 디하이드로클로라이드와 반응시켜 수득한다.
- <505> LC-MS:rt=3.82 min, rt=3.96(부분입체이성질체), 620(M+1, ES+).
- <506> 실시예 41
- <507> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-메틸-1H-벤조이미

다졸-2-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드:

<508> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 C-(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-메틸아민과 반응시켜 수득한다.

<509> LC-MS:rt=3.50 min, 635(M+1, ES+).

<510> 실시예 42

<511> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-이소퀴놀린-1-일메틸-2-페닐-아세트아마이드:

<512> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 C-이소퀴놀린-1-일-메틸아민 디하이드로클로라이드와 반응시켜 수득한다.

<513> LC-MS:rt=3.88 min, 632(M+1, ES+).

<514> 실시예 43

<515> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-(4-[1,2,3]티아디아졸-4-일-벤질)-아세트아마이드:

<516> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)벤질아민 하이드로클로라이드와 반응시켜 수득한다.

<517> LC-MS:rt=4.09 min, 665(M+1, ES+).

<518> 실시예 44

<519> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-메틸-1H-인다졸-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드:

<520> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 C-(1-메틸-1H-인다졸-3-일)-메틸아민 하이드로클로라이드와 반응시켜 수득한다.

<521> LC-MS:rt=3.83 min, 635(M+1, ES+).

<522> 실시예 45

<523> N-시아노메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드:

<524> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 아미노 아세트니트릴 하이드로클로라이드와 반응시켜 수득한다.

<525> LC-MS:rt=3.42 min, rt=3.58 min(부분입체이성질체), 530(M+1, ES+).

<526> 실시예 46

<527> N-(2-아세틸아미노-에틸)-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드:

<528> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 N-아세틸 에틸렌디아민과 반응시켜 수득한다.

<529> LC-MS:rt=3.13 min, 576(M+1, ES+).

<530> 실시예 47

<531> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-(2,2,2-트리플루오르-에틸)-아세트아마이드:

<532> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 2,2,2-트리플루오르에틸아민과 반응시켜 수득한다.

<533> LC-MS:rt=4.11 min, 573(M+1, ES+).

- <534> 실시예 48
- <535> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-메틸설파닐-에틸)-2-페닐-아세트아마이드:
- <536> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 2-(메틸티오)-에틸아민과 반응시켜 수득한다.
- <537> LC-MS:rt=3.63 min, 565(M+1, ES+).
- <538> 실시예 49
- <539> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-퀴놀린-2-일메틸-아세트아마이드:
- <540> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 C-퀴놀린-2-일-메틸아민 디하이드로클로라이드와 반응시켜 수득한다.
- <541> LC-MS:rt=3.91 min, 632(M+1, ES+).
- <542> 실시예 50
- <543> N-(2-시아노-에틸)-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드:
- <544> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 3-아미노프로피온이트릴과 반응시켜 수득한다.
- <545> LC-MS:rt=3.30 min, 544(M+1, ES+).
- <546> 실시예 51
- <547> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-메톡시-프로필)-2-페닐-아세트아마이드:
- <548> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 3-메톡시프로필아민과 반응시켜 수득한다.
- <549> LC-MS:rt=3.32 min, 563(M+1, ES+).
- <550> 실시예 52
- <551> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-에톡시-프로필)-2-페닐-아세트아마이드:
- <552> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 3-에톡시프로필아민과 반응시켜 수득한다.
- <553> LC-MS:rt=3.51 min, 577(M+1, ES+).
- <554> 실시예 53
- <555> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드:
- <556> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 염화암모늄과 반응시켜 수득한다.
- <557> LC-MS:rt=3.15 min, 491(M+1, ES+).
- <558> 실시예 54
- <559> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-피라진-2-일메틸-아세트아마이드:
- <560> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 C-피라진-

2-일-메틸아민 하이드로클로라이드와 반응시켜 수득한다.

<561> LC-MS:rt=3.33 min, 583(M+1, ES+).

<562> 실시예 55

<563> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-N-프로프-2-이닐-아세트아마이드:

<564> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트산을 프로파르길아민과 반응시켜 수득한다.

<565> LC-MS:rt=3.36 min, rt=3.51 min(부분입체이성질체), 529(M+1, ES+).

<566> 실시예 56

<567> N-tert-부틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드:

<568> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트산을 tert-부틸아민과 반응시켜 수득한다.

<569> LC-MS:rt=3.69 min, 547(M+1, ES+).

<570> 실시예 57

<571> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-메틸-부틸)-2-페닐-아세트아마이드:

<572> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트산을 1-아미노-3-메틸부탄과 반응시켜 수득한다.

<573> LC-MS:rt=3.89 min, 561(M+1, ES+).

<574> 실시예 58

<575> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3,3-디메틸-부틸)-2-페닐-아세트아마이드:

<576> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트산을 3,3-디메틸부틸아민과 반응시켜 수득한다.

<577> LC-MS:rt=4.20 min, 575(M+1, ES+).

<578> 실시예 59

<579> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(1-에틸-프로필)-2-페닐-아세트아마이드:

<580> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트산을 1-에틸프로필아민과 반응시켜 수득한다.

<581> LC-MS:rt=3.77 min, 561(M+1, ES+).

<582> 실시예 60

<583> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-에틸설파닐-에틸)-2-페닐-아세트아마이드:

<584> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트산을 2-(에틸티오)에틸아민 하이드로클로라이드와 반응시켜 수득한다.

<585> LC-MS:rt=3.72 min, 579(M+1, ES+).

<586> 실시예 61

- <587> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(2-하이드록시-에틸)-2-페닐-아세트아마이드:
- <588> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 에탄올아민과 반응시켜 수득한다.
- <589> LC-MS:rt=3.19 min, 535(M+1, ES+).
- <590> 실시예 62
- <591> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-(3-하이드록시-프로필)-2-페닐-아세트아마이드:
- <592> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 3-아미노-1-프로판올과 반응시켜 수득한다.
- <593> LC-MS:rt=3.13 min, 549(M+1, ES+).
- <594> 실시예 63
- <595> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산 N'.N'-디메틸-하이드라지드:
- <596> [1-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-페닐-아세트산을 N,N-디메틸하이드라진과 반응시켜 수득한다.
- <597> LC-MS:rt=3.20 min, 534(M+1, ES+).
- <598> D. 8번 위치에서 치환체의 변화:
- <599> 전반적인 과정:
- <600> 메탄올(0.07 M)에 녹인 개별 8-벤질옥시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤자제핀 용액에 팔라듐(활성화된 목탄에서 10wt%; 벤질에테르 중량의 10%)을 첨가하고, 생성된 이중 혼합물은 RT에서 수소대기하에 벤질에테르(TLC)가 소멸될 때까지 활발하게 교반한다. 전환의 완결직후, 혼합물은 셀리트를 통하여 여과하고 진공하에 농축한다. 플래시 크로마토그래피로 순수한 페놀 유도체를 얻는다. 무수성 DMF(0.04 M)에 녹인 상기 페놀 유도체 용액에 무수성 탄산칼륨(5 당량) 및 개별 친핵체(1.2 당량)를 연속으로 첨가한다. 생성된 이중 혼합물은 50℃에서 최대 15시간동안 교반한다. 반응이후, 혼합물은 AcOEt에 용해시키고 NaHCO₃의 포화된 수용액으로 세척한다. 유기상은 무수성 MgSO₄에서 건조시키고 여과하고 진공하에 농축한다. 플래시 크로마토그래피로 순수한 벤자제핀 유도체를 수득한다.
- <601> 실시예 64
- <602> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-하이드록시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드:
- <603> 2-[8-벤질옥시-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드를 가수소분해(hydrogenolysis)하여 수득한다.
- <604> LC-MS:rt=3.64 min, 517(M+1, ES+).
- <605> 실시예 65
- <606> N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-하이드록시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드:
- <607> N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[8-벤질옥시-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드를 가수소분해(hydrogenolysis)하여 수득한다.
- <608> LC-MS:rt=3.77 min, 611(M+1, ES+).
- <609> 실시예 66

- <610> 2-[8-알릴옥시-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드:
- <611> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-하이드록시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드를 아릴브롬화물과 반응시켜 수득한다.
- <612> LC-MS:rt=4.05 min, 557(M+1, ES+).
- <613> 실시예 67
- <614> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-8-프로폭시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드:
- <615> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-하이드록시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드를 1-브로모프로판과 반응시켜 수득한다.
- <616> LC-MS:rt=4.13 min, 559(M+1, ES+).
- <617> 실시예 68
- <618> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-이소프로폭시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드:
- <619> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-하이드록시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드를 2-브로모프로판과 반응시켜 수득한다.
- <620> LC-MS:rt=4.07 min, 559(M+1, ES+).
- <621> 실시예 69
- <622> 2-[8-(2,2-디플루오르-에톡시)-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드:
- <623> 2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-하이드록시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드를 2-브로모-1,1-디플루오르에탄과 반응시켜 수득한다.
- <624> LC-MS:rt=4.14 min, 581(M+1, ES+).
- <625> 실시예 70
- <626> N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[8-(2,2-디플루오르-에톡시)-1-(3,4-디메톡시-벤질)-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드:
- <627> N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-하이드록시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드를 2-브로모-1,1-디플루오르에탄과 반응시켜 수득한다.
- <628> LC-MS:rt=4.20 min, rt=4.37 min(부분입체이성질체), 675(M+1, ES+).
- <629> 실시예 71
- <630> N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-이소프로폭시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드:
- <631> N-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2-[1-(3,4-디메톡시-벤질)-8-하이드록시-7-메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-2-페닐-아세트아마이드를 2-브로모-프로판과 반응시켜 수득한다.
- <632> LC-MS:rt=3.96 min, 653(M+1, ES+).
- <633> E. 1,4-벤조디아제핀-2-원:
- <634> 실시예 72
- <635> 2-[5-(3,4-디클로로-벤질)-7,8-디메톡시-2-옥소-1,2,3,5-테트라하이드로-벤조[e][1,4]디아제핀-4-일]-N-인단-1-일-아세트아마이드:
- <636> 전반적인 과정 A에 따라, 2-브로모아세틸 브롬화물을 S(+)-1-아미노인단 및 5-(3,4-디클로로-벤질)-7,8-디메톡

시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[e][1,4]디아제핀-2-원과 반응시켜 수득한다.

<637> LC-MS:rt=5.18 min, 554.47(M+1, ES+).

<638> **F. 광학적으로 순수한 벤자제핀:**

<639> 광학적으로 순수한 1-치환된-2-테트라하이드로벤자제핀 유도체의 제조는 광학적으로 순수한 1-치환된 테트라하이드로이소퀴놀린의 경우에 Polniaszek가 밝힌 방법에 기초한다(Polniaszek R.P. et al., J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 4859-4863). Bischler-Napieralski 반응에는 Kano가 밝힌 실험 조건이 이용된다(S. Kano et al., Chem. Pharm. Bull. 1977, 25, 10, 2510-2515).

<640> **1-(S)-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀**

<641> 2-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[3-(3,4-디메톡시-페닐)-프로필]-N-(1-(S)-페닐-1-에틸)-아세트아마이드는 전술한 과정(Polniaszek R.P. et al., J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 4859-4863)에 따라 수득한다.

<642> 무수성 아세토니트릴(160 ml)에 녹인 2-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[3-(3,4-디메톡시-페닐)-프로필]-N-(1-(S)-페닐-1-에틸)-아세트아마이드(7.0 g, 14.65 mmol)와 인 옥사이드 클로라이드(13.4 ml, 146.5 mmol)의 혼합물은 질소하에 환류에서 6.5시간동안 가열한다. RT로 냉각한 이후, 휘발성 물질은 진공하에 제거하고, 생성된 오일은 무수성 메탄올에 용해시키고, 이후 증발 건조시킨다(2회 반복). 생성된 갈색 오일은 무수성 메탄올(122 ml)에 한번 더 용해시키고 질소하에 -78℃로 냉각한다. 이후, 소듐 보로하이드라이드(3.02 g, 79.99 mmol)는 -78℃로 유지시킨 반응 혼합물에 5시간동안 조금씩 첨가한다. 반응은 수성 1N HCl(8 ml)의 방울방울 첨가로 중단시키고, 혼합물은 RT로 데우고, 이후 용매를 진공하에 제거하고 물(175 ml)을 첨가한다. CH₂Cl₂(4x150 ml)로 추출한 이후, 유기층은 무수성 황산마그네슘에서 건조시키고, 용매는 진공하에 제거한다. 생성된 정제되지 않은 오일은 플래시 크로마토그래피(CH₂Cl₂/CH₃OH:36/1)로 정제하여 황색 오일로 순수한 부분입체이성질체 1-(S)-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2-(1-(S)-페닐-에틸)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀(1.36 g, 20%)을 얻는다. 상기 화합물(225 mg, 0.49 mmol)은 메탄올(8 ml)에 용해시키고 목탄에서 10% 팔라듐(225 mg)과 트리플루오르아세트산(0.05 ml, 0.65 mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물은 수소(1 atm)하에 RT에서 13시간동안 교반한다. 셀리트에서 여과 및 증발 건조이후, 물(10 ml)과 수성 2N NaOH(0.35 ml, 0.70 mmol)을 첨가한다. 혼합물은 CH₂Cl₂(3x15 ml)로 추출하고, 유기 추출물은 무수성 MgSO₄에서 건조시키고 여과하고 진공하에 농축한다. 황색 오일로 광학적으로 순수한 1-(S)-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀(152 mg, 88%)을 수득한다.

<643> LC-MS:rt=3.04 min, 358(M+1, ES+).

<644> **실시예 73**

<645> **2-[1-(S)-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-(S)-1-일-아세트아마이드:**

<646> 전반적인 과정 A에 따라, 2-브로모아세틸 브롬화물을 S(+)-1-아미노인단 및 1-(S)-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀과 반응시켜 수득한다.

<647> LC-MS:rt=3.76 min, 531(M+1, ES+).

<648> **실시예 74**

<649> **2-[1-(S)-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]아제핀-2-일]-N-인단-2-일-아세트아마이드:**

<650> 전반적인 과정 A에 따라, 2-브로모아세틸 브롬화물을 2-아미노인단 하이드로클로라이드 및 1-(S)-(3,4-디메톡시-벤질)-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[c]아제핀과 반응시켜 수득한다.

<651> LC-MS:rt=3.70 min, 531(M+1, ES+).