(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.
C07D 243/24 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년03월29일
(11) 등록번호 10-0566171
(24) 등록일자 2006년03월23일

(21) 출원번호 10-2003-7013300
(22) 출원일자 2003년10월10일
번역문 제출일자 2003년10월10일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/003644
국제출원일자 2002년04월02일

(65) 공개번호 10-2003-0087076
(43) 공개일자 2003년11월12일
(87) 국제공개번호 WO 2002/83652
국제공개일자 2002년10월24일

(30) 우선권주장 01109125.3 2001년04월12일 유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자
아담게오
독일79650쇼프하임운테레스탈텐슈트라세8

괴치에르빈
스위스체하-4153라이나흐란트호프벡23

뮈텔뱅상
프랑스에프-68350브룬스타뤼데그랑샹프6

비흐만유에르겐
독일79585스타이넨임볼피쉬뷜32

볼터링토마스요하네스
독일79576바일암라인리들리슈트라세13

(74) 대리인
김창세

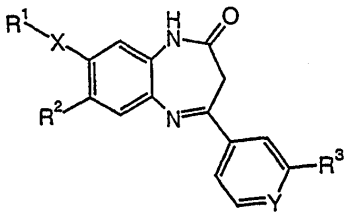
심사관 : 강태현

(54) mGluR2 길항제 Ⅱ인디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온 유도체

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 함유하는 약제, 그의 제조 방법 및 급성 및/또는 만성 신경학적 장애의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한 그의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



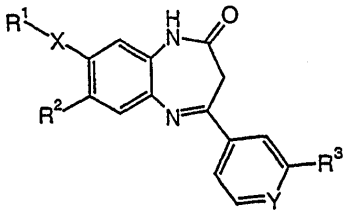
상기 식에서, R^1, R^2, R^3, X 및 Y는 명세서에 정의된 바와 같다.

명세서

기술분야

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 부가 염에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

X는 단일 결합 또는 에틴디일 그룹이고;

X가 단일 결합인 경우, R^1은 시아노, 할로겐, 저급 알킬, C_3-C_6-사이클로알킬, 저급 알콕시, 플루오로-저급 알콕시, 플루오로-저급 알킬이거나, 플루오로, 클로로, 시아노, -$(CH_2)_{1-4}$-하이드록시, 플루오로-저급 알킬, 저급 알킬, -$(CH_2)_n$ -저급 알콕시, -$(CH_2)_n$-C(O)O-R", -$(CH_2)_{1-4}$-NR'R", 하이드록시-저급 알콕시 및 -$(CH_2)_n$-CONR'R"로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 피롤-1-일이거나, 할로겐, 저급 알킬, 플루오로-저급 알킬, 저급 알콕시, 플루오로-저급 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;

X가 에틴디일 그룹인 경우, R^1은 할로겐, 저급 알킬, 플루오로-저급 알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, 저급 알콕시 및 플루오로-저급 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;

R^2는 -NR'R", 플루오로-저급 알콕시 또는 3-옥소-피페라진-1-일, 피롤리딘-1-일 또는 피페리딘-1-일이고, 여기서 고리는 R"으로 임의적으로 치환되고;

R'은 수소, 저급 알킬, C_3-C_6-사이클로알킬, 플루오로-저급 알킬 또는 2-저급 알콕시 저급 알킬이고;

R"은 수소, 저급 알킬, C_3-C_6-사이클로알킬, 플루오로-저급 알킬, 2-저급 알콕시 저급 알킬, -$(CH_2)_{2-4}$-디-저급 알킬아미노, -$(CH_2)_{2-4}$-모르폴리닐, -$(CH_2)_{2-4}$-피롤리디닐, -$(CH_2)_{2-4}$-피페리디닐 또는 3-하이드록시-저급 알킬이고;

Y는 -CH= 또는 =N-이고;

R^3은 할로겐, 저급 알킬, 플루오로-저급 알킬, 저급 알콕시, 시아노, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$이거나, 임의적으로 치환된 5원 방향족 헤테로고리[이는 할로겐, 플루오로-저급 알킬, 플루오로-저급 알콕시, 시아노, $-(CH_2)_n-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 알킬티오 또는 저급 알킬로 치환될 수 있고, 상기 저급 알킬은 플루오로, 하이드록시, 저급 알콕시, 시아노 또는 카바모일옥시로 임의적으로 치환된다]이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

놀랍게도 화학식 I의 화합물이 대사향성(metabotropic) 글루타메이트 수용체 길항제라는 것이 밝혀졌다. 화학식 I의 화합물은 가치있는 치료적 특성을 갖는다.

배경기술

중추신경계(CNS)에서 자극의 전달은 뉴런에 의해 전송되는 신경전달자의 신경수용체와의 상호작용에 의해 일어난다.

CNS에서 가장 통상적으로 나타나는 신경전달자인 L-글루탐산은 많은 생리학적 과정에서 중요한 역할을 한다. 글루타메이트-의존적 자극 수용체는 2개의 주요 그룹으로 나누어진다. 제 1 주요 그룹은 리간드-제어된 이온 채널을 형성한다. 대사향성 글루타메이트 수용체(mGluR)는 제 2 주요 그룹을 형성하고, 게다가 G-단백질-커플링된 수용체의 부류에 속한다.

현재, 상기 mGluR의 8가지 상이한 일원들이 공지되어 있으며 이들중 일부는 심지어 아류형을 갖는다. 구조적 매개변수, 즉 2차 대사산물의 합성에 대한 상이한 영향 및 저분자량 화학 화합물에 대한 상이한 친화성을 근거로, 상기 8가지 수용체는 3개의 하위그룹으로 나뉠 수 있다: mGluR1 및 mGluR5는 그룹 I에 속하고, mGluR2 및 mGluR3은 그룹 II에 속하며, mGluR4, mGluR6, mGluR7 및 mGluR8은 그룹 III에 속한다.

그룹 II에 속하는 대사향성 글루타메이트 수용체의 리간드는 정신이상, 정신분열, 알츠하이머병, 인지 장애 및 기억력 감퇴와 같은 급성 및/또는 만성 신경학적 장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

이와 관련하여 다른 치료가능한 징후는 우회 수술 또는 이식으로 인한 제한된 뇌 기능, 뇌로의 불량한 피 공급, 척수 손상, 두부 손상, 임신으로 인한 저산소증, 심장마비 및 저혈당증이다. 추가의 치료가능한 징후는 만성 및 급성 통증, 헌팅턴 무도병, 근위축성 측색 경화증(ALS), AIDS로 인한 치매, 안부 손상, 망막병증, 특발성 파킨슨병 또는 약제로 인한 파킨슨병, 및 글루타메이트-결핍 기능을 유발하는 조건, 예컨대 근육 경련, 경기, 편두통, 요실금, 니코틴 중독, 아편 중독, 불안, 구토, 운동장애 및 울증이다.

본 발명의 목적은 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적 활성 물질로서의 상기 화합물, 그의 제조방법, 본 발명에 따른 화합물을 기본으로 하는 약제 및 그의 제조방법, 및 본 발명에 따른 화합물의 상기한 종류의 질병의 제어 또는 예방에서의 용도 및 상응하는 약제의 제조에서의 용도이다.

화학식 I의 화합물은 또한 그의 전구약물의 형태로 사용될 수 있다. 그 예는 에스테르, N-옥사이드, 포스페이트 에스테르, 글리코아미드 에스테르, 글리세라이드 공액물 등이다. 전구약물은 본 발명의 화합물의 가치에 흡수, 분배에서의 약학동력학 및 뇌로의 수송성에서의 이점을 추가한다.

본 발명의 화합물의 모든 호변체성 형태가 또한 본원에 포함된다.

발명의 상세한 설명

화학식 I에서 X가 단일결합인 화합물이 바람직하다. 바람직한 예시적인 화합물은 R^1이 트리플루오로메틸인 것이고, 특히 R^3이 시아노인 화합물로, 예를 들어 하기 화합물들이다:

4-(4-옥소-8-피롤리딘-1-일-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-피리딘-2-카보니트릴,

4-[8-(사이클로프로필메틸-메틸-아미노)-4-옥소-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-피리딘-2-카보니트릴,

4-[8-(사이클로프로필메틸-아미노)-4-옥소-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-피리딘-2-카보니트릴,

4-[4-옥소-8-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-피리딘-2-카보니트릴, 및

4-[8-(이소프로필-메틸-아미노)-4-옥소-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-피리딘-2-카보니트릴.

추가의 바람직한 것은 X가 단일 결합이고, R^1이 트리플루오로메틸이고 R^3이 임의적으로 치환된 5원 방향족 헤테로고리이고, 이가 할로겐, 플루오로-저급 알킬, 플루오로-저급 알콕시, 시아노, $-(CH_2)_n-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 알킬티오 또는 저급 알킬로 치환될 수 있고, 상기 저급 알킬이 플루오로, 하이드록시, 저급 알콕시, 시아노 또는 카바모일옥시로 임의적으로 치환된 화합물이다. 이러한 화합물의 예는 다음과 같다:

7-디메틸아미노-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-디메틸아미노-4-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-디메틸아미노-4-(3-이미다졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(이소프로필-메틸-아미노)-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-(3-{5-[(이소프로필-메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(이소프로필-메틸-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(메틸-프로필-아미노)-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

4-(3-이미다졸-1-일-페닐)-7-이소부틸아미노-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온, 및

4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온.

또한, X가 단일 결합이고, R^1이 클로로인 화합물이 바람직하고, 예를 들어 다음 화합물이다:

8-클로로-7-이소부틸아미노-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(이소프로필-메틸-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-4-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

4-[3-(5-아제티딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-클로로-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

4-[3-(5-아제티딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-[3-(5-피페리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(이소프로필-메틸-아미노)-4-(3-{5-[(이소프로필-메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-4-(3-{5-[(이소부틸-메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-이소프로필아미노-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-4-(3-이미다졸-1-일-페닐)-7-이소부틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(에틸-메틸-아미노)-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(에틸-메틸-아미노)-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온, 및

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온.

추가로 X가 단일 결합이고 R^1이 시아노인 화합물이 바람직하다. 이러한 화합물의 예는 다음과 같다:

8-디에틸아미노-2-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴, 및

2-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-4-옥소-8-피페리딘-1-일-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴.

추가로 화학식 I에서 R^3이 임의적으로 치환된 5원 방향족 헤테로고리이고, 이가 할로겐, 플루오로-저급 알킬, 플루오로-저급 알콕시, 시아노, $-(CH_2)_n-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 알킬티오 또는 저급 알킬로 치환될 수 있고, 상기 저급 알킬이 플루오로, 하이드록시, 저급 알콕시, 시아노 또는 카바모일옥시로 임의적으로 치환된 화합물이 바람직하다.

화학식 I에서 R^3이 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 2H-피라졸릴, [1,2,3]트리아졸릴, [1,2,4]트리아졸릴, [1,3,4]티아디아졸릴 및 [1,3,4]옥사디아졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된 임의적으로 치환된 5원 방향족 헤테로고리인 화합물이 특히 바람직하다. 이러한 화합물의 예는 다음과 같다:

7-디메틸아미노-8-페닐에티닐-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-(2-플루오로-페닐)-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-7-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(에틸-메틸-아미노)-8-메틸-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-디메틸아미노-8-메틸-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온, 및

4-(3-{5-[(사이클로프로필메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온.

또한 R^2가 $-N(CH_3)_2$ 또는 피롤리딘인 화합물이 바람직하다. 또한, R^3 이 이소프로필-아미노, 이소프로필-메틸-아미노, 이소부틸-아미노 또는 이소부틸-메틸-아미노인 화합물이 바람직하다.

본 발명의 범위에서 바람직한 화학식 I의 화합물은 또한 R^3이 시아노 또는 임의적으로 치환된 5원 방향족 헤테로고리이고, 이가 $-CH_2OH$ 또는 $-CH_2N(CH_3)_2$로 치환될 수 있는 화합물이다.

본원에서 사용된 "저급 알킬"이란 용어는 탄소수 1 내지 7, 바람직하게는 1 내지 4의 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소 잔사, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필 등을 나타낸다.

"저급 알콕시"란 용어는 산소 원자를 통해 결합된 상기 정의된 의미의 저급 알킬 잔사를 나타낸다. "저급 알콕시" 잔사의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시 등을 포함한다.

"할로겐"이란 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

"플루오로-저급 알킬"이란 용어는 하나 이상의 수소 원자가 플루오로로 치환될 수 있는 저급 알킬 잔사를 의미한다.

"플루오로-저급 알콕시"란 용어는 하나 이상의 수소 원자가 플루오로로 치환될 수 있는 상기 정의된 의미의 저급 알콕시 잔사를 나타낸다.

"C_3-C_6-사이클로알킬"이란 용어는 탄소수 3 내지 6의 사이클로알킬 그룹, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 의미한다.

"저급 알킬티오"란 용어는 황 원자를 통해 결합된 상기 정의된 의미의 저급 알킬 잔사, 예를 들어 메틸설파닐을 나타낸다.

"5원 방향족 헤테로고리"란 표현은 푸란, 티오펜, 티아졸, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 트리아졸, 옥사디아졸, 티아디아졸 및 테트라졸을 포함한다. 바람직한 헤테로고리는 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 이속사졸, 1,3-옥사졸, 1,3-티아졸, 1,3,4-옥사디아졸 또는 이미다졸이다.

"임의적으로 치환된"이란 특정한 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음을 의미한다.

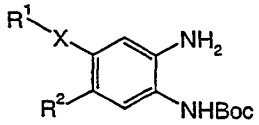
"약학적으로 허용가능한 부가 염"이란 용어는 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 유도된 임의의 염을 지칭한다.

화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 방법에 따라 제조될 수 있으며, 그 방법은,

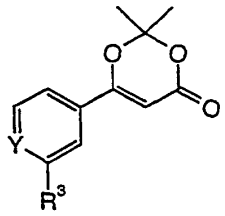
a) 화학식 II의 화합물을 화학식 IV 또는 IVa의 화합물과 반응시켜 화학식 III의 화합물을 제조한 후 아미노 그룹을 탈보호시키고 고리화시켜 화학식 I의 화합물을 수득하고,

필요한 경우, 수득된 화합물을 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로 전환시키는 것을 포함한다:

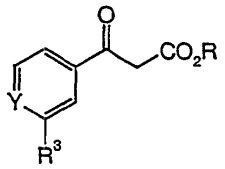
화학식 II



화학식 IV

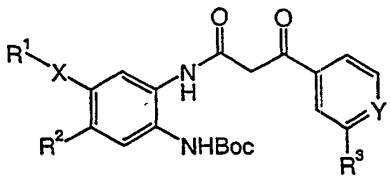


화학식 IVa

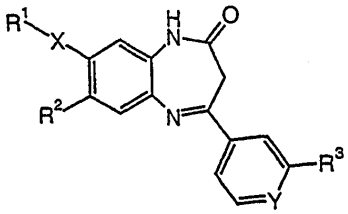


[상기 식에서, R은 알킬, 바람직하게는 에틸 또는 부틸임]

화학식 III

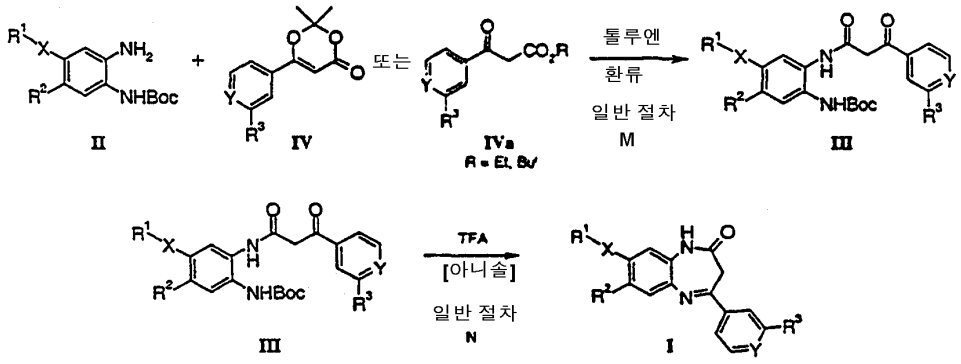


화학식 I



[상기 식에서, R^1, R^2, R^3, X 및 Y는 전술된 바와 같음]

반응식 A



반응식 A에 따르면, 화학식 I에서 X, Y, R^1, R^2 및 R^3이 전술된 바와 같은 화합물은 화학식 II의 화합물로부터 아실화-탈보호-고리화 과정을 통하여 제조될 수 있다:

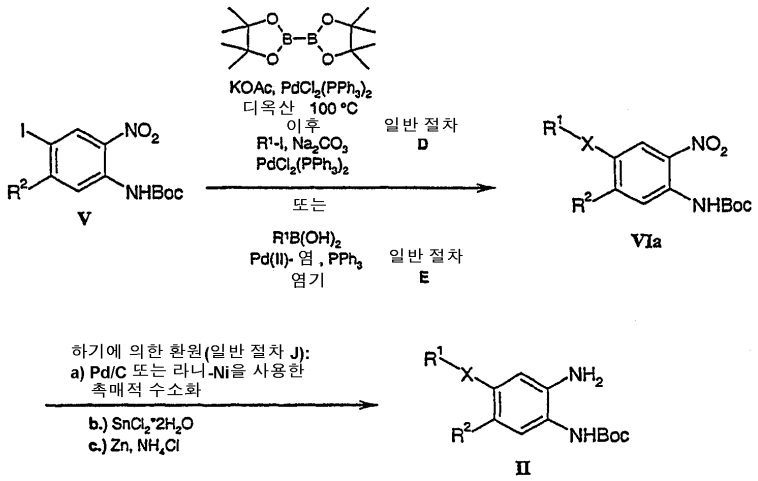
예를 들어 화학식 II의 화합물을 톨루엔 또는 크실렌과 같은 불활성 용매중에서 승온, 바람직하게는 80℃ 내지 160℃에서 디옥시논(IV)(여기서 Y 및 R^3은 전술한 바와 같음)과 반응시켜 화학식 III의 화합물을 수득한다.

다르게는, 화학식 III의 화합물은 예를 들어 화학식 II의 화합물을 디옥시논과의 반응에서 기술된 바와 동일한 조건을 사용하여 β-케토에스테르(화학식 IVa)(여기서, Y 및 R^3은 전술한 바와 같음)와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

이후, 화학식 III의 화합물에서 BOC 보호기를 분해하고 이에 수반하여 탈보호된 화합물을 고리화시켜 화학식 I의 목적하는 화합물을 수득한다. 임의의 다른 적당한 아미노 보호기, 예컨대 Fmoc 또는 벤질옥시카보닐(Z)을 BOC 그룹 대신 대안적으로 사용할 수 있다.

탈보호-고리화 단계는 화학식 III의 화합물을 디클로로메탄(DCM)과 같은 불활성 용매중에서 예를 들어 트리플루오로아세트산과 같은 브뢴스테드산으로 처리하여 수행될 수 있다. 반응은 바람직하게는 0℃ 내지 50℃의 온도에서 수행된다. 또한 아니솔 또는 1,3-디메톡시벤젠을 카보양이온 스캐빈저로서 반응 혼합물중에 유리하게 사용할 수 있다.

반응식 B

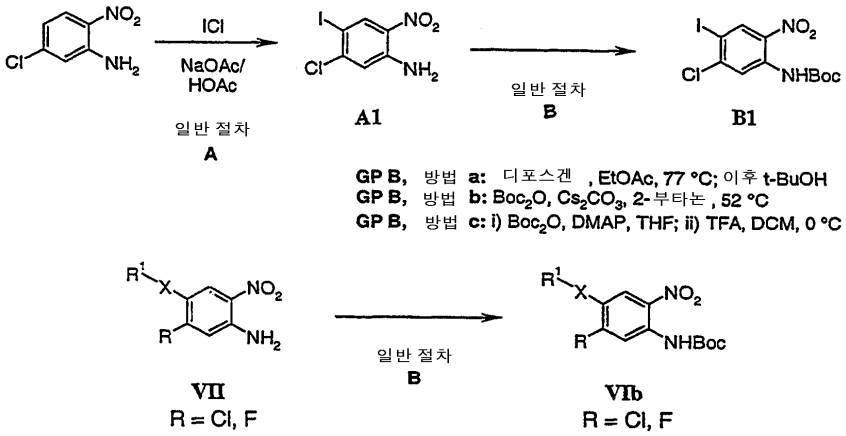


반응식 B에 따르면, X가 단일 결합이고 R^2가 전술한 바와 같은 화합물의 경우, R^1이 전술된 바와 같이 임의적으로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물은 화학식 V의 요오도-화합물(여기서, R^2는 전술한 바와 같음)로부터 R^1의 성질에 따라 상이한 경로로 제조될 수 있다. 반응식 B에 도시된 바와 같이, 핵심 단계는 화학식 VIa의 화합물을 제조하는 스즈키(Suzuki)형 커플링 반응이다.

R^1, R^2 및 X가 전술한 바와 같은 화학식 II의 화합물은 반응식 B에 따라, 화학식 VIa의 화합물중의 니트로 그룹을 아미노 그룹으로 환원시킴에 의해 제조될 수 있다. 환원은 예를 들어 적당한 촉매, 예컨대 라니(Raney)-니켈 또는 탄소상 팔라듐의 존재하에 수소 기체를 사용하여 수행될 수 있다. 다른 가능한 환원 방법은 에탄올중의 염화주석(II)($SnCl_2 \cdot 2H_2O$)을 70℃ 내지 80℃의 온도에서 사용하는 것(문헌[*Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 839]에 기술된 바와 같이), 또는 달리 극성 비양성자성 용매, 예컨대 DMF, DMA 또는 NMP 등중에서 임의적으로 염기, 예를 들어 피리딘 또는 트리에틸아민 등의 존재하에 0℃ 내지 80℃의 온도에서 사용하는 것이다. 다른 적합한 방법은 양성자성 용매, 예를 들어 물 또는 에탄올중에서 염화암모늄 존재하에 20℃ 내지 80℃의 온도에서 아연 분말을 사용하는 것이다. 화학식 II의 각각의 화합물에 대한 정확한 조건은 실험 부문에서 밝혀질 수 있다.

R^2가 전술된 바와 같은 화학식 V의 화합물은 개별 잔사 R^2에 좌우되는 상이한 경로에 의해 제조될 수 있다:

반응식 C



반응식 C에 도시된 바와 같이, 화합물 B1은 상업적으로 구입가능한 5-클로로-2-니트로아닐린으로부터 요오드화에 의해 합성 중간체 A1을 수득하고, 차례로 이를 보호시켜 화합물 B1을 수득함에 의해 제조될 수 있다.

요오드화 단계는 예를 들어 나트륨 아세테이트 존재하에 아세트산중의 일염화요오드를 사용하여 수행될 수 있다. 반응은 예를 들어 20℃ 내지 80℃의 온도에서 수행될 수 있다.

아미노 작용기의 보호는 다수의 상업적으로 구입가능한 출발 물질 또는 당해 분야의 숙련자에 의해 합성된 화합물에 적용되어 화학식 VII(식중 X는 단일 결합이고 R^1은 전술된 바와 같음)의 상응하는 2-니트로아닐린을 제조할 수 있다. 이 변환은 화학식 VIb의 핵심 중간체를 인도하며, 본 발명에 사용되는 각각의 화합물에 대한 정확한 조건은 실험 부문에서 밝혀질 수 있다.

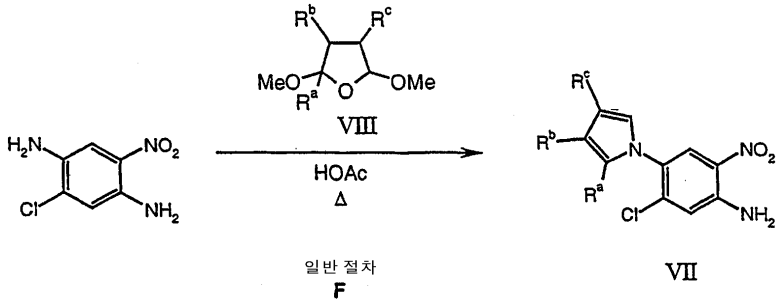
아미노 작용기의 보호를 위한 한 가능성은 예를 들어 화학식 VII의 화합물을 탄산세슘과 같은 염기의 존재하에 디-tert.-부틸-카보네이트와 반응시키는 것이다. 반응은 아세톤 또는 부타논 등과 같은 극성 용매중에서 20℃ 내지 60℃의 온도에서 수행될 수 있다.

다르게는, 아미노 그룹의 보호는 화학식 VII의 화합물을 디포스겐으로, 바람직하게는 에틸 아세테이트 또는 1,4-디옥산과 같은 비양성자성 용매중에서 0℃ 내지 100℃에서 처리함에 의해 중간체 이소시아네이트를 제조한 후, 상기 이소시아네이트를 디클로로메탄 또는 1,2-디클로로에탄과 같은 용매중에서 20℃ 내지 85℃의 온도에서 tert. 부탄올로 처리하여 화학식 VIb의 목적하는 화합물을 수득함에 의해 달성될 수 있다.

상기 보호 단계를 달성하는 다른 적합한 방법은 화학식 VII의 화합물을 DMAP의 존재하에 테트라하이드로푸란 등과 같은 비양성자성 용매중에서 디-tert.-부틸-카보네이트로 처리한 후, 디클로로메탄, 클로로포름 또는 1,2-디클로로에탄과 같은 비양성자성 용매중에서 0℃ 내지 20℃의 온도에서 예컨대 TFA와 같은 브뢴스테드산으로 처리하여 단일 BOC-그룹을 선택적으로 제거함으로써 화학식 VIb의 목적하는 화합물을 수득하는 것에 의한 디-BOC 화합물의 중간체 형성이다.

반응식 D에 따르면, R^1이 전술한 바와 같이 임의적으로 치환된 피롤-1-일이고, X가 단일 결합이고 R이 클로라이드인 화학식 VII의 화합물은 문헌[*J. Heterocycl. Chem.* 1988, *25*, 1003]에 기술된 바와 같이 공지된 5-클로로-2-니트로-1,4-페닐렌디아민[CAS-No. 26196-45-2]으로부터 화학식 VIII의 적당한 치환된 2,5-디메톡시테트라하이드로푸란을 사용한 4-아미노-그룹의 선택성 축합에 의해 제조될 수 있다.

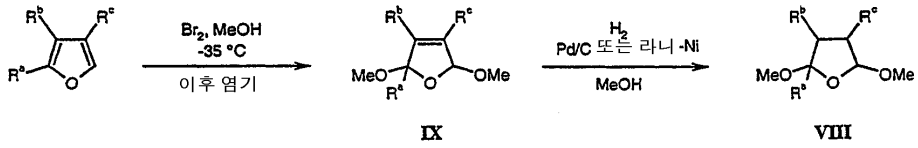
반응식 D



반응은 바람직하게는 산성 매질, 예를 들어 아세트산 또는 프로피온산 등중에서 40℃ 내지 100℃의 온도에서 수행된다. 각각의 화합물에 대한 정확한 조건은 실험 부문에서 밝혀질 수 있다.

화학식 VIII(여기서 R^a, R^b 및 R^c는 피롤-1-일 화합물에 대한 일반적인 청구에서 전술된 바와 같음)을 갖는 상응하는 치환된 2,5-디메톡시테트라하이드로푸란은 상업적으로 구입가능하거나, 반응식 E에 도시된 바와 같이 적당한 치환된 푸란으로부터 합성된다. 상응하는 치환체는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 적당한 보호기로 임의적으로 보호될 수 있거나, 또는 다르게는 피롤 고리 합성 이후에 도입될 수 있다. 2단계 순서는 푸란을 MeOH중에서 저온, 예컨대 -35℃에서 브롬과 반응시킨 후, 염기, 예를 들어 트리에틸아민 등 또는 탄산칼륨 또는 탄산수소나트륨 등으로 처리하는 것으로 이루어진다. 생성된 화학식 VIII(여기서 R^a, R^b 및 R^c 는 전술된 바와 같음)을 갖는 2,5-디메톡시디하이드로푸란은 촉매적 수소화에 의해, 바람직하게는 MeOH중에서 예를 들어 탄소상 팔라듐 또는 라니-니켈 등과 같은 촉매를 사용하여 환원되어 화학식 VIII의 목적하는 2,5-디메톡시테트라하이드로푸란을 생성할 수 있다. 이 순서의 한 예는 문헌[*Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973-1996]에서 찾을 수 있다.

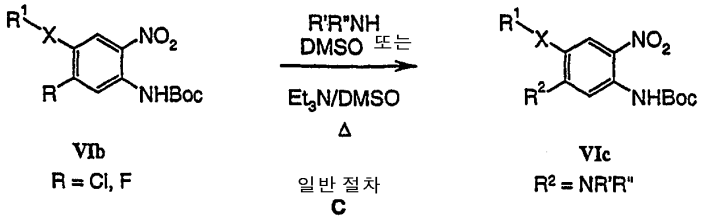
반응식 E



합성될 개별 화합물에 대한 정확한 조건은 실험 부문에서 밝혀질 수 있다.

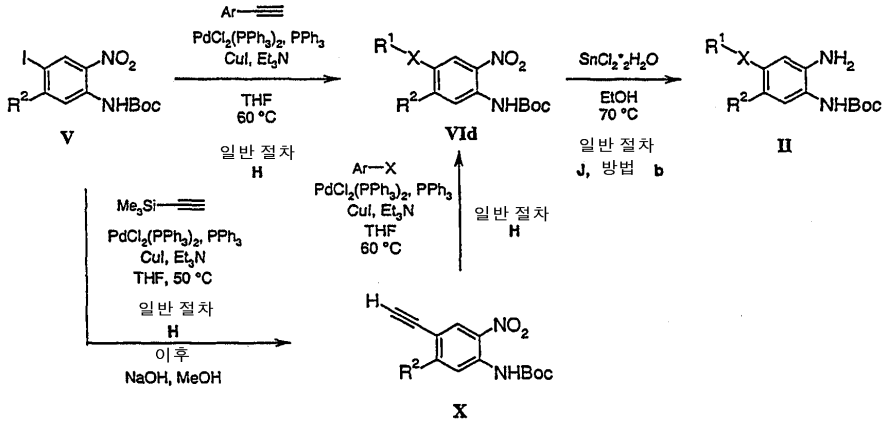
반응식 F에 도시된 바와 같이, R^2가 전술된 바와 같고 질소 원자를 통하여 부착되는 화학식 VIc의 화합물은, 화학식 VIb의 중간체 화합물-그의 개별 합성은 실험 부문에서 밝혀질 수 있다-로부터 적당한 염기의 존재하에 개별 아민과의 친핵성 치환 반응에 의해 제조될 수 있다.

반응식 F



반응은 바람직하게는 디메틸 포름아미드, N-메틸-피롤리돈 또는 디메틸 설폭사이드 등과 같은 극성 비양성자성 용매중에서 수행된다. 염기는 트리에틸아민과 같은 입체적 장애 아민 또는 휘니그 염기, 나트륨 메톡사이드 및 tert.-부톡사이드와 같은 알콕사이드, 또는 나트륨 하이드라이드와 같은 하이드라이드로부터 선택될 수 있다. 반응은 합성될 개별 화합물에 따라 20℃ 내지 110℃의 온도에서 수행될 수 있다.

반응식 G



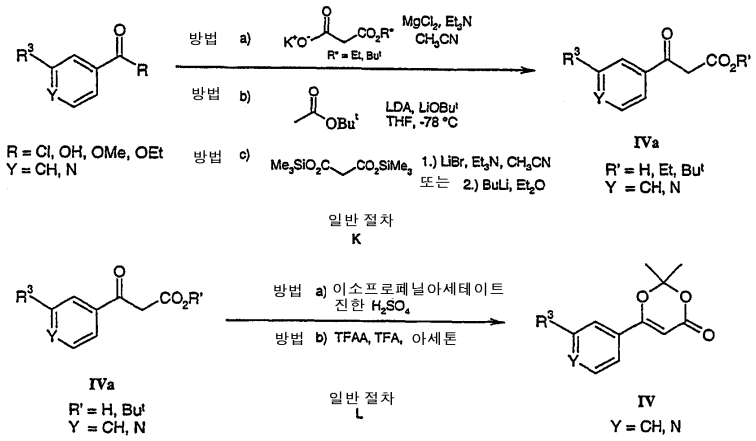
반응식 G에 따르면, 화학식 II(여기서 R^1은 X가 에틴디일 그룹인 화합물에 대해 기술된 바와 같음)의 화합물은 R^1 및 R^2의 성질에 따라 요오도-화합물(V)과는 상이한 경로에 의해 제조될 수 있다. 반응식 G에 도시된 바와 같이, 변환은 예를 들어 다음과 같이 수행될 수 있다:

a) 소노가시라(Sonogashira)형 커플링을 통해 화학식 V의 화합물에 R^1-알킨디일-치환체를 직접 부착하여 화학식 VId의 화합물을 생성한 후 니트로 그룹을 환원시킴에 의해, 또는

b) 먼저 트리메틸실릴-아세틸렌을 커플링시켜 화학식 V의 화합물을 생성하고, 메탄올중의 수산화나트륨으로 탈실릴화한 후 중간체 X를 수득하고, 이후 이를 적당한 반응물 R^1-I, R^1-Br 또는 R^1-OSO_2CF_3으로 제 2 소노가시라형 커플링을 통해 화학식 VId의 화합물이 되도록 변환하고, 니트로 그룹을 환원시켜 화학식 II의 목적하는 화합물을 수득하는 2단계 소노가시라형 커플링에 의해.

각각의 화합물에 대한 정확한 조건은 실험 부문에서 밝혀질 수 있다.

반응식 H



반응식 H에 따르면, 화학식 IV 및 IVa를 갖는 디옥시논 및 β-케토 에스테르 빌딩 블록은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법에 의해 상응하는 카복실산 유도체 R^3-COR, 즉 유리 산, 메틸 또는 에틸 에스테르 및 산 클로라이드로부터 제조될 수 있다. 상응하는 화합물에 대한 정확한 조건은 실험 부문에서 밝혀질 수 있다.

약학적으로 허용가능한 염은 염으로 전환될 화합물의 성질을 고려하여 그 자체로 공지된 방법에 따라 용이하게 제조될 수 있다. 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 또는 시트르산, 포름산, 푸마르산, 말레산, 아세트산, 숙신산, 타르타르산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산 등과 같은 무기 또는 유기 산이 화학식 I의 염기성 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 형성에 적합하다.

화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 대사향성 글루타메이트 수용체 길항제이고 급성 및/또는 만성 신경학적 장애, 예컨대 정신이상, 정신분열, 알츠하이머병, 인지 장애 및 기억력 감퇴의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 다른 치료가능한 징후는 우회 수술 또는 이식으로 인한 제한된 뇌 기능, 뇌로의 불량한 혈액 공급, 척수 손상, 두부 손상, 임신으로 인한 저산소증, 심장마비 및 저혈당증이다. 추가의 치료가능한 징후는 급성 및 만성 통증, 헌팅턴 무도병, ALS, AIDS로 인한 치매, 안부 손상, 망막병증, 특발성 파킨슨병 또는 약제로 인한 파킨슨병, 및 글루타메이트-결핍 기능을 유발하는 조건, 예컨대 근육 경련, 경기, 편두통, 요실금, 니코틴 중독, 아편 중독, 불안, 구토, 운동장애 및 울증이다.

화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 예컨대 약학 제제의 형태로 약제로서 사용될 수 있다. 약학 제제는 예컨대 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액의 형태로 경구로 투여될 수 있다. 그러나, 투여는 예컨대 좌약의 형태로 직장으로, 또는 예컨대 주사 용액의 형태로 비경구로 이루어질 수 있다.

화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 약학 제제의 제조를 위해 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 담체와 함께 가공될 수 있다. 락토즈, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염 등이 예를 들어 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 위해 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐을 위해 적합한 담체는 예를 들어 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이지만, 활성 물질의 성질에 따라 보통 연질 젤라틴 캡슐의 경우에는 담체가 필요하지 않다. 용액 및 시럽을 위해 적합한 담체는 예를 들어 물, 폴리올, 자당, 전환당, 포도당 등이다. 알콜, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등과 같은 아주반트를 화학식 I의 화합물의 수용성 염의 주사 수용액을 위해 사용할 수 있으나, 대개는 필요하지 않다. 좌약을 위해 적합한 담체는, 예를 들어 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리올 등이다.

또한, 약학 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압 조절용 염, 완충액, 마스킹제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 약학 제제는 또한 또 다른 치료적으로 가치있는 물질을 함유할 수 있다.

전술한 바와 같이, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 치료적 불활성 부형제를 함유하는 약제가 또한 본 발명의 목적이고, 또한 화학식 I의 하나 이상의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 바라는 경우 하나 이상의 다른 치료적으로 가치있는 물질을 하나 이상의 치료적 불활성 담체와 함께 본초학적 투여 형태가 되도록 하는 것을 포함하는 상기 약제의 제조 방법이 본 발명의 목적이다.

투여량은 광범위한 범위내에서 변할 수 있으며 물론 각각의 특정한 경우에 개별 요구에 맞추어진다. 일반적으로, 경구 또는 비경구 투여를 위한 효과적인 투여량은 0.01 내지 20mg/kg/일이고, 기술된 모든 징후에 대해 0.1 내지 10mg/kg/일의 투여량이 바람직하다. 70kg 체중의 성인을 위한 1일 투여량은 따라서 0.7 내지 1400mg/일이고, 바람직하게는 7 내지 700mg/일이다.

본 발명은 또한 약제, 특히 전술된 종류의 급성 및/또는 만성 신경학적 장애의 제어 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 그룹 II mGlu 수용체 길항제이다. 상기 화합물은 하기 검정에서 측정한 결과 10μM 이하, 전형적으로 1μM 이하, 이상적으로는 0.3μM 이하의 활성을 나타낸다.

하기 표는 바람직한 화합물의 일부 특정 Ki값을 나타낸다.

[표 1a]

화합물	K_i mGlu2 (μM)
3-(8-디메틸아미노-4-옥소-7-페닐에티닐-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-벤조니트릴	0.030
8-(2,3-디플루오로-페닐)-7-디메틸아미노-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.070
8-클로로-7-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.025
8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.023

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.030
8-(2-플루오로-페닐)-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-7-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.03
8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.039
8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.030
8-클로로-7-(디에틸-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.044
8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-피롤리딘-1-일-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.019

[표 1b]

화합물	K_i mGlu2 (μM)
8-클로로-7-(사이클로프로필-메틸-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.16
8-클로로-7-디메틸아미노-4-(3-피라졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.11
7-디메틸아미노-4-[3-(3-모르폴린-4-일메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.125
7-디메틸아미노-4-[3-(2-메틸설파닐-이미다졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.019
4-[8-(사이클로프로필메틸-메틸-아미노)-4-옥소-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-피리딘-2-카보니트릴	0.005
4-[3-(5-사이클로프로필아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-디메틸아미노-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.049
4-[4-옥소-8-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-피리딘-2-카보니트릴	0.004
3-[7-메틸-8-(메틸-프로필-아미노)-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-벤조니트릴	0.025
8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.02
8-디에틸아미노-2-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴	0.009

[표 1c]

화합물	K_i mGlu2 (μM)
4-[3-(5-아제티딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.015
8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.089
7-(메틸-프로필-아미노)-4-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.027
7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.012
8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.003

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(2-에틸아미노-티아졸-4-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.48
7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.017
7-디메틸아미노-4-[3-(2-메틸-5-프로필-옥사졸-4-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.046
4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온	0.008

mGlu2 트랜스펙션된 CHO 세포 멤브레인상의 [^{3}H]-LY354740 결합

트랜스펙션 및 세포 배양

pBluescript II중의 쥐 mGlu2 수용체 단백질을 인코딩하는 cDNA를 에스. 나카니시(S. Nakanishi) 교수(일본, 교토)로부터 얻고, 인비트로겐(Invitrogen)(NV Leek, The Netherlands)의 진핵성 발현 벡터 pcDNA I-amp로 서브클로닝하였다. Chen & Okayama(1988)에 의해 기술된 변형 인산칼슘법에 의해, 이 벡터 구성물(pcDlmGR2)을 네오마이신 내성을 위한 유전자를 인코딩하는 psvNeo 플라즈미드와 함께 CHO 세포로 공-트랜스펙션시켰다. 세포를 감소된 L-글루타민(최종 농도 2mM) 및 Gibco BRL(스위스 바젤)로부터의 10% 투석된 태아 송아지 혈청이 있는 둘베코의 변형 이글 매질(Dulbecco's Modified Eagle medium)중에 유지시켰다. G-418(1000ug/ml 최종)의 존재하에 선별하였다. 5㎍ 전체 RNA의 역 전사, 이후 60℃에서 1분 동안 어닐링하고, 72℃에서 30초 동안 연장시키고, 95℃에서 1분 동안 변성시키는 사이클을 30회 반복하면서 60mM Tris HCl(pH 10), 15mM $(NH_4)_2SO_4$, 2mM $MgCl_2$, 25단위/ml Taq 폴리머라제중의 mGlu2 수용체 특이적 프라이머 5'-atcactgcttgggtttctggcactg-3' 및 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3'을 사용하는 PCR에 의해 클론을 확인하였다.

멤브레인 제조

상기와 같이 배양된 세포를 수확하고 냉 PBS로 3회 세척하고 -80℃로 동결하였다. 펠릿을 10mM EDTA(pH 7.4)를 함유하는 냉 20mM HEPES-NaOH 완충액에 재현탁시키고, 폴리트론(스위스 리타우 소재 키네마티카 아게(Kinematica, AG))으로 10초 동안 10,000rpm에서 균질화시켰다. 4℃에서 30분 동안 원심분리한 후, 펠릿을 동일 완충액으로 1회 세척하고, 0.1mM EDTA를 함유하는 냉 20mM HEPES-NaOH 완충액(pH 7.4)으로 1회 세척하였다. 단백질 함량을 소 혈청 알부민을 표준으로서 사용하는 피어스(Pierce) 방법(스위스 로잔 소코침(Socochim))을 이용하여 측정하였다.

[^{3}H]-LY354740 결합

해동시킨 후, 멤브레인을 2mM $MgCl_2$ 및 2mM $CaCl_2$를 함유하는 냉 50mM Tris-HCl 완충액(pH 7)(결합 완충액)에 재현탁시켰다. 검정물중의 멤브레인의 최종 농도는 25㎍ 단백질/ml였다. 다양한 농도의 시험될 본 발명의 화합물의 존재하에 10nM [^{3}H]LY354740과 함께 실온에서 1시간 동안 항온처리된 멤브레인을 이용하여 억제 실험을 수행하였다. 항온처리 후, 멤브레인을 와트만(Whatmann) GF/C 유리 섬유 필터상에 여과하고 냉 결합 완충액으로 5회 세척하였다. 10μM DCG IV의 존재하에서는 비 특이적 결합이 측정되었다. 울티마-골드 섬광 유체(Ultima-gold scintillation fluid)(스위스 취리히, 팍카드(Packard)) 10ml를 함유하는 플라스틱 바이얼내로 필터를 옮긴 후, Tri-Carb 2500 TR 카운터(스위스 취리히, 팍카드)에서 액체 섬광에 의해 방사능을 측정하였다.

데이터 분석

억제 커브를 4개 파라미터 로지스틱 수식에 피팅하여 Ki값 및 힐(Hill) 계수를 수득하였다.

실시예

일반 절차 A

2-니트로아닐린의 요오드화에 의한 4-요오도-2-니트로아닐린의 제조(문헌[Wilson, J. Gerald; Hunt, Frederick *C. Aust. J. Chem.* 1983, 36, 2317-25]에 따름)

무수 NaOAc(93-103 g, 1.125-1.25 mol)를 함유하는 HOAc(500 mL)중의 2-니트로아닐린(1.0 mol)의 교반된 용액에, HOAc(300 mL)중의 일염화요오드(59-66 mL, 1.125-1.25 mol)를 60분에 걸쳐 첨가하였다. 박층 크로마토그래피(tlc)가 출발 물질의 완전한 전환을 지시할 때까지 반응 혼합물을 주어진 온도로 가열하고 23℃에서 추가로 30분 동안 교반한 후, H_2O(1000 mL)로 서서히 희석하여 결정성 생성물의 분리를 유발시켰다. 교반을 1시간 동안 지속시키고 생성물을 여과하고, HOAc가 없도록 세척하고 진공중에서 60℃에서 건조시켰다.

실시예 A1

5-클로로-4-요오도-2-니트로-페닐아민

표제 화합물을 5-클로로-2-니트로아닐린으로부터 일반 절차 A에 따라 HOAc/NaOAc중의 일염화요오드로 요오드화시켜 제조하였다(80℃). 오렌지색 고체로서 수득하였다.

MS (EI) 298 (M^+) 및 300 [$(M+2)^+$]; mp 202-203℃ (dec.).

일반 절차 B

2-니트로아닐린으로부터의 (2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르의 제조

방법 a(2-니트로아닐린으로부터): EtOAc(40 mL)중의 디포스겐(4.1 mL, 34.1 mmol)의 용액에 0℃에서 EtOAc(200-500 mL)중의 2-니트로아닐린(45.5 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 환류 가열하였다. 용매를 진공중에서 제거하여 갈색 고체를 남기고, 이를 고온 헥산(200 mL)으로 저작하였다. 고체 물질을 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 순수 2-니트로페닐이소시아네이트를 황색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 CH_2Cl_2중의 과량의 tert.-BuOH의 혼합물중에서 2.5시간 동안 환류시켰다. 용매를 제거하여 남은 오렌지색 고체를 헥산/EtOAc로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르를 황색 고체로서 수득하였다.

방법 b(2-니트로아닐린으로부터): 2-부타논(740 mL)중의 2-니트로아닐린(142 mmol) 및 탄산세슘(55.5 g, 170 mmol)의 혼합물에 2-부타논(170 mL)중의 Boc_2O(37.8 g, 173 mmol)의 용액을 적가하고 생성된 혼합물을 50℃ 내지 80℃에서 tlc가 완전한 전환을 지시할 때까지 교반하였다. 용매를 진공중에서 제거하고, 잔사를 H_2O(240 mL) 및 MeOH(240 mL)의 혼합물로 처리하고 헥산(3×500 mL)으로 추출하였다. 조합된 헥산 층을 염수(200 mL)로 세척하고 모든 수성 층을 헥산(300 mL)으로 재추출하였다. 모든 조합된 헥산 층을 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 진공중에서 제거하여 오렌지색 고체를 수득하고, 이를 헥산/EtOAc로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르를 황색 고체로서 수득하였다.

방법 c(2-니트로아닐린으로부터): THF(1000 mL)중의 2-니트로아닐린(550 mmol) 및 DMAP(1.22 g, 10 mmol)의 용액에 23℃에서 70분 이내에 THF(500 mL)중의 Boc_2O(246 g, 1128 mmol)의 용액을 적가하고 23℃에서 75분 동안 계속 교반하였다. 전체 혼합물을 증발 건조시키고 고진공하에 건조시켜 암갈색 고체를 수득하였다. 이 물질을 DCM(1100 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각하고 TFA(84 mL, 1100 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 빙냉 포화 $NaHCO_3$-용액에 붓고, DCM으로 추출하고, 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시켰다. 용매를 진공중에서 제거하여 암갈색 고체를 수득하고 이를 실리카 겔 상에 피복하고 헥산/EtOAc로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르를 황색 고체로서 수득하였다.

방법 d(2-니트로아세트아닐리드로부터): THF(100 mL)중의 2-니트로아세트아닐리드(100 mmol) 및 DMAP(122 mg, 1 mmol)의 용액에 23℃에서 15분 이내에 THF(100 mL)중의 Boc_2O(22.92 g, 105 mmol)의 용액을 적가하고 23℃에서 tlc가 완전한 전환을 지시할 때까지 계속 교반하였다. 전체 혼합물을 증발 건조시키고 고진공하에서 건조시켜 황색 내지 암갈색 고체를 수득하였다. 이 물질을 THF(200 mL)에 용해시키고 25% NH_4OH(77 mL, 500 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 23℃에서 tlc가 완전한 전환을 지시할 때까지 교반하고, 1N HCl-용액에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기 층을 포화

$NaHCO_3$-용액 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시켰다. 용매를 진공중에서 제거하여 황색 내지 암갈색 고체를 수득하였으며, 이는 일반적으로 추가의 변환을 위해 충분히 순수하거나, 필요시에 이를 실리카 겔 상에 피복하고 헥산/EtOAc로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르를 황색 고체로서 수득하였다.

실시예 B1

(5-클로로-4-요오도-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 B(방법 a)에 따라 5-클로로-4-요오도-2-니트로-페닐아민(실시예 A1)(7.0 g, 23.45 mmol)으로부터 이소시아네이트를 통하여 with EtOAc(30 mL)중의 디포스겐(2.12 mL, 17.6 mmol)으로 처리한 후, CH_2Cl_2(100 mL)중의 tert.-BuOH(100 mL)로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(7.1 g, 76%).

MS (EI) 398 (M^+) 및 400 [$(M+2)^+$]; mp 82-84℃.

실시예 B2

(4,5-디클로로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 B(방법 c)에 따라 상업적으로 구입가능한 4,5-디클로로-2-니트로아닐린(15 g, 72.5 mmol) 및 Boc_2O(32.4 g, 148.5 mmol)로부터 di-Boc-화합물을 통하여, 이후 CH_2Cl_2중의 2 eq. TFA로 처리하여 제조하였다. 갈색 고체로서 수득하였다(21.63 g, 97%).

MS (ISN) 305 [$(M-H)^-$]; mp 68-73℃.

실시예 B3

(5-플루오로-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 B(방법 c)에 따라 5-플루오로-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐아민[상업적으로 구입가능한 4-아미노-2-플루오로벤조트리플루오라이드로부터 23℃에서 톨루엔중의 Ac_2O에 의한 아세틸화, 10 내지 23℃에서 100% 질산을 사용한 질화. 및 50℃에서 THF중의 2N NaOH를 사용한 탈아세틸화에 의해 제조됨](5.21 g, 23.2 mmol) 및 Boc_2O(10.63 g, 48.7 mmol)로부터 디-Boc-화합물을 통해, 이후 CH_2Cl_2 중의 2 eq. TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(6.33 g, 84%).

MS (ISN) 323 [$(M-H)^-$]; mp 104℃.

실시예 B4

[4-요오도-2-니트로-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 B(방법 c)에 따라 4-요오도-2-니트로-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐아민[DMSO(60 mL)중의 5-클로로-4-요오도-2-니트로-페닐아민(실시예 A1)(8.95 g, 30 mmol), 2,2,2-트리플루오로에탄올(30 mL) 및 KOH(4.36 g, 66 mmol)를 23℃에서 35일 동안 교반하여 제조됨](10.41 g, 29 mmol) 및 Boc_2O(12.87 g, 59 mmol)로부터 디-Boc-화합물을 통해, 이후 CH_2Cl_2중의 2 eq. TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(13.34 g, 100%).

MS (ISN) 461 [$(M-H)^-$].

실시예 B5

(5-클로로-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 B(방법 c)에 따라 상업적으로 구입가능한 5-클로로-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐아민 [CAS-No. 35375-74-7](22.61 g, 94 mmol) 및 Boc_2O(42.06 g, 193 mmol)로부터 디-Boc-화합물을 통해, 이후 CH_2Cl_2 중의 2 eq. TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(31.82 g, 99%).

MS (ISN) 339.1 [$(M-H)^-$] 및 341 [$(M+2-H)^-$]; mp 113-115℃.

실시예 B6

(5-클로로-4-플루오로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 B(방법 d)에 따라 상업적으로 구입가능한 3'-클로로-4'-플루오로-6'-니트로아세트아닐리드 [CAS-No. 81962-58-5](59 g, 254 mmol), 및 Boc_2O(58.13 g, 266 mmol)로부터 디-Boc-화합물을 통해, 이후 NH_4OH(25%, 77.5 mL, 507 mmol)로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(73.53 g, 100%).

MS (ISN) 289 [$(M-H)^-$] 및 291 [$(M+2-H)^-$]; mp 73-74℃.

실시예 B7

[2-니트로-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 B(방법 c)에 따라 4-요오도-2-니트로-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐아민[DMSO중의 5-클로로-4-요오도-2-니트로-페닐아민(실시예 A1), 2,2,2-트리플루오로에탄올 및 KOH를 23℃에서 32.5일 동안 교반하여 제조됨] 및 Boc_2O로부터 디-Boc 화합물을 통해, 이후 CH_2Cl_2중의 2 eq. TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(18.955 g).

MS (ISN) 403 [$(M-H)^-$].

실시예 B8

(5-클로로-4-메틸-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 B(방법 c)에 따라 상업적으로 구입가능한 5-클로로-4-메틸-2-니트로아닐린 (10.0 g, 53.6 mmol) 및 Boc_2O(23.9 g, 109 mmol)로부터 디-Boc 화합물을 통해, 이후 CH_2Cl_2중의 2 eq. TFA로 처리하여 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피(톨루엔/에틸아세테이트 19:1)에 의해 황색 고체(14.6 g, 95%)로서 수득하였다.

MS (ISN) 285.1 [$(M-H)^-$].

실시예 B9

(4-시아노-5-플루오로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 B(방법 c)에 따라 4-시아노-5-플루오로-2-니트로아닐린(24.9 g, 137 mmol)[Ohmori et al. J. Med. Chem. 1994, 37, 467-475] 및 Boc_2O(61.5 g, 282 mmol)로부터 디-Boc 화합물을 통해, 이후 CH_2Cl_2중의 2 eq. TFA로 처리하여 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸아세테이트 4:1)에 의해 밝은 황색 고체(14.5 g, 39%)로서 수득하였다.

MS (ISN) 280.1 [$(M-H)^-$].

일반 절차 C

5-N-치환된-(2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르의 제조

(5-클로로 또는 -플루오로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르를 목적하는 아민 및 임의적으로 DMSO, DMF, DMA, NMP 또는 THF 및/또는 DIPEA 또는 Et_3N과 함께 23℃ 내지 130℃에서 tlc가 클로라이드 또는 플루오라이드의 완전한 사라짐을 지시할 때까지 교반하였다. 반응물을 23℃로 냉각하고 얼음물에 붓고, 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공중에서 건조시켰다. 생성물이 침전물이 아닌 경우, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시켰다. 여과하고 용매를 진공중에서 제거하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 필요시 헥산/EtOAc로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 순수한 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 C1

(4-클로로-5-디메틸아미노-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(35 mL)중의 (4,5-디클로로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B2)(3.0 g, 9.77 mmol) 및 디메틸아민(EtOH중 5.6N, 8.7 mL, 48.8 mmol)으로부터 23℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(2.81 g).

MS (ISP) 316 [$(M+H)^+$] 및 318 [$(M+2+H)^+$]; mp 136-138℃.

실시예 C2

(5-디메틸아미노-4-요오도-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 THF(3 mL)중의 (5-클로로-4-요오도-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 Bl)(399 mg, 1 mmol) 및 디메틸아민(EtOH중 5.6N, 0.36 mL, 2 mmol)으로부터 일반 절차 C에 따라 65℃에서 18시간 동안 밀봉된 관내에서 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(386 mg).

MS (EI) 407 (M+); mp 120-122℃.

실시예 C3

{4-클로로-5-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-2-니트로-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(20 mL)중의 (4,5-디클로로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B2)(3.07 g, 10 mmol), N-(2-메톡시에틸)메틸아민(2.43 mL, 23 mmol) 및 Et_3N(4.2 mL, 30 mmol)으로부터 23℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 갈색 오일로서 수득하였다(3.57 g).

MS (ISP) 360 [$(M+H)^+$] 및 362 [$(M+2+H)^+$].

실시예 C4

(5-디메틸아미노-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(10 mL)중의 (5-플루오로-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B3)(1.62 g, 5.0 mmol) 및 디메틸아민(EtOH중 5.6N, 4.47 mL, 25.0 mmol)으로부터 23℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(1.48 g).

MS (ISN) 348 [$(M-H)^-$]; mp 110℃.

실시예 C5

[4-클로로-5-(에틸-메틸-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(35 mL)중의 (4,5-디클로로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B2)(3.0 g, 9.77 mmol) 및 N-에틸-메틸아민(2.89 g, 48.8 mmol)으로부터 실온에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 연한 갈색 고체로서 수득하였다(3.21 g).

MS (ISP) 330.3 [$(M+H)^+$]; mp 94℃.

실시예 C6

[4-클로로-5-(메틸-프로필-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(30 mL)중의 (4,5-디클로로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B2)(3.0 g, 9.77 mmol) 및 N-메틸-프로필-아민(2.50 g, 34.2 mmol)으로부터 실온에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 연한 갈색 고체로서 수득하였다(3.58 g).

MS (ISP) 344.3 [$(M+H)^+$]; mp 68℃.

실시예 C7

[4-클로로-5-(디에틸-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(35 mL)중의 (4,5-디클로로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B2)(3.0 g, 9.77 mmol) 및 디에틸-아민(3.57 g, 48.8 mmol)으로부터 60℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(2.63 g).

MS (ISP) 344.3 [$(M+H)^+$]; mp 95℃.

실시예 C8

(4-클로로-2-니트로-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO중의 (4,5-디클로로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B2) 및 피롤리딘으로부터 23℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(6.65 g).

MS (ISP) 342 [$(M+H)^+$] 및 344 [$(M+2+H)^+$]; mp 157-158℃.

실시예 C9

[4-클로로-5-(사이클로프로필-메틸-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(30 mL)중의 (4,5-디클로로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B2)(3.07 g, 10 mmol) 및 사이클로프로필-메틸-아민 하이드로클로라이드(3.22 g, 30 mmol) 및 Et_3N(6.97 mL, 50 mmol)으로부터 23℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(3.25 g).

MS (ISP) 342.2 [$(M+H)^+$] 및 344 [$(M+2+H)^+$]; mp 104-106℃.

실시예 C10

(2-니트로-5-피롤리딘-1-일-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(70 mL)중의 (5-클로로-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B5)(6.81 g, 20 mmol) 및 피롤리딘(8.27 mL, 100 mmol)으로부터 23℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(7.35 g).

MS (ISN) 374 [$(M-H)^-$]; mp 138-141℃.

실시예 C11

(5-디메틸아미노-4-플루오로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(35 mL)중의 (5-클로로-4-플루오로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B6)(4.94 g, 17 mmol) 및 Me_2NH(H_2O중 40%, 7.9M, 10.9 mL, 86 mmol)로부터 23℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(4.93 g).

MS (ISP) 303 [$(M+H)^+$]; mp 144-148℃.

실시예 C12

(4-클로로-2-니트로-5-피페리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO중의 (4,5-디클로로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B2) 및 피페리딘으로부터 23℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(1.173 g).

MS (ISP) 356 [$(M+H)^+$] 및 358 [$(M+2+H)^+$]; mp 132-133℃.

실시예 C13

(4-플루오로-2-니트로-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(40 mL)중의 (5-클로로-4-플루오로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B6)(5.81 g, 20 mmol) 및 피롤리딘(8.27 mL, 100 mmol)으로부터 23℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(6.42 g).

MS (ISP) 326 [$(M+H)^+$]; mp 188-193℃.

실시예 C14

(5-아제티딘-1-일-4-클로로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(40 mL)중의 (4,5-디클로로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B2)(6.14 g, 20 mmol), 아제티딘(2.33 mL, 34 mmol) 및 Et3N(8.4 mL, 60 mmol)으로부터 23℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다(5.85 g).

MS (EI) 327 (M^+) 및 329 [$(M+2)^+$].

실시예 C15

(5-아제티딘-1-일-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO중의 (5-클로로-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B5), 아제티딘 및 Et_3N으로부터 23℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(6.925 g).

MS (ISN) 360 [$(M-H)^-$].

실시예 C16

[5-(사이클로프로필메틸-메틸-아미노)-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(50 mL)중의 (5-클로로-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B5)(5.11 g 15 mmol), 사이클로프로필메틸-메틸-아민 하이드로클로라이드(5.47 g, 45 mmol) 및 Et_3N(10.5 mL, 75 mmol)으로부터 23℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(5.73 g).

MS (ISN) 388 [$(M-H)^-$]; mp 51℃.

실시예 C17

[5-(사이클로프로필-메틸-아미노)-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(50 mL)중의 (5-클로로-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B5)(3.40 g, 10 mmol) 및 사이클로프로필-메틸-아민 하이드로클로라이드(3.22 g, 30 mmol) 및 Et_3N(6.97 mL, 50 mmol)으로부터 23℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(3.74 g).

MS (ISP) 374.2 [$(M+H)^+$].

실시예 C18

(2-디메틸아미노-2'-플루오로-5-니트로-비페닐-4-일)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(87 mL)중의 (2-클로로-2'-플루오로-5-니트로-비페닐-4-일)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 D3)(9.568 g, 약 26 mmol) 및 Me_2NH(H_2O중 60%, 12 mL)로부터 23℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(4.54 g).

MS (ISP) 376.3 [$(M+H)^+$].

실시예 C19

(5-디메틸아미노-4-메틸-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(35 mL)중의 (5-클로로-4-메틸-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 B8)(3.5 g, 12.2 mmol) 및 디메틸아민(11 ml, EtOH중 33%, 61.0 mmol)으로부터 50℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(3.50 g, 97%).

MS (ISP) 296.3 [$(M+H)^+$].

실시예 C20

(4-시아노-5-디메틸아미노-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(30 mL)중의 (4-시아노-5-플루오로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 B9)(2.0 g, 7.11 mmol) 및 디메틸아민(6.3 ml, EtOH중 33%, 35.0 mmol)으로부터 실온에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(1.87 g, 86%).

MS (ISP) 307.3 [$(M+H)^+$].

실시예 C21

[4-메틸-5-(메틸-프로필-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(35 mL)중의 (5-클로로-4-메틸-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 B8)(3.5 g, 12.2 mmol) 및 N-메틸프로필아민(6.5 ml, 61.0 mmol)으로부터 55℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다(3.89 g, 98%).

MS (ISP) 324.4 [$(M+H)^+$].

실시예 C22

[5-(에틸-메틸-아미노)-4-메틸-2-니트로-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(35 mL)중의 (5-클로로-4-메틸-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 B8)(3.5 g, 12.2 mmol) 및 N-에틸메틸아민(5.5 ml, 61.0 mmol)으로부터 55℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(3.58 g, 95%).

MS (ISP) 310.3 [$(M+H)^+$].

실시예 C23

[4-클로로-5-(이소프로필-메틸-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(50 mL)중의 (4,5-디클로로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B2)(5.0 g, 16.3 mmol) 및 N-이소프로필-메틸아민(5.95 g, 81.4 mmol)으로부터 75℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(4.07 g, 73%).

MS (ISP) 344.3 [$(M+H)^+$].

실시예 C24

[4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(50 mL)중의 (4,5-디클로로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B2)(5.0 g, 16.3 mmol) 및 N-이소부틸-메틸아민(7.09 g, 81.4 mmol)으로부터 실온에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 갈색 오일로서 수득하였다(5.79 g, 99%).

MS (ISP) 358.2 [$(M+H)^+$].

실시예 C25

(4-시아노-2-니트로-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(30 mL)중의 (4-시아노-5-플루오로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 B9)(2.0 g, 7.11 mmol) 및 피롤리딘(2.94 ml, 35.6 mmol)으로부터 실온에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(1.97 g, 83%).

MS (ISP) 331.2 [(M-H)$^-$].

실시예 C26

[4-시아노-5-(메틸-프로필-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(20 mL)중의 (4-시아노-5-플루오로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 B9) (1.95 g, 6.93 mmol) 및 N-메틸-프로필아민(3.72 ml, 34.7 mmol)으로부터 실온에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(1.75 g, 75%).

MS (ISP) 333.3 [(M-H)$^-$].

실시예 C27

(4-시아노-5-디에틸아미노-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(20 mL)중의 (4-시아노-5-플루오로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 B9) (1.95 g, 6.93 mmol) 및 N,N-디에틸아민(3.60 ml, 34.7 mmol)으로부터 실온에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(1.78 g, 77%).

MS (ISP) 333.2 [(M-H)$^-$].

실시예 C28

[4-시아노-5-(이소프로필-메틸-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(30 mL)중의 (4-시아노-5-플루오로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 B9) (1.95 g, 6.93 mmol) 및 N-이소프로필-N-메틸아민(3.60 ml, 34.7 mmol)으로부터 실온에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(1.84 g, 79%).

MS (ISP) 333.3 [(M-H)$^-$].

실시예 C29

[4-시아노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(20 mL)중의 (4-시아노-5-플루오로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 B9) (1.95 g, 6.93 mmol) 및 N-이소부틸-N-메틸아민(3.02 g, 34.7 mmol)으로부터 실온에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(1.87 g, 77%).

MS (ISP) 347.4 [(M-H)$^-$].

실시예 C30

(4-시아노-2-니트로-5-피페리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(20 mL)중의 (4-시아노-5-플루오로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 B9)(2.0 g, 7.11 mmol) 및 피페리딘(3.51 ml, 35.6 mmol)으로부터 실온에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(1.94 g, 79%).

MS (ISP) 345.3 [$(M-H)^-$].

실시예 C31

(4-클로로-5-이소부틸아미노-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(20 mL)중의 (4,5-디클로로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B2)(3.0 g, 9.77 mmol) 및 이소부틸아민(3.57 g, 48.8 mmol)으로부터 55℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 갈색 고체로서 수득하였다(2.26 g, 67%).

MS (ISP) 344.2 [$(M+H)^+$].

실시예 C32

[5-(메틸-프로필-아미노)-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(30 mL)중의 (5-클로로-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 B5)(4.00 g, 11.7 mmol), N-메틸-프로필-아민(1.89 ml, 17.6 mmol) 및 트리에틸아민(5.73 ml, 41.1 mmol)으로부터 실온에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(4.04 g, 91%).

MS (ISP) 378.3 [$(M+H)^+$].

실시예 C33

[5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(30 mL)중의 (5-클로로-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 B5)(4.00 g, 11.7 mmol), N-이소부틸-메틸-아민(1.54 g, 17.6 mmol) 및 트리에틸아민(5.73 ml, 41.1 mmol)으로부터 실온에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(4.18 g, 91%).

MS (ISP) 390.3 [$(M-H)^-$].

실시예 C34

[5-(이소프로필-메틸-아미노)-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(30 mL)중의 (5-클로로-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 B5)(4.00 g, 11.7 mmol), N-이소프로필-메틸-아민(3.67 ml, 35.2 mmol) 및 트리에틸아민(5.73 ml, 41.1 mmol)으로부터 50℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(3.27 g, 74%).

MS (ISP) 376.3 [$(M-H)^-$].

실시예 C35

[5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-메틸-2-니트로-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(30 mL)중의 (5-클로로-4-메틸-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 B8)(3.01 g, 10.5 mmol) 및 N-이소부틸-메틸아민(4.56 g, 52.3 mmol)으로부터 55℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다(1.84 g, 52%).

MS (ISP) 336.3 [$(M-H)^-$].

실시예 C36

(4-메틸-2-니트로-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(30 mL)중의 (5-클로로-4-메틸-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 B8)(3.01 g, 10.5 mmol) 및 피롤리딘(4.33 ml, 52.3 mmol)으로부터 55℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(3.27 g, 97%).

MS (ISP) 320.3 [$(M-H)^-$]; mp 145℃.

실시예 C37

(4-클로로-5-이소프로필아미노-2-니트로-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(35 mL)중의 (4,5-디클로로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B2)(5.0 g, 16.3 mmol) 및 이소프로필아민(7.0 ml, 81.4 mmol)으로부터 55℃에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 갈색 고체로서 수득하였다(3.95 g, 73%).

MS (ISP) 330.2 [$(M+H)^+$].

실시예 C38

(5-이소부틸아미노-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 DMSO(35 mL)중의 (5-클로로-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 B5)(5.00 g, 14.7 mmol), 이소부틸-아민(7.36 mL, 73.4 mmol)으로부터 실온에서 일반 절차 C에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(5.39 g, 97%).

MS (ISP) 376.3 [$(M-H)^-$].

일반 절차 D

아릴보론산을 사용한 (4-요오도-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르의 직접 스즈키-커플링에 의한 (4-아릴-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르의 제조

(4-요오도-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(3.0 mmol), 아릴보론산(4.5 mmol) 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$(2 mol%)의 혼합물을 tlc가 요오다이드의 완전한 전환을 지시할 때까지 1,4-디옥산(25 mL) 및 2M Na_2CO_3-용액(7.5 mL)중에서 환류시켰다[또는 달리 DME(30 mL)중의 1M $NaHCO_3$-용액(7.5 mL), LiCl(6.0 mmol) 및 $(Ph_3P)_4$ Pd(3 mol%)와 함께; 또한 100℃에서 DMF(10 mL)중의 Et_3N(9.0 mmol), $Pd(OAc)_2$(3 mol%), PPh_3(6 mol%)를 사용하는 것도 가능]. 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, H_2O(25 mL)를 첨가하고 생성물을 에테르 또는 EtOAc(3×30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 갈색 잔사를 수득하고, 이를 사이클로헥산/에테르 또는 사이클로헥산/EtOAc로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 D1

(2-디메틸아미노-2',3'-디플루오로-5-니트로-비페닐-4-일)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (5-디메틸아미노-4-요오도-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C2) 및 2,3-디플루오로페닐보론산으로부터 일반 절차 D에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(3.096 g).

MS (ISN) 392 [$(M-H)^-$].

실시예 D2

[2'-플루오로-5-니트로-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 [4-요오도-2-니트로-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B4) 및 2-플루오로페닐보론산으로부터 일반 절차 D에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(1.39 g).

MS (ISP) 491 [$(M+H)^+$]; mp 73-75℃.

실시예 D3

(2-클로로-2'-플루오로-5-니트로-비페닐-4-일)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (5-클로로-4-요오도-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B1)(30 g, 75.3 mmol) 및 2-플루오로페닐보론산(13.82 g, 98.8 mmol)으로부터 일반 절차 D에 따라 제조하였다. 황색 검으로서 수득하였다(1.39 g).

MS (ISN) 365.0 [$(M-H)^-$].

일반 절차 E

비스(피나콜라토)디보론을 사용한 (4-요오도-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르의 스즈키-커플링 및 이후의 아릴 할라이드와의 반응에 의한 (4-아릴-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르의 제조

1,4-디옥산(25 mL)중의 (4-요오도-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(2.0 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(2.2 mmol), KOAc(6.0 mmol) 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$(3 mol%)의 혼합물을 tlc가 요오다이드의 완전한 전환을 지시할 때까지 100℃에서 교반하였다(문헌[*Tetr. Lett.* 1997, 38, 3841-3844] 참조). 아릴 할라이드(4.0 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$(3 mol%) 및 2M Na_2CO_3-용액(7.5 mL)의 첨가 이후, 혼합물을 tlc가 중간체 보론산 에스테르의 완전한 전환을 지시할 때까지 100℃에서 교반하였다. 혼합물을 분별 깔때기에 옮기고, H_2O(30 mL)를 첨가하고 생성물을 에테르 또는 EtOAc(3×50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 갈색 잔사를 수득하고, 이를 사이클로헥산/에테르 또는 사이클로헥산/EtOAc으로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

일반 절차 F

2,5-디메톡시테트라하이드로푸란을 사용한 5-클로로-2-니트로-1,4-페닐렌디아민의 축합에 의한 5-클로로-2-니트로-4-피롤-1-일-페닐아민의 제조(문헌[*J. Heterocycl. Chem.* 1988, 25, 1003-1005] 참조)

HOAc(150 mL)중의 5-클로로-2-니트로-1,4-페닐렌디아민(4.69 g, 25 mmol), 2,5-디메톡시테트라하이드로푸란(26-32.5 mmol)의 혼합물을 tlc가 페닐렌디아민의 완전한 전환을 지시할 때까지 60-120℃에서 교반하였다. 23℃로 냉각한 후, 혼합물을 염수(500 mL)에 붓고 EtOAc(3×200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(300 mL)로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 갈색 잔사를 수득하고, 이를 사이클로헥산/EtOAc으로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

일반 절차 G

MeOH중의 푸란의 브롬화에 의한 2,5-디메톡시디하이드로푸란의 제조(문헌[*Tetrahedron* **1971**, 27, 1973-1996] 참조)

-35℃로 유지된 무수 에테르(54 mL) 및 순수 MeOH(79 mL)의 혼합물중의 푸란(177.5 mmol)의 용액에 MeOH(105 mL)중의 브롬(10.0 mL, 195 mmol)을 교반하면서 점차로 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 기체상 NH_3로 pH 8까지 포화시키고, 23℃까지 가온시켰다. 얼음물에 붓고, 에테르(3×400 mL)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 황색 액체를 수득하고, 이를 진공 증류에 의해 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

일반 절차 H

아세틸렌계 화합물을 사용한 (4-요오도-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르의 소노가시라-커플링에 의한 (4-알키닐-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르의 제조;

또한 아릴 할라이드를 사용한 (4-에티닐-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르의 소노가시라-커플링:

THF(12 mL)중의 할라이드(3.0-4.5 mmol), 아세틸렌계 화합물(3.0-4.5 mmol), Et_3N(13.5 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$(5 mol%) 및 PPh_3(2.5 mol%)의 혼합물[매우 불용성 물질인 경우 DMF(12 mL 이하)를 첨가할 수 있음]을 아르곤으로 퍼징시키면서 23℃에서 20분 동안 교반하였다. CuI(1.2 mol%)를 첨가하고 60℃에서 아르곤 분위기하에 tlc가 소량 성분의 완전한 전환을 지시할 때까지 계속 교반하였다(문헌[J. Org. Chem. 1998, 63, 8551] 참조). 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 5% 시트르산(50 mL)을 첨가하고 생성물을 EtOAc(2×100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화 $NaHCO_3$-용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척한 후, $MgSO_4$상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 황색 잔사를 수득하고, 이를 헥산/EtOAc로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고/하거나 헥산 또는 수성 EtOH로 저작하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 H1

(5-하이드록시메틸-2-니트로-4-페닐에티닐-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (5-디메틸아미노-4-요오도-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C2)(386 mg, 0.97 mmol) 및 페닐아세틸렌(149 mg, 1.46 mmol)으로부터 일반 절차 H에 따라 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다(370 mg).

MS (EI) 381 (M^+); mp 141-149℃.

일반 절차 J

(2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르의 환원에 의한 (2-아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르의 제조

방법 a: 촉매 수소화

MeOH 또는 EtOH과 THF(1:1 약 20㎖)중의 니트로 화합물(1.0 mmol)의 혼합물[또는 오직 방향족 클로라이드를 위한 EtOAc] 및 탄소상 10% 팔라듐(20㎎), 라니-Ni(20㎎) 또는 5% 카본상 백금을 23℃에서 수소 분위기하에서 tlc가 완전한 전환을 지시할 때까지 격렬하게 교반하였다. 촉매를 여거하고, MeOH 또는 EtOH 및 THF(1:1)[또는 EtOAc]로 철저하게 세척하고, 용매를 진공하에서 제거하여 표제 화합물을 수득하고, 이는 일반적으로 추가 변형에 충분히 순수하지만, 필요하다면 고온 핵산으로부터 결정화될 수 있었다.

방법 b: $SnCl_2 \cdot 2H_2O$를 사용한 환원

니트로 화합물(1.0 mmol)과 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$(5.0 mmol)의 혼합물을 70 내지 80℃에서 EtOH(30㎖)중에서 교반하거나, 또는 다르게는 23℃에서 아르곤 분위기하에서 tlc가 완전한 전환을 지시할 때까지 피리딘(3㎖) 및 DMF(12㎖)중에서 교반하였다[문헌 "*Tetr. Lett.* 1984, 25, 839" 참조]. 반응 혼합물은 포화 $NaHCO_3$-졸을 첨가하여 pH 8로 하고, EtOAc(2 × 100㎖)로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 황색 고체를 수득하며, 이는 -필요하다면- 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다.

방법 c: Zn 및 NH_4Cl을 사용한 환원

EtOH/THF/포화 NH_4Cl-졸(1:1:1, 30㎖)중의 니트로 화합물(1.0 mmol)의 혼합물에 아연 더스트(3.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물은 70℃에서 아르곤 분위기하에서 tlc가 완전한 전환을 지시할 때까지 교반하였다. 방법 b에 기술된 바와 같이 수성 후처리를 실시하였다.

실시예 J1

(2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 (4-클로로-5-디메틸아미노-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C1)(2.76g, 8.74 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다(2.3g).

MS(ISP) 286 [$(M+H)^+$] 및 288 [$(M+2+H)^+$]; mp 96-101℃.

실시예 J2

(2-아미노-5-디메틸아미노-4-페닐에티닐-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 (5-디메틸아미노-2-니트로-4-페닐에티닐-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 H1)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 갈색 고체로서 수득하였다(1.927g).

MS(ISP) 352 [$(M+H)^+$].

실시예 J3

(5-아미노-2-디메틸아미노-2',3'-디플루오로-비페닐-4-일)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 (2-디메틸아미노-2',3'-디플루오로-5-니트로-비페닐-4-일)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 D1)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다(2.206g).

MS(ISP) 364 [$(M+H)^+$].

실시예 J4

{2-아미노-4-클로로-5-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (3.46g, 9.62 mmol) 일반 절차 J(방법 b)에 따라 {4-클로로-5-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-2-니트로-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C3)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(2.25g).

MS(ISP) 330 [$(M+H)^+$] 및 332 [$(M+2+H)^+$]; mp 112℃.

실시예 J5

[5-아미노-2'-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 [2'-플루오로-5-니트로-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 D2)로부터 10% Pd/C로 수소화시켜 제조하였다. 회색 고체로서 수득하였다(1.17g).

MS(ISP) 401 [$(M+H)^+$].

실시예 J6

(2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 (5-디메틸아미노-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C4)로부터 10% Pd/C로 수소화시켜 제조하였다. 비정질 황색 물질로서 수득하였다(1.34g).

MS(ISP) 320 [$(M+H)^+$].

실시예 J7

[2-아미노-4-클로로-5-(에틸-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 [4-클로로-5-(에틸-메틸-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C5)(3.0g, 9.09 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 연한 갈색 고체로서 수득하였다(2.64g).

MS(ISP) 300.3 [$(M+H)^+$]; mp 81℃.

실시예 J8

[2-아미노-4-클로로-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 [4-클로로-5-(메틸-프로필-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C6)(3.15g, 9.16 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 연한 갈색 고체로서 수득하였다(2.58g).

MS(ISP) 314.3 [$(M+H)^+$]; mp 92℃.

실시예 J9

[2-아미노-4-클로로-5-(디에틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 [4-클로로-5-(디에틸-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C7)(2.25g, 6.54 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다(1.55g).

MS(ISP) 314.3 [$(M+H)^+$]; mp 110℃.

실시예 J10

(2-아미노-4-클로로-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 (4-클로로-2-니트로-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C8)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 적색 고체로서 수득하였다(4.80g).

MS(ISP) 312 [$(M+H)^+$] 및 314 [$(M+2+H)^+$]; mp 136-138℃.

실시예 J11

[2-아미노-4-클로로-5-(사이클로프로필-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 [4-클로로-5-(사이클로프로필-메틸-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C9)(3.2g, 9.36 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 갈색 고체로서 수득하였다(2.00g).

MS(ISP) 312 [$(M+H)^+$] 및 314 [$(M+2+H)^+$].

실시예 J12

(2-아미노-5-피롤리딘-1-일-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 (2-니트로-5-피롤리딘-1-일-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C10)(7.35g, 19.75 mmol)로부터 10% Pd/C로 수소화시켜 제조하였다. 밝은 오렌지색 고체로서 수득하였다(6.75g).

MS(ISP) 346 [$(M+H)^+$]; mp 101-103℃.

실시예 J13

(2-아미노-5-디메틸아미노-4-플루오로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 (5-디메틸아미노-4-플루오로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C11)(4.88g, 16 mmol)로부터 10% Pd/C로 수소화시켜 제조하였다. 녹색 고체로서 수득하였다(4.55g).

MS(ISP) 270 [$(M+H)^+$]; mp 120-123℃.

실시예 J14

(2-아미노-4-클로로-5-피페리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 (4-클로로-2-니트로-5-피페리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C12)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(747㎎).

MS(ISP) 326 [$(M+H)^+$] 및 328 [$(M+2+H)^+$]; mp 149-151℃.

실시예 J15

(2-아미노-4-플루오로-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 (4-플루오로-2-니트로-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C13)(6.37g, 20 mmol)로부터 10% Pd/C로 수소화시켜 제조하였다. 회색 고체로서 수득하였다(5.92g).

MS(ISP) 296 [(M+ H)$^+$]; mp 75-76℃.

실시예 J16

(2-아미노-5-아제티딘-1-일-4-클로로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 (5-아제티딘-1-일-4-클로로-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C14)로부터 5% Pt/C로 수소화시켜 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다(3.664g).

MS(ISP) 298 [(M+ H)$^+$] 및 300 [(M+ 2+ H)$^+$]; mp 176-179℃.

실시예 J17

(2-아미노-5-아제티딘-1-일-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 (5-아제티딘-1-일-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C15)로부터 5% Pt/C로 수소화시켜 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다(5.173g).

MS(ISP) 332 [(M+ H)$^+$]; mp 166-167℃.

실시예 J18

[2-아미노-5-(사이클로프로필메틸-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 [5-(사이클로프로필메틸-메틸-아미노)-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C16)(5.66g, 14.5 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$를 사용한 환원에 의해 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(4.7g).

MS(ISP) 360 [(M+ H)$^+$]; mp 56℃.

실시예 J19

[2-아미노-5-(사이클로프로필-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 [5-(사이클로프로필-메틸-아미노)-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C17)(3.74g, 9.96 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 오렌지색 반고체로서 수득하였다(2.00g).

MS(ISP) 346.4 [(M+ H)$^+$].

실시예 J20

(5-아미노-2-디메틸아미노-2'-플루오로-비페닐-4-일)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 (2-디메틸아미노-2'-플루오로-5-니트로-비페닐-4-일)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C18)(4.54g, 12.1 mmol)로부터 10% Pd/C로 수소화시켜 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(3.324g).

MS(ISP) 346.4 [(M+ H)$^+$].

실시예 J21

[2-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 [2-니트로-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 B7)로부터 5% Pt/C로 수소화시켜 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(17.374g).

MS(ISP) 375 [$(M+H)^+$].

실시예 J22

(2-아미노-5-디메틸아미노-4-메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 (5-디메틸아미노-4-메틸-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C19)(3.22g, 10.9 mmol)로부터 10% Pd/C로 수소화시켜 제조하였다. 회색 고체로서 수득하였다(2.05g, 58%).

MS(ISP) 266.3 [$(M+H)^+$]; mp 78℃.

실시예 J23

(2-아미노-4-시아노-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 (4-시아노-5-디메틸아미노-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C20)(3.9g, 12.7 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 연한 갈색 고체로서 수득하였다(2.05g, 58%).

MS(ISP) 277.2 [$(M+H)^+$]; mp 120℃.

실시예 J24

[2-아미노-4-메틸-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 [4-메틸-5-(메틸-프로필-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C21)(3.59g, 11.1 mmol)로부터 10% Pd/C로 수소화시켜 제조하였다. 자주색 고체로서 수득하였다(3.23g, 99%).

MS(ISP) 294.4 [$(M+H)^+$].

실시예 J25

[2-아미노-5-(에틸-메틸-아미노)-4-메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 [5-(에틸-메틸-아미노)-4-메틸-2-니트로-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C22)(3.28g, 10.6 mmol)로부터 10% Pd/C로 수소화시켜 제조하였다. 자주색 고체로서 수득하였다(2.94g, 99%).

MS(ISP) 280.3 [$(M+H)^+$].

실시예 J26

[2-아미노-4-클로로-5-(이소프로필-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 [4-클로로-5-(이소프로필-메틸-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C23)(4.07g, 11.8 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 연한 갈색 고체로서 수득하였다(3.08g, 83%).

MS(ISP) 314.3 [$(M+H)^+$]; mp 116℃.

실시예 J27

[2-아미노-4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 [4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C24)(5.55g, 15.5 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 연한 갈색 고체로서 수득하였다(3.98g, 78%).

MS(ISP) 328.3 [$(M+H)^+$].

실시예 J28

(2-아미노-4-시아노-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 (4-시아노-2-니트로-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C25)(1.82g, 5.48 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 연한 갈색 고체로서 수득하였다(1.27g, 77%).

MS(ISP) 303.2 [$(M+H)^+$].

실시예 J29

[2-아미노-4-시아노-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 [4-시아노-5-(메틸-프로필-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C26)(1.64g, 4.90 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 암적색 오일로서 수득하였다(1.24g, 83%).

MS(ISP) 305.3 [$(M+H)^+$].

실시예 J30

(2-아미노-4-시아노-5-디에틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 (4-시아노-5-디에틸아미노-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C27)(1.66g, 4.96 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(1.38g, 91%).

MS(ISP) 305.3 [$(M+H)^+$]; mp 151℃.

실시예 J31

[2-아미노-4-시아노-5-(이소프로필-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 [4-시아노-5-(이소프로필-메틸-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C28)(1.73g, 5.17 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(1.56g, 99%).

MS(ISP) 305.3 [$(M+H)^+$]; mp 77℃.

실시예 J32

[2-아미노-4-시아노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 [4-시아노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-니트로-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C29)(1.76g, 5.05 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(1.55g, 96%).

MS(ISP) 319.5 [$(M+H)^+$]; mp 88℃.

실시예 J33

(2-아미노-4-시아노-5-피페리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 (4-시아노-2-니트로-5-피페리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C30)(2.08g, 5.71 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(1.67g, 99%).

MS(ISP) 317.2 [$(M+H)^+$]; mp 86℃.

실시예 J34

(2-아미노-4-클로로-5-이소부틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 (4-클로로-5-이소부틸아미노-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C31)(1.93g, 5.61 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 갈색 고체로서 수득하였다(1.30g, 74%).

MS(ISP) 314.3 [$(M+H)^+$].

실시예 J35

[2-아미노-5-(메틸-프로필-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 [5-(메틸-프로필-아미노)-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C32)(3.78g, 10.0 mmol)로부터 10% Pd/C로 수소화시켜 제조하였다. 적색 오일로서 수득하였다(3.40g, 98%).

MS(ISP) 248.4 [$(M+H)^+$].

실시예 J36

[2-아미노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 [5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C33)(3.88g, 9.91 mmol)로부터 10% Pd/C로 수소화시켜 제조하였다. 오렌지색 오일로서 수득하였다(2.70g, 75%).

MS(ISP) 362.3 [$(M+H)^+$].

실시예 J37

[2-아미노-5-(이소프로필-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 [5-(이소프로필-메틸-아미노)-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C34)(2.98g, 7.90 mmol)로부터 10% Pd/C로 수소화시켜 제조하였다. 오렌지색 오일로서 수득하였다(2.42g, 88%).

MS(ISP) 348.5 [$(M+H)^+$].

실시예 J38

[2-아미노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 [5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-메틸-2-니트로-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C35)(1.48g, 4.39 mmol)로부터 10% Pd/C로 수소화시켜 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다(1.08g, 80%).

MS(ISP) 308.3 [$(M+H)^+$]; mp 71℃.

실시예 J39

(2-아미노-4-메틸-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 (4-메틸-2-니트로-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C36)(3.27g, 10.2 mmol) 10% Pd/C로 수소화시켜 제조하였다. 연한 갈색 고체로서 수득하였다(2.48g, 83%).

MS(ISP) 292.3 [$(M+H)^+$]; mp 115℃.

실시예 J40

(2-아미노-4-클로로-5-이소프로필아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 b)에 따라 (4-클로로-5-이소프로필아미노-2-니트로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C37)(3.75g, 11.3 mmol)로부터 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$로 환원시켜 제조하였다. 갈색 고체로서 수득하였다(2.90g, 86%).

MS(ISP) 303.3 [$(M+H)^+$].

실시예 J41

[2-아미노-5-(이소부틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 J(방법 a)에 따라 [5-(이소부틸-아미노)-2-니트로-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 C38)(5.28g, 13.99 mmol)로부터 10% Pd/C로 수소화시켜 제조하였다. 연한 황색 고체로서 수득하였다(3.69g, 76%).

MS(ISP) 348.5 [$(M+H)^+$]; mp 141℃.

하기 실시예는 표적 화합물의 합성(반응식 H)에서 빌딩 블록으로서 작용하는 에틸 또는 tert.-부틸 3-아릴-3-옥소-프로피오네이트(화학식 IVa)의 제조에 관한 것이다.

일반 절차 K

방법 a) 에틸 또는 tert.-부틸 3-아릴-3-옥소-프로피오네이트의 제조

에틸 또는 tert.-부틸 3-아릴-3-옥소-프로피오네이트를 문헌 [*Synthesis* 1993, 290]에 따라 아릴 산 클로라이드 및 에틸 또는 tert.-부틸 말로네이트 포타슘 염[CAS-no. 6148-64-7 및 75486-33-8]으로부터 0℃로부터 23℃까지의 온도에서 CH_3CN중의 Et_3N 및 $MgCl_2$를 사용하여 제조하였다. 이 반응에서 자유 아릴 카복실산을 사용하였다면, 말로네이트 염과 반응시키기 전에, 0℃에서 THF/CH_3CN중의 에틸 클로로포르메이트 및 Et_3N로 처리하여 활성화시켰다.

방법 b) tert.-부틸 3-아릴-3-옥소-프로피오네이트의 제조

다르게는, tert.-부틸 3-아릴-3-옥소-프로피오네이트를 문헌 [*Synthesis* 1985, 45]에 따라 메틸 또는 에틸 아릴 에스테르로부터 리튬 tert.-부톡사이드의 존재하에서 리튬 tert.-부틸 아세테이트[tert.-부틸 아세테이트를 -78℃에서 THF중의 리튬 디이소프로필아미드로 처리하여 제조됨]로 처리하여 제조하였다. 생성물이 후처리 후에 잔류 출발물질을 함유한다면, 이를 23℃에서 THF/MeOH/H_2O중의 LiOH로 비누화시켜 제거해야만 하였다.

방법 c) 3-아릴-3-옥소-프로피온산의 제조

3-아릴-3-옥소-프로피온산을 아릴 산 클로라이드 및 비스(트리메틸실릴)말로네이트로부터 문헌 [*Synth. Commun.* 1985, 15, 1039](방법 c1)에 따라 0℃에서 CH_3CN중의 Et_3N 및 LiBr을 사용하거나, 또는 문헌 [*Synthesis* 1979, 787](방법 c2)에 따라 -60℃로부터 0℃까지의 온도에서 에테르중의 n-BuLi을 사용하여 제조하였다.

실시예 K1

3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르

표제 화합물은 일반 절차 K에 따라(방법 a) 3-[1,2,3]트리아졸-1-일-벤조산으로부터, 트리메틸실릴-아세틸렌중의 메틸 3-아지도벤조에이트를 환류시킨 후[CAS-No. 93066-93-4], 환류 EtOH중의 수성 NaOH로 비누화시키고, 에틸 클로로포르메이트/Et_3N으로 활성화시키고, CH_3CN중의 Et_3N 및 $MgCl_2$과 함께 에틸 말로네이트 포타슘 염과 반응시켜 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(2.22g).

MS(EI) 259(M^+); mp 72-74℃.

실시예 K2

3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) 메틸 3-시아노벤조에이트[CAS-No. 13531-48-1]로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 오일상 반고체로서 수득하였다.

MS(EI) 245(M^+).

실시예 K3

3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) 2-시아노-이소니코틴산 에틸 에스테르[CAS-No. 58481-14-4]로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(7.70g).

MS(ISN) 245 [$(M-H)^-$].

실시예 K4

3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물은, 에틸 3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-벤조에이트[에틸 3-에티닐벤조에이트[CAS-No. 178742-95-5]를 50℃에서 문헌 "*Tetrahedron* 1984, 40, 2985-2988"에 따라 $CHCl_3$중의 NCS, 아세트알독심, Et_3N 및 촉매량의 피리딘의 혼합물과 반응시켜 제조됨]로부터 일반 절차 K에 따라(방법 b) 리튬 tert.-부틸 아세테이트를 사용하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(2.54g).

MS(ISP) 302 [$(M+H)^+$]; mp 50-56℃.

실시예 K5

(RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) (RS)-3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산 메틸 에스테르[이는 하기 순서에 따라 제조함: i.) 메틸 3-아지도벤조에이트[CAS-No. 93066-93-4](15.55g, 88 mmol) 및 (RS)-tert.-부틸-디메틸-[3-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-프롭-1-이닐]-실란[CAS-No. 135294-85-8](33.50g, 132 mmol)을 10일 동안 60℃로 가열하였다; ii.) 수득된 물질(48.2g, 약 88 mmol)을 70℃에서 6일 동안 TBAF(300㎖, THF중 1M)중에 교반하고, 후속적으로 2시간 동안 1N HCl(400㎖)중에 환류시켰다; iii.) 수득된 물질(16.15g, 74 mmol)을 23℃에서 11일 동안 MeOH(400㎖) 및 진한 H_2SO_4(30㎖)중에 교반하였다. iv.) 수득된 물질(4.60g, 19.7 mmol)의 일부를 23℃에서 20시간 동안 DCM(38㎖)중의 3,4-디하이드로-2H-피란(2.67㎖, 29.5 mmol) 및 촉매량의 p-TsOH.H_2O와 반응시켰다](6.20g, 19.5 mmol)로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다(8.47g).

MS(ISP) 402 [$(M+H)^+$].

실시예 K6

3-[2-(3-메틸-이속사졸-5-일)-피리딘-4-일]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) 2-(3-메틸-이속사졸-5-일)-이소니코틴산 메틸 에스테르[i.) 2-요오도-이소니코틴산 메틸 에스테르[CAS-No. 134579-47-8]를 일반 절차 H에 따라 트리메틸실릴아세틸렌와 반응시키고; ii.) 0℃에서 4시간 동안 MeOH중 촉매량의 K_2CO_3과 반응시켜 탈실릴화시키고; iii.) 문헌 "*Tetrahedron* 1984, 40, 2985-2988"에 따라 50℃에서 $CHCl_3$중의 NCS, 아세트알독심, Et_3N 및 촉매량의 피리딘의 혼합물로 고리부가반응시켜 제조하였다]로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 갈색 고체로서 수득하였다(5.17g).

MS(EI) 302(M^+); mp 59-67℃.

실시예 K7

3-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) 3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-벤조산 메틸 에스테르[i.) 1-(3-브로모-페닐)-3-디메틸아미노-프로페논[CAS-No. 163852-04-8]을 23℃에서 2.5일 동안 EtOH중의 메틸하이드라진과 반응시키고; ii.) 수득된 이성체를 크로마토그래피 분리시키고; iii.) 맑은 이성체를 -78℃에서 1시간 동안 THF중의 n-BuLi로 처리한 후, CO_2 스트림으로 켄칭시키고, 후속적으로 23℃에서 48시간 동안 MeOH 및 진한 H_2SO_4로 에스테르화시켜 제조하였다]으로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다(5.96g).

MS(EI) 300(M^+).

실시예 K8

3-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) 3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-벤조산 메틸 에스테르[메틸 3-아지도벤조에이트로부터 실시예 K5의 제조예에 기술된 바와 같은 합성 단계 i.) 내지 iii.)에 따르고, 수득된 생성물을 0 내지 23℃에서 1시간 동안 THF중의 $SOCl_2$와 반응시킨 후, 디메틸아민(H_2O중 7.9 M)을 첨가하고, 23 내지 70℃에서 1시간 동안 교반하여 제조하였다](2.14g, 8.22 mmol)로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다(2.90g).

MS(ISP) 345 [$(M+H)^+$].

실시예 K9

3-[3-(3-메톡시메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) 메틸 3-(3-메톡시메틸-이속사졸-5-일)-벤조에이트[에틸 3-에티닐벤조에이트[CAS-No. 178742-95-5]를 50℃에서 문헌 "*Tetrahedron* 1984, 40, 2985-2988"에 따라 $CHCl_3$중의 NCS, 2-메톡시아세트알독심[CAS-No. 71494-93-4], Et_3N 및 촉매량의 피리딘의 혼합물과 반응시켜 제조하였다]로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 액체로서 수득하였다(1.548g).

MS(EI) 331(M^+).

실시예 K10

(RS)-3-옥소-3-{3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) (RS)-3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르[이는 하기 순서에 따라 제조함: i.) 1,4-디옥산(180㎖)중의 3-티오카바모일-벤조산 메틸 에스테르[CAS-No. 106748-27-0](7.8g), 1,3-디클로로-2-프로파논(8.4g) 및 중탄산나트륨(8.4g)의 혼합물을 24시간 동안 60℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각하고, 메탄올(200㎖)중의 소듐 메톡사이드(5.4g)의 교반된 용액에 첨가하였다. 0.5시간 동안 계속적으로 교반하였다. 혼합물을 빙냉의 2N HCl(200㎖)내에 붓고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켰다. 잔사를 디클로로메탄/헥산으로부터 결정화시켜 3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-벤조산 메틸 에스테르(7.5g)를 밝은-갈색 결정으로서 수득하였다(115-117℃). ii.) 에틸 아세테이트(50㎖)중의 상기 물질(7.5g), 디하이드로피란(4.1㎖) 및 p-톨루엔설폰산 하이드레이트(0.19g)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 5% 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켰다. 잔류 오일은 용리액으로서 에틸 아세테이트/헥산(1:2)을 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 (RS)-3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르(9.6g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.](3.5g, 11 mmol)로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 연한 황색 오일로서 수득하였다(3.8g).

MS(ISP) 418.2 [$(M+H)^+$].

실시예 K11

(RS)-3-옥소-3-{3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-옥사졸-2-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) (RS)-3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-옥사졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르[이는 하기 순서에 따라 제조함: i.) 3-카바모일-벤조산 메틸 에스테르[CAS-No. 106748-24-7](17.9g) 및 1,3-디클로로-2-프로파논(14.0g)의 혼합물을 1.5시간 동안 140℃로 가열하였다. 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 진한 황산(12㎖)을 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 빙수내에 부었다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켰다. 잔사는 용리액으로서 에틸 아세테이트/헥산(1:1)을 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-(4-클로로메틸-옥사졸-2-일)-벤조산 메틸 에스테르(11.8g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다. MS(ISP) 252.2 [$(M+H)^+$]. ii.) DMSO(30㎖)중의 상기 물질(7.6g)과 리튬 하이드록시 모노하이드레이트(5.0g)의 용액을 7시간 동안 60℃로 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 빙수내에 붓고, 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 수성 층은 6N HCl을 첨가하여 pH 1로 산성화시키고, 형성된 침전물을 여과하여 수거하고, 디클로로메탄/헥산으로부터 결정화시켰다. 연한-황색 결정(5.5g)을 DMSO(25㎖)중에 용해시키고, N,N,N',N'-테트라메틸-구아니딘(4.4㎖) 및 메틸 요오다이드(2.2㎖)의 첨가 후, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 물, 1N HCl 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켰다. 잔사는 에틸 아세테이트/헥산(1:1)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하고, 정제된 생성물은 디에틸 에테르/헥산로부터 결정화시켜 3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-벤조산 메틸 에스테르(2.1g)를 백색 결정으로서 수득하였다(mp 118-119℃). iii.) 에틸 아세테이트(15㎖)중의 상기 물질(2.1g), 디하이드로피란(1.2㎖) 및 p-톨루엔설폰산 하이드레이트(0.1g)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 5% 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켰다. 잔류 오일은 에틸 아세테이트/헥산(1:2) 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 (RS)-3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-옥사졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르(3.5g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다](3.5g, 11 mmol)로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 연한 황색 오일로서 수득하였다(3.8g).

MS(ISP) 402.5 [$(M+H)^+$].

실시예 K12

(RS)-3-옥소-3-{3-[3-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) (RS)-3-[3-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-벤조산 메틸 에스테르[이는 하기 순서에 따라 제조함: i.) 4-(3-브로모-페닐)-2,4-디옥소-부티르산 에틸 에스테르[CAS-No. 151646-31-0](7.55g, 23 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(4.74g, 68 mmol)를 1시간 동안 EtOH중에 환류시키고; ii.) 수득된 에스테르(5.94g, 20 mmol)를 -10℃에서 1시간 동안 THF중 $LiAlH_4$(761㎎, 20 mmol)로 환원시키고; iii.) 수득된 알콜(4.90g, 19 mmol)을 23℃에서 20시간 동안 DCM중의 3,4-디하이드로-2H-피란 및 촉매량의 p-TsOH·H_2O와 반응시켰다. iv.) 수득된 THP-에테르(5.24g, 15 mmol)를 -78℃에서 45분 동안 n-BuLi로 처리한 후, CO_2 스트림으로 처리하였다. v.) 수득된 조질의 산을 50℃에서 12시간 동안 MeOH(90㎖) 및 진한 H_2SO_4(6.5㎖)중에서 교반하였다. vi.) 수득된 물질(2.01g, 8.62 mmol)을 23℃에서 5시간 동안 DCM(17㎖)중의 3,4-디하이드로-2H-피란(1.17㎖, 12.9 mmol) 및 촉매량의 p-TsOH·H_2O와 반응시켰다](2.44g, 7.7 mmol)로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다(3.06g).

MS(ISP) 402 [$(M+H)^+$].

실시예 K13

(RS)-3-{3-[3-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) (RS)-3-[3-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-벤조산 메틸 에스테르[이는 하기 순서에 따라 제조함: i.) 벤젠중의 (3-브로모-페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르[CAS-No. 21575-91-7], 피롤리딘 및 TMSOTf를 16시간 동안 환류시키고(문헌 "Org. Synth. 53, 59"); ii.) 수득된 3-(3-브로모-페닐)-3-피롤리딘-1-일-아크릴산 에틸 에스테르를 23℃에서 니트로에탄, $POCl_3$ 및 Et_3N과 반응시키고; iii.) 수득된 5-(3-브로모-페닐)-3-메틸-이속사졸-4-카복실산 에틸 에스테르를 -10℃에서 1시간 동안 THF중의 $LiAlH_4$로 환원시키고; iv.) 수득된 [5-(3-브로모-페닐)-3-메틸-이속사졸-4-일]-메탄올을 23℃에서 20시간 동안 DCM중의 3,4-디하이드로-2H-피란 및 촉매량의 p-TsOH·H_2O와 반응시키고; iv.) 수득된 THP-에테르를 -78℃에서 45분 동안 n-BuLi로 처리한 후, CO_2 스트림으로 처리하고; v.) 수득된 조질의 산을 50℃에서 18시간 동안 MeOH 및 진한 H_2SO_4중에서 교반하고; vi.) 수득된 3-(4-하이드록시메틸-3-메틸-이속사졸-5-일)-벤조산 메틸 에스테르를 23℃에서 1시간 동안 DCM중의 3,4-디하이드로-2H-피란 및 촉매량의 p-TsOH·H_2O와 반응시켰다]로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 오일로서 수득하였다(972㎎).

MS(EI) 416 [$(M+H)^+$].

실시예 K14

(RS)-3-{3-[2-메틸-5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-2H-피라졸-3-일]-페닐}-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) (RS)-3-[2-메틸-5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-2H-피라졸-3-일]-벤조산 메틸 에스테르[이는 하기 순서에 따라 제조함: i.) EtOH(35㎖)중의 4-(3-브로모-페닐)-2,4-디옥소-부티르산 에틸 에스테르[CAS-No. 151646-31-0](6.135g, 21 mmol), $MeNHNH_2$(1.296㎖, 25 mmol) 및 HCl(디옥산중 4M, 6.25㎖, 25몰)을 1.5시간 동안 환류시키고; ii.) 수득된 5-(3-브로모-페닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(7.02g, 22.7 mmol)를 -10℃에서 1시간 동안 THF(60㎖)중의 $LiAlH_4$(862㎎, 22.7 mmol)로 환원시키고; iii.) 수득된 [5-(3-브로모-페닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일]-메탄올(6.34g, 24 mmol)을 23℃에서 23시간 동안 DCM(50㎖)중의 3,4-디하이드로-2H-피란(3.25㎖, 36 mmol) 및 촉매량의 p-TsOH·H_2O와 반응시키고; iv.) 수득된 (RS)-[5-(3-브로모-페닐)-1-메틸-3-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-1H-피라졸(8.64g, 25 mmol)을 -78℃에서 45분 동안 n-BuLi로 처리한 후, CO_2 스트림으로 처리하고; v.) 수득된 조질의 산을 50℃에서 5시간 동안 MeOH(90㎖) 및 진한 H_2SO_4(6.5㎖)중에서 교반하고; vi.) 수득된 3-(5-하이드록시메틸-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-벤조산 메틸 에스테르(3.41g, 13.85 mmol)를 23℃에서 18시간 동안 DCM(28㎖)중의 3,4-디하이드로-2H-피란(1.75㎖, 20.77 mmol) 및 촉매량의 p-TsOH·H_2O와 반응시켰다](3.93g, 11.9 mmol)로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다(4.90g).

MS(ISP) 415 [$(M+H)^+$].

실시예 K15

(RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-3-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) (RS)-3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-3-일]-벤조산 메틸 에스테르[(Z)-3-(하이드록시이미노-메틸)-벤조산 메틸 에스테르[CAS-No. 91186-80-0]로부터 NCS, $CHCl_3$중의 촉매량의 피리딘으로 처리한 후, (RS)-테트라하이드로-2-(2-프로피닐옥시)-2H-피란을 첨가하고, 23℃에서 $CHCl_3$중의 Et_3N을 서서히 첨가하여 제조하였다]로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다(3.00g).

MS(ISN) 400.5 [$(M-H)^-$].

실시예 K16

3-옥소-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) 3-피라졸-1-일-벤조산 메틸 에스테르[CAS-No. 168618-35-7]로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다(5.00g).

MS(EI) 286(M^+).

실시예 K17

(RS)-3-옥소-3-{3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-피라졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) (RS)-3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-피라졸-1-일]-벤조산 메틸 에스테르[이는 하기 순서에 따라 제조함: i.) 이소프로판올(115㎖)중의 3-하이드라지노-벤조산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드[CAS-No. 167626-26-8](15.14g, 75 mmol), 2-시아노-3-에톡시-아크릴산 벤질 에스테르[CAS-No. 32016-27-6](17.36g, 75 mmol) 및 Et_3N(10.5㎖, 75 mmol)의 혼합물을 1.5시간 동안 환류시키고; ii.) 수득된 5-아미노-1-(3-메톡시카보닐-페닐)-1H-피라졸-4-카복실산 벤질 에스테르(26.0g, 74 mmol)를 22시간 동안 THF(200㎖)중의 이소펜틸 니트라이트(30㎖, 225 mmol; 10㎖)로 환류시키고; iii.) 수득된 1-(3-메톡시카보닐-페닐)-1H-피라졸-4-카복실산 벤질 에스테르(18.98g, 56 mmol)를 23℃에서 16시간 동안 Pd/C(10% Pd/C, 600㎎, 1몰%)의 존재하에서 EtOAc(350㎖) 및 THF(250㎖)중에서 수소화시키고; iv.) 수득된 1-(3-메톡시카보닐-페닐)-1H-피라졸-4-카복실산(13.70g, 55.6 mmol)을 5 내지 23℃에서 16시간 동안 THF(364㎖)중의 $BH_3 \cdot SMe_2$(28.46㎖, 278.2 mmol)로 환원시키고; v.) 수득된 3-(4-하이드록시메틸-피라졸-1-일)-벤조산 메틸 에스테르(10.66g, 45.9 mmol)를 23℃에서 22시간 동안 DCM(91㎖)중의 3,4-디하이드로-2H-피란(6.24㎖, 68.9 mmol) 및 촉매량의 p-TsOH·H_2O와 반응시켰다](14.18g, 44.8 mmol)로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다(15.87g).

MS(ISN) 399 [$(M-H)^-$].

실시예 K18

(RS)-3-옥소-3-{3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-3-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) (RS)-3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-3-일]-벤조산 메틸 에스테르[이는 하기 순서에 따라 제조함: i.) (Z)-3-(하이드록시이미노-메틸)-벤조산 메틸 에스테르[CAS-No. 91186-80-0]를 $CHCl_3$중의 NCS, 촉매량의 피리딘으로 처리한 후, (E)-3-피롤리딘-1-일-아크릴산 tert.-부틸 에스테르[CAS-No. 340257-76-3]를 첨가하고, 23℃에서 $CHCl_3$중의 Et_3N을 서서히 첨가하고; ii.) 수득된 3-(3-메톡시카보닐-페닐)-이속사졸-4-카복실산 tert.-부틸 에스테르를 50℃에서 18시간 동안 포름산중에서 교반하고; iii.) 수득된 3-(3-메톡시카보닐-페닐)-이속사졸-4-카복실산을 5 내지 23℃에서 16시간 동안 THF중 $BH_3 \cdot SMe_2$로 환원시키고; iv.) 수득된 3-(4-하이드록시메틸-이속사졸-3-일)-벤조산 메틸 에스테르를 23℃에서 1시간 동안 DCM중의 3,4-디하이드로-2H-피란 및 촉매량의 p-TsOH·H_2O와 반응시켰다]로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다(1.817g).

MS(ISN) 400 [$(M-H)^-$].

실시예 K19

(RS)-3-{3-[2-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-2H-피라졸-3-일]-페닐}-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) (RS)-3-[2-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-2H-피라졸-3-일]-벤조산 메틸 에스테르[이는 하기 순서에 따라 제조함: i.) 3-브로모벤조일 클로라이드 및 3-이소프로필아미노-아크릴산 메틸 에스테르[CAS-No. 89895-40-9]를 문헌 "*Synthesis* 1982, 318"에 따라 톨루엔 및 Et_3N중에서 반응시키고; ii.) 수득된 2-(3-브로모-벤조일)-3-이소프로필아미노-아크릴산 메틸 에스테르를 23℃에서 문헌 "*Synthesis* 1982, 318"에 따라 에테르중의 메틸하이드라진과 반응시키고; iii.) 수득된 5-(3-브로모-페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-카복실산 메틸 에스테르를 -10℃에서 1시간 동안 THF중의 $LiAlH_4$로 환원시키고; iv.) 수득된 [5-(3-브로모-페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-메탄올을 23℃에서 20시간 동안 DCM중의 3,4-디하이드로-2H-피란 및 촉매량의 p-TsOH·H_2O과 반응시키고; v.) 수득된 (RS)-5-(3-브로모-페닐)-1-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-1H-피라졸을 -78℃에서 45분 동안 n-BuLi로 처리하고, CO_2 스트림으로 처리하고; vi.) 수득된 조질의 산을 50℃에서 18시간 동안 MeOH 및 진한 H_2SO_4중에서 교반하고; vii.) 수득된 3-(4-메톡시메틸-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-벤조산 메틸 에스테르를 -78 내지 23℃에서 1시간 동안 DCM중의 1M BBr_3-졸과 반응시키고; viii.) 수득된 조질의 브로마이드를 60℃에서 30분 동안 DMF중의 KOAc과 반응시키고; ix.) 수득된 조질의 아세테이트를 23℃에서 20분 동안 MeOH중의 NaOMe-졸과 반응시키고; x.) 수득된 3-(4-하이드록시메틸-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-벤조산 메틸 에스테르를 23℃에서 1시간 동안 DCM중의 3,4-디하이드로-2H-피란 및 촉매량의 p-TsOH·H_2O와 반응시켰다]로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(11.106g).

MS(ISN) 413 [$(M-H)^-$].

실시예 K20

(RS)-3-옥소-3-(3-{2-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-2H-피라졸-3-일}-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) (RS)-3-{2-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-2H-피라졸-3-일}-벤조산 메틸 에스테르[i.) 1-(3-브로모-페닐)-3-디메틸아미노-프로페논[CAS-No. 163852-04-8]을 23℃에서 2.5일 동안 EtOH중의 2-하이드록시-에틸하이드라진과 반응시키고; ii.) 수득된 피라졸(12.36g, 35.19 mmol)의 혼합물을 23℃에서 20시간 동안 DCM(70㎖)중의 3,4-디하이드로-2H-피란(4.79㎖, 52.8 mmol) 및 촉매량의 p-TsOH·H_2O와 반응시키고; iii.) 수득된 이성체를 크로마토그래피 분리시키고; iv.) 맑은 이성체(7.35g, 73.7 mmol)를 -78℃에서 45분 동안 THF(42㎖)중의 n-BuLi(13.08㎖, 20.9 mmol)로 처리하고, CO_2 스트림으로 처리하고; v.) 수득된 (RS)-3-{2-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-2H-피라졸-3-일}-벤조산을 반응시키고(4.56g, 14.1 mmol), 23℃에서 2시간 동안 DMF(29㎖)중의 $KHCO_3$(2.89g, 28.8 mmol) 및 MeI(0.99㎖, 15.9 mmol)과 반응시켰다](2.96g, 8.96 mmol)로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다(3.00g).

MS(ISP) 415 [$(M+H)^+$].

실시예 K21

(RS)-3-옥소-3-(3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) (RS)-3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-벤조산 메틸 에스테르[이는 하기 순서에 따라 제조함: i.) 메틸 3-아지도벤조에이트[CAS-No. 93066-93-4] 및 (RS)-tert.-부틸-디메틸-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-부트-1-이닐]-실란[CAS-No. 198411-20-0]을 10일 동안 60℃로 가열하고; ii.) 수득된 물질을 70℃에서 6일 동안 TBAF(THF중 1M)중에서 교반하고, 후속적으로 2시간 동안 1N HCl중에서 환류시키고; iii.) 수득된 3-[5-(2-하이드록시-에틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산을 23℃에서 11일 동안 MeOH 및 진한 H_2SO_4중에서 교반하고; iv.) 수득된 3-[5-(2-하이드록시-에틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산 메틸 에스테르를 23℃에서 20시간 동안 DCM중의 3,4-디하이드로-2H-피란 및 촉매량의 p-TsOH·H_2O와 반응시켰다]로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다(6.748g).

MS(ISP) 416 [(M+ H)$^+$].

실시예 K22

(RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-피라졸-1-일]-페놀}-프로피온산 에틸 에스테르

표제 화합물을 0 내지 23℃에서 2일 동안 일반 절차 K에 따라(방법 a) (RS)-3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-피라졸-1-일]-벤조산[하기 순서에 의해 제조됨: i.) 아세트산중의 3-하이드라지노-벤조산[CAS-No. 38235-71-1], 4-디메틸아미노-2-옥소-부트-3-에노산 에틸 에스테르[CAS-No. 67751-14-8]의 혼합물을 15.5시간 동안 환류시키고; ii.) 수득된 2-(3-카복시-페닐)-2H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르를 80℃에서 45시간 동안 톨루엔중의 DMF-디-tert.-부틸 아세탈중에서 교반시키고; iii.) 수득된 2-(3-tert.-부톡시카보닐-페닐)-2H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르를 0 내지 23℃에서 16시간 동안 THF중의 3N NaOH로 비누화시키고; iv.) 수득된 2-(3-tert.-부톡시-카보닐-페닐)-2H-피라졸-3-카복실산을 5 내지 23℃에서 18시간 동안 THF중의 $BH_3 \cdot SMe_2$로 환원시키고; v.) 수득된 3-(5-하이드록시메틸-피라졸-1-일)-벤조산 tert.-부틸 에스테르(3.188g, 11.62 mmol)를 50℃에서 5시간 동안 포름산(22㎖)중에서 교반시키고; vi.) 수득된 조질의 산을 23℃에서 6.5시간 동안 MeOH중(50㎖) 및 $SOCl_2$(1.54㎖, 21.25 mmol)중에서 교반하고; vii.) 수득된 3-(5-하이드록시메틸-피라졸-1-일)-벤조산 메틸 에스테르(2.84g, 12.2 mmol)를 23℃에서 3일 동안 DCM(25㎖)중의 3,4-디하이드로-2H-피란(1.66㎖, 18.3 mmol) 및 촉매량의 p-TsOH·H_2O와 반응시키고; viii.) 수득된 (RS)-3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-피라졸-1-일]-벤조산 메틸 에스테르(2.926g, 9.25 mmol)를 23℃에서 3시간 동안 THF(20㎖)중의 6N NaOH(5㎖)로 비누화시켰다](1.90g, 6.3 mmol)로부터 0℃에서 2시간 동안 THF(9㎖)/CH_3CN(7㎖)중의 $ClCO_2Et$(0.63㎖, 6.6 mmol) 및 Et_3N(1㎖, 7.0 mmol)을 활성화시킨 후, 모노-에틸 말로네이트 포타슘 염(2.15g, 12.6 mmol), $MgCl_2$(1.5g, 15.8 mmol) 및 Et_3N(2.9㎖, 20.8 mmol)와 반응시켜 제조하였다. 밝은 황색 오일로서 수득하였다(1.124g).

MS(ISP) 373.4 [(M+ H)$^+$].

실시예 K23

3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 a) 3-[1,2,3]트리아졸-1-일-벤조산[이는 트리메틸실릴-아세틸렌중의 메틸 3-아지도벤조에이트[CAS-No. 93066-93-4]를 환류시킨 후, 환류 EtOH중의 수성 NaOH로 비누화시켜 제조함](10.0g, 52.86 mmol)으로부터 에틸 클로로포르메이트/Et_3N로 활성화시키고, CH_3CN중의 Et_3N 및 $MgCl_2$와 함께 모노 tert.-부틸 말로네이트 포타슘 염과 반응시켜 제조하였다. 오렌지색 오일로서 수득하였다(11.55g).

MS(ISP) 288 [(M+ H)$^+$].

실시예 K24

(RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) (RS)-3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-벤조산 메틸 에스테르[이는 하기 순서에 따라 제조함: i.) 메틸 3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-벤조에이트[CAS-No. 167626-27-9](39.4g, 194 mmol)를 오토클레이브내에서 41시간 동안 150℃에서 36% 포름알데히드-물(250㎖)중에서 가열하고; 물 및 에틸 아세테이트/헥산(1:1)으로부터 결정화시켜 밝은 갈색 고체(24.3g, 54%)를 수득하고(mp 164℃); ii.) 수득된 물질(24.3g, 104 mmol)을 23℃에서 20시간 동안 디클로로메탄(360㎖)/THF(300㎖)중의 3,4-디하이드로-2H-피란(29.3㎖, 320 mmol) 및 촉매량의 p-TsOH·H_2O와 반응시키고, 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피(톨루엔/에틸 아세테이트 1:1)에 의해 정제시켜 밝은 갈색 오일을 수득하였다](16.6g, 52.3 mmol)로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 오일로서 수득하였다(14.3g, 68%).

MS(ISP) 400.4 [$(M-H)^-$].

실시예 K25

3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) 메틸 3-[1,2,4]트리아졸-1-일-벤조에이트[CAS-No. 167626-27-9]로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 오렌지색 액체로서 수득하였다(2.41g).

MS(EI) 287(M^+).

실시예 K26

3-(3-이미다졸-1-일-페닐)-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 일반 절차 K에 따라(방법 b) 메틸 3-(1H-이미다졸-1-일)벤조에이트[이는 3-(1H-이미다졸-1-일)벤조산(문헌 "J. Med. Chem. 1987, 30, 1342"; CAS-No. [108035-47-8]로부터 진한 H_2SO_4/MeOH를 환원시켜 제조함]로부터 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 제조하였다. 오렌지-갈색 오일로서 수득하였다.

MS(ISP) 287 [$(M+H)^+$].

실시예 K27

3-옥소-3-[3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-벤조산 메틸 에스테르

1,4-디옥산(180㎖)중의 3-티오카바모일-벤조산 메틸 에스테르(7.8g), 1,3-디클로로-2-프로파논(8.4g) 및 $NaHCO_3$(8.4g)의 혼합물을 24시간 동안 60℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고, MeOH(200㎖)중의 NaOMe(5.4g)의 교반된 용액에 첨가하였다. 0.5시간 동안 계속적으로 교반하였다. 혼합물을 빙냉의 2N HCl(200㎖)내에 붓고, 생성물을 AcOEt로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공하에서 증발시켰다. 잔사를 CH_2Cl_2/헥산으로부터 결정화시켜 3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-벤조산 메틸 에스테르(7.5g)를 밝은-갈색 결정으로서 수득하였다(mp 115-117℃).

b) 3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르

AcOEt(50㎖)중의 a)에서 제조된 물질(7.5g), 디하이드로피란(4.1㎖) 및 p-톨루엔설폰산 하이드레이트(0.19g)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 AcOEt로 희석시키고, 5% $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시켰다. 잔류 오일은 AcOEt/헥산(1:2)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르(9.6g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

c) 3-옥소-3-[3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

b)에서 제조된 물질의 샘플(3.3g)을 일반 절차 K(방법 b)에 따라 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 3-옥소-3-[3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(3.25g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다. MS(ISP) 418.2 [$(M+H)^+$].

실시예 K28

3-옥소-3-[3-(2-브로모-1,1-디메톡시-에틸)-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-(2-브로모-1,1-디메톡시-에틸)-벤조산 메틸 에스테르

MeOH(40㎖)중의 3-(2-브로모-아세틸)-벤조산[CAS-No 62423-73-8](2.43g), 4-톨루엔설폰산 하이드레이트(0.38g) 및 트리메틸 오르토포르미에이트(5.5㎖)의 혼합물을 환류하에서 20시간 동안 가열하였다. 냉각된 용액을 AcOEt(0.15ℓ)로 희석시키고, 5% $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공하에서 증발시켜 3-(2-브로모-1,1-디메톡시-에틸)-벤조산 메틸 에스테르(3.0g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

b) 3-옥소-3-[3-(2-브로모-1,1-디메톡시-에틸)-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

3-(2-브로모-1,1-디메톡시-에틸)-벤조산 메틸 에스테르(3.9g)를 일반 절차 K(방법 b)에 따라 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 3-옥소-3-[3-(2-브로모-1,1-디메톡시-에틸)-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(2.8g)를 황색 오일로서 수득하였다.

실시예 K29

3-옥소-3-[3-(2-메틸-옥사졸-4-일)-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-(2-메틸-옥사졸-4-일)-벤조산

3-(2-브로모-아세틸)-벤조산(2.43g)과 아세트아미드(1.77g)의 혼합물을 40분 동안 교반하면서 130℃로 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, H_2O(30㎖)로 희석시키고, 형성된 침전물을 여과시켜 수거하여 3-(2-메틸-옥사졸-4-일)-벤조산(1.51g)을 갈색 고체로서 수득하였다.

b) 3-(2-메틸-옥사졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르

MeOH(30㎖)와 4NHCl/Et_2O(6㎖)의 혼합물중의 3-(2-메틸-옥사졸-4-일)-벤조산(1.42g)의 용액을 4시간 동안 40℃로 가열하였다. 용액을 진공하에서 증발시키고, 잔류 오일을 H_2O(30㎖)와 함께 교반시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 혼합물의 pH를 약 6로 하였다. 침전물은 여과에 의해 단리시켜 3-(2-메틸-옥사졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(1.18g)를 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

MS(ISP) 218.2 [$(M+H)^+$].

c) 3-옥소-3-[3-(2-메틸-옥사졸-4-일)-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

3-(2-메틸-옥사졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(1.02g)를 일반 절차 K(방법 b)에 따라 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 조질의 3-옥소-3-[3-(2-메틸-옥사졸-4-일)-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(1.50g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

실시예 K30

3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-페닐}프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-(N'-tert.-부톡시카보닐-하이드라지노카보티오일)-벤조산 메틸 에스테르

톨루엔(30㎖)중의 3-(N'-tert.-부톡시카보닐-하이드라지노카보닐)-벤조산 메틸 에스테르(1.47g)와 라웨손 시약(Lawesson reagent)(1.62g)의 혼합물을 70℃로 가열하였다. 1.5시간 동안 혼합물을 진공하에서 농축시킨 후, AcOEt/헥산(1:2)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-(N'-tert.-부톡시-카보닐-하이드라지노카보티오일)-벤조산 메틸 에스테르(1.31g)를 황색 고체로서 수득하였다. MS(ISP) 328.3 [(M+ NH4)].

b) 3-하이드라지노티오카보닐-벤조산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트

TFA(9㎖)/아니솔(2㎖)중의 3-(N'-tert.-부톡시-카보닐-하이드라지노카보티오일)-벤조산 메틸 에스테르(0.93g)의 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매을 진공하에서 증발시켜 조질의 3-하이드라지노티오카보닐-벤조산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트(0.98g)를 결정질 오일로서 수득하였다.

c) 3-(5-하이드록시메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-벤조산 메틸 에스테르

EtOH(6㎖)중의 3-하이드라지노티오카보닐-벤조산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트(0.49g)와 2-클로로-아세트이미드산 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(0.47g)의 혼합물을 80℃로 가열하였다. 2.5시간 동안 혼합물을 AcOEt로 희석시키고, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 증발시켰다. 잔류 오일(0.8g)을 MeOH(5㎖)중에 용해시키고, MeONa(0.08g)를 첨가하고, 용액을 65℃로 가열하였다. 0.5시간 동안 혼합물을 AcOEt로 희석시키고, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고, 증발시키고, 잔사를 AcOEt/헥산으로부터 결정화시켜 3-(5-하이드록시메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-벤조산 메틸 에스테르(0.15g)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ISP) 251.2 [$(M+H)^+$].

d) 3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르

AcOEt(80㎖)중의 3-(5-하이드록시메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-벤조산 메틸 에스테르(7.8g), 디하이드로피란(5.6㎖) 및 p-톨루엔설폰산 하이드레이트(0.59g)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 AcOEt로 희석시키고, 5% $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공하에서 증발시켰다. 잔류 오일은 AcOEt/헥산(1:2)을 용리액으로서 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르(5.85g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

e) 3-옥소-3-[3-5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르(5.85g)를 일반 절차 K에 따라(방법 b) 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 조질의 3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(8.9g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

실시예 K31

3-옥소-3-(3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,3,4]티아디아졸-2-일}-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-[5-(2-하이드록시-에틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르

피리딘(5㎖)중의 3-하이드라지노티오카보닐-벤조산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트(0.45g)와 3-하이드록시-프로피온이미드산 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(0.35g)의 혼합물을 100℃로 가열하였다. 1.5시간 동안 혼합물을 AcOEt로 희석시키고. 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고, 증발시키고, 잔류 오일은 AcOEt/헥산(1:1)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-[5-(2-하이드록시-에틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르(0.37g)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ISP) 265.3 [$(M+H)^+$].

b) 3-[5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르

AcOEt(25㎖)중의 3-[5-(2-하이드록시-에틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르(1.86g), 디하이드로피란(0.95㎖) 및 p-톨루엔설폰산 하이드레이트(0.13g)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 AcOEt로 희석시키고, 5% $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공하에서 증발시켰다. 잔류 오일은 AcOEt/헥산(1:2)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,3,4]티아디아졸-2-일}-벤조산 메틸 에스테르(1.60g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

c) 3-옥소-3-(3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,3,4]티아디아졸-2-일}-페닐-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,3,4]티아디아졸-2-일}-벤조산 메틸 에스테르(1.60g)를 일반 절차 K에 따라(방법 b) 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 3-옥소-3-(3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,3,4]티아디아졸-2-일}-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(2.1g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

실시예 K32

3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-(5-하이드록시메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-벤조산 메틸 에스테르

EtOH(20㎖)중의 3-하이드라지노카보닐-벤조산 메틸(0.97g)과 2-클로로-아세트이미드산 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(0.95g)의 혼합물을 1시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 AcOEt로 희석시키고, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고, 증발시키고, 잔류 오일(1.1g)은 DMF(4㎖)중에 용해시켰다. AcOK(0.59g) 및 KI(0.07g)를 첨가하면서, 혼합물을 100℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 20℃로 냉각시킨 후, MeOH(10㎖) 및 NaOMe(0.14g)를 첨가하고, 65℃에서 0.5시간 동안 계속적으로 교반하였다. 혼합물을 AcOEt로 희석시키고, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고, 증발시키고, 잔사는 AcOEt/헥산으로부터 결정화시켜 3-(5-하이드록시메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-벤조산 메틸 에스테르(0.72g)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ISP) 235.3 [$(M+H)^+$].

b) 3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르

AcOEt(100㎖)중의 3-(5-하이드록시메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-벤조산 메틸 에스테르(9.8g), 디하이드로피란(7.7㎖) 및 p-톨루엔설폰산 하이드레이트(0.80g)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 AcOEt로 희석시키고, 5% $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류 오일은 AcOEt/헥산(1:2)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔상의 크로마토그래피를 실시하여 3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르(12.6g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

c) 3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르(12.6g)를 일반 절차 K에 따라(방법 b) 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 조질의 3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(17.0g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

실시예 K33

3-옥소-3-(3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-[5-(2-하이드록시-에틸)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르

피리딘(10㎖)중의 조질의 3-하이드라지노카보닐-벤조산 메틸(2.90g)과 3-하이드록시-프로피온이미드산 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(2.76g)의 혼합물을 2시간 동안 100℃로 가열하였다. 혼합물을 AcOEt로 희석시키고, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고, 증발시키고, 잔류 오일은 Et_2O로부터 결정화시켜 3-[5-(2-하이드록시-에틸)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르(2.5g)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ISP) 249.1 [$(M+H)^+$].

b) 3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,3,4]티아디아졸-2-일}-벤조산 메틸 에스테르

AcOEt(80㎖)중의 3-[5-(2-하이드록시-에틸)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르(7.45g), 디하이드로피란(4.1㎖) 및 p-톨루엔설폰산 하이드레이트(0.57g)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 AcOEt로 희석시키고, 5% $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공하에서 증발시켰다. 잔류 오일은 AcOEt/헥산(1:2)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔상의 크로마토그래피를 실시하여 3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,3,4]티아디아졸-2-일}-벤조산 메틸 에스테르(8.2g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

c) 3-옥소-3-(3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,3,4]티아디아졸-2-일}-벤조산 메틸 에스테르(8.2g)를 일반 절차 K(방법 b)에 따라 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 조질의 3-옥소-3-(3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(11.6g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

실시예 K34

3-(3-옥사졸-4-일-페닐)-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-옥사졸-4-일-벤조산 메틸 에스테르

3-(2-브로모-아세틸)-벤조산(1.94g)과 포름아미드(1.08g)의 혼합물을 3시간 동안 교반하면서 130℃로 가열하였다. 혼합물을 AcOEt와 염수 사이에 분배시키고, 유기 층을 건조시키고, 증발시키고, 잔류 오일은 MeOH(30㎖)과 4NHCl/Et_2O(8㎖)의 혼합물중에 용해시켰다. 20℃에서 18시간 동안 유지시킨 후, 용액을 진공하에서 농축시키고, AcOEt로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔사는 AcOEt/헥산(1:3)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-옥사졸-4-일-벤조산 메틸 에스테르(0.85g)를 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다. MS(ISP) 204.1 [$(M+H)^+$].

b) 3-(3-옥사졸-4-일-페닐)-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

3-옥사졸-4-일-벤조산 메틸 에스테르(0.85g)를 일반 절차 K(방법 b)에 따라 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 조질의 3-(3-옥사졸-4-일-페닐)-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(1.46g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

실시예 K35

3-옥소-3-(3-티아졸-4-일-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-티아졸-4-일-벤조산 메틸 에스테르

EtOH(5㎖)중의 3-(2-브로모-아세틸)-벤조산(1.22g)과 티오포름아미드(0.46g)의 용액을 1시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 AcOEt과 염수에 분배시키고, 유기 층을 건조시키고, 증발시켰다. 잔류 오일은 MeOH(20㎖)와 4NHCl/Et_2O(5㎖)의 혼합물중에서 용해시켰다. 20℃에서 18시간 동안 유지시킨 후, 용액을 진공하에서 농축시키고, AcOEt로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔사는 AcOEt/헥산(1:3)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-티아졸-4-일-벤조산 메틸 에스테르(0.98g)를 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다. MS(ISP) 220.2 [$(M+H)^+$].

b) 3-옥소-3-(3-티아졸-4-일-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

3-티아졸-4-일-벤조산 메틸 에스테르(0.91g)를 일반 절차 K(방법 b)에 따라 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 조질의 3-옥소-3-(3-티아졸-4-일-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(1.54g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

실시예 K36

3-[3-(5-메틸-옥사졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-tert.-부톡시카보닐아세틸-벤조산 메틸 에스테르

디메틸 이소프탈레이트(67.9g)를 일반 절차 K에 따라(방법 b) 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 조질의 3-tert.-부톡시카보닐아세틸-벤조산 메틸 에스테르(74.5g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

b) 3-프로피오닐-벤조산 메틸 에스테르

DMF(40㎖)중의 3-tert.-부톡시카보닐아세틸-벤조산 메틸 에스테르(11.1g)와 MeI(2.2㎖)의 교반된 용액에 0℃에서 NaH(광유중의 55% 분산액, 1.4g)를 적가하였다. 0℃에서 15분 동안 및 20℃에서 30분 동안 계속적으로 교반하였다. 혼합물을 AcOEt와 염수 사이에 분배시키고, 3N HCl을 첨가하여 pH를 7로 하였다. 유기 층을 건조시키고, 증발시켰다. 잔사는 40분 동안 20℃에서 CH_2Cl_2(30㎖)와 TFA(30㎖)의 혼합물중에서 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, AcOEt중의 잔사의 용액을 빙냉의 포화 Na_2CO_3 용액으로 추출하고, 수성 추출물을 즉각적으로 3N HCl으로 산성화시키고, AcOEt로 추출하였다. 이 추출물의 용액을 증발시키고, 잔사를 톨루엔(40㎖)과 3N HCl(3㎖)의 혼합물중에서 1시간 동안 100℃로 가열하였다. 냉각된 혼합물을 AcOEt로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 3-프로피오닐-벤조산 메틸 에스테르(3.87g)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ISP) 193.2 $[(M+H)^+]$.

c) rac-3-(2-브로모-프로피오닐)-벤조산 메틸 에스테르

AcOEt(45㎖)중의 3-프로피오닐-벤조산 메틸 에스테르(3.6g)와 $CuBr_2$(7.45g)의 혼합물을 환류하에서 2시간 동안 가열하였다. 불용성 물질을 냉각된 혼합물로부터 여거하고, 맑은 용액을 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 조질의 rac-3-(2-브로모-프로피오닐)-벤조산 메틸 에스테르(5.0g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

d) 3-(5-메틸-옥사졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르

rac-3-(2-브로모-프로피오닐)-벤조산 메틸 에스테르(5.42g) 및 포름아미드(3.6㎖)를 함께 5시간 동안 130℃로 가열하였다. 혼합물을 AcOEt와 염수 사이에 분배시키고, 유기 층을 건조시키고, 증발시키고, 잔류 오일은 AcOEt/헥산(1:4)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-(5-메틸-옥사졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(2.52g)를 백색 고체로서 수득하였다.

e) 3-[3-(5-메틸-옥사졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

3-(5-메틸-옥사졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(0.87g)를 일반 절차 K(방법 b)에 따라 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 조질의 3-[3-(5-메틸-옥사졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(1.46g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

실시예 K37

3-[3-(2-메틸-5-프로필-옥사졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-펜트-4-에노일-벤조산 메틸 에스테르

DMF(40㎖)중의 3-tert.-부톡시카보닐아세틸-벤조산 메틸 에스테르(11.1g)와 알릴 브로마이드(3.0㎖)의 교반된 용액에 0℃에서 NaH(광유중의 55% 분산액, 1.44g)중에 적가하였다. 0℃에서 20분 동안 및 20℃에서 30분 동안 계속적으로 교반하였다. 혼합물을 AcOEt와 염수 사이에 분배시키고, 3N HCl을 첨가하여 pH를 7로 하였다. 유기 층을 건조시키고, 증발시켰다. 잔류 오일은 40분 동안 20℃에서 CH_2Cl_2(30㎖)와 TFA(30㎖)의 혼합물중에서 교반하였다. 용매를 증발시켰다. AcOEt중의 잔사의 용액을 빙냉의 포화 Na_2CO_3 용액으로 추출하고, 수성 추출물을 즉각적으로 3N HCl로 산성화시키고,

AcOEt로 추출하였다. 이 추출물의 용매를 증발시키고, 잔사를 톨루엔(40㎖)과 3N HCl(2㎖)의 혼합물중에서 1시간 동안 100℃로 가열시켰다. 냉각된 혼합물을 AcOEt로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 3-펜트-4-에노일-벤조산 메틸 에스테르(5.11g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다. MS(ISP) 236.2 [(M+ NH4)].

b) rac-3-(2-브로모-펜타노일)-벤조산 메틸 에스테르

3-펜트-4-에노일-벤조산 메틸 에스테르(3.93g)의 샘플을 30분 동안 20℃에서 5% Pd-C(190㎎)의 존재하에서 AcOEt(50㎖)중에서 수소화시켰다. 촉매를 여거하고, $CuBr_2$(4.44g)를 용액에 첨가하고, 혼합물을 환류하에서 1시간 동안 가열하였다. 불용성 물질을 냉각된 혼합물로부터 여거하고, 맑은 용액을 1N HCl 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 조질의 rac-3-(2-브로모-펜타노일)-벤조산 메틸 에스테르(3.6g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

c) 3-(2-메틸-5-프로필-옥사졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르

rac-3-(2-브로모-펜타노일)-벤조산 메틸 에스테르(1.50g)와 아세트아미드(0.89g)의 샘플을 함께 15시간 동안 130℃로 가열시켰다. 혼합물을 AcOEt와 염수 사이에 분배시키고, 유기 층을 건조시키고, 증발시키고, 잔류 오일은 AcOEt/헥산(1:3)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-(2-메틸-5-프로필-옥사졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(0.47g)를 밝은 황색 오일로서 수득하였다.

d) 3-[3-(2-메틸-5-프로필-옥사졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

3-(2-메틸-5-프로필-옥사졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(0.47g)를 일반 절차 K(방법 b)에 따라 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 조질의 3-[3-(2-메틸-5-프로필-옥사졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(0.58g)를 밝은 갈색 오일로서 수득하였다.

실시예 K38

3-[3-(5-메틸-티아졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-(5-메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르

EtOH(20㎖)중의 조질의 rac-3-(2-브로모-프로피오닐)-벤조산 메틸 에스테르(2.71g)와 티오포름아미드(1.83g)의 용액을 환류하에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 AcOEt와 염수 사이에 분배시키고, 유기 층을 건조시키고, 증발시키고, 잔류 오일은 AcOEt/헥산(1:4)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-(5-메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(2.41g)를 백색 고체로서 수득하였다.

b) 3-[3-(5-메틸-티아졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

3-(5-메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(1.05g)의 샘플을 일반 절차 K(방법 b)에 따라 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 조질의 3-[3-(5-메틸-티아졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(1.9g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

실시예 K39

3-[3-(2,5-디메틸-티아졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-(2,5-디메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르

rac-3-(2-브로모-프로피오닐)-벤조산 메틸 에스테르(6.78g)와 티오아세트아미드(5.63g)의 혼합물을 20분 동안 130℃로 가열하였다. 혼합물을 AcOEt와 H_2O 사이에 분배시키고, 유기 층을 건조시키고, 증발시키고, 잔류 오일은 AcOEt/헥산(1:4)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-(2,5-디메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(4.97g)를 황색 오일로서 수득하였다.

b) 3-[3-(2,5-디메틸-티아졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

3-(2,5-디메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(0.99g)의 샘플을 일반 절차 K(방법 b)에 따라 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 3-[3-(2,5-디메틸-티아졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(1.12g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

실시예 K40

3-옥소-3-[3-[5-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-(2-하이드록시메틸-5-메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르

EtOH(20㎖)중의 rac-3-(2-브로모-프로피오닐)-벤조산 메틸 에스테르(2.71g)와 2-(tert.-부틸카보닐옥시)티오아세트아미드(2.1g)의 용액을 환류하에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 AcOEt와 염수 사이에 분배시키고, 유기 층을 건조시키고 증발시켰다. MeOH(20㎖)중의 잔류 오일과 NaOMe(0.54g)의 용액을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 AcOEt로 희석시키고, IN HCl 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 3-(2-하이드록시메틸-5-메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(1.17g)를 백색 결정으로서 수득하였다. MS(ISP) 264.1 [$(M+H)^+$].

b) 3-[5-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-벤조산 메틸 에스테르

AcOEt(10㎖)중의 3-(2-하이드록시메틸-5-메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(1.05g), 디하이드로피란(0.73㎖) 및 p-톨루엔설폰산 하이드레이트(0.07g)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 AcOEt로 희석시키고, 5% $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류 오일은 AcOEt/헥산(1:3)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-[5-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-벤조산 메틸 에스테르(1.45g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

c) 3-옥소-3-[3-[5-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

3-[5-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-벤조산 메틸 에스테르(1.45g)를 일반 절차 K(방법 b)에 따라 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 조질의 3-옥소-3-[3-[5-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(2.13g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

실시예 K41

3-옥소-3-[3-[5-프로필-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-(2-하이드록시메틸-5-메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르

EtOH(4㎖)중의 rac-3-(2-브로모-펜타노일)-벤조산 메틸 에스테르(0.60g)와 2-(tert.-부틸카보닐옥시)티오아세트아미드(0.36g)의 샘플을 환류하에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 AcOEt와 5% $NaHCO_3$ 용액 사이에 분배시키고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. MeOH(10㎖)중의 잔류 오일과 NaOMe(0.13g)의 용액을 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 AcOEt로 희석시키고, 1N HCl 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 3-(2-하이드록시메틸-5-메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(0.44g)를 오일로서 수득하였다.

b) 3-[5-프로필-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르

AcOEt(10㎖)중의 3-(2-하이드록시메틸-5-메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(0.38g), 디하이드로피란(0.73㎖) 및 p-톨루엔설폰산 하이드레이트(0.07g)를 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 AcOEt로 희석시키고, 5% $NaHCO_3$

용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류 오일은 AcOEt/헥산(1:3)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-[5-프로필-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르(0.36g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

c) 3-옥소-3-[3-[5-프로필-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

3-[5-프로필-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-벤조산 메틸 에스테르(0.34g)를 일반 절차 K(방법 b)에 따라 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 조질의 3-옥소-3-[3-[5-프로필-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(0.42g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

실시예 K42

3-옥소-3-[3-[2-메틸-5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-(5-브로모메틸-2-메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르

CCl_4(60㎖)중의 3-(2,5-디메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(3.96g), N-브로모숙신이미드(3.13g) 및 α,α'-비스(이소부티로니트릴)(0.02g)의 혼합물을 환류하에서 30분 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 여과하고, 용매를 증발시켜 조질의 3-(5-브로모메틸-2-메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(6.2g)를 오일로서 수득하였다.

b) 3-(5-하이드록시메틸-2-메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르

3-(5-브로모메틸-2-메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르를 DMF(16㎖)중에서 KOAc(2.35g)와 함께 20℃에서 20분 동안 교반하였다. MeOH(32㎖) 및 NaOMe(0.86g)를 첨가하고, 50℃에서 30분 동안 계속적으로 교반하였다. 혼합물을 AcOEt와 염수 사이에 분배시키고, 유기 층을 건조시키고, 증발시켰다. 잔류 오일은 AcOEt/헥산(1:1)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-(5-하이드록시메틸-2-메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(2.93g)를 백색 고체로서 수득하였다.

c) 3-[2-메틸-5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일-벤조산 메틸 에스테르

AcOEt(25㎖)중의 3-(5-하이드록시메틸-2-메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(0.38g), 디하이드로피란(2.01㎖) 및 p-톨루엔설폰산 하이드레이트(0.21g)를 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 AcOEt로 희석시키고, 5% $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류 오일은 AcOEt/헥산(1:3)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 3-[2-메틸-5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-벤조산 메틸 에스테르(3.8g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

d) 3-옥소-3-[3-[2-메틸-5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

3-[2-메틸-5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-벤조산 메틸 에스테르를 일반 절차 K(방법 b)에 따라 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 조질의 3-옥소-3-[3-[2-메틸-5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(5.45g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

실시예 K43

3-옥소-3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-페닐]-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-(5-브로모메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르

CCl_4(40㎖)중의 3-(5-메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(2.40g), N-브로모숙신이미드(2.01g) 및 α,α'-비스(이소부티로니트릴)(0.02g)의 혼합물을 환류하에서 30분 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 여과하고, 용매를 증발시켜 조질의 3-(5-브로모메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(3.36g)를 오일로서 수득하였다.

b) 3-(5-하이드록시메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르

3-(5-브로모메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르를 20℃에서 30분 동안 DMF(10㎖)중에서 KOAc(1.52g)와 함께 교반하였다. MeOH(20㎖) 및 NaOMe(0.84g)를 첨가하고, 50℃에서 30분 동안 계속적으로 교반하였다. 혼합물을 AcOEt와 염수 사이에 분배시키고, 유기 층을 건조시키고, 증발시켰다. 잔류 오일은 AcOEt/헥산(1:2)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-(5-하이드록시메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(1.43g)를 백색 고체로서 수득하였다.

c) 3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-벤조산 메틸 에스테르

AcOEt(12㎖)중의 3-(5-하이드록시메틸-티아졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(1.25g), 디하이드로피란(0.84㎖) 및 p-톨루엔설폰산 하이드레이트(0.10g)를 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 AcOEt로 희석하고, 5% $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류 오일은 AcOEt/헥산(1:3)을 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-벤조산 메틸 에스테르(1.60g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

d) 3-옥소-3-{[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-벤조산 메틸 에스테르를 일반 절차 K(방법 b)에 따라 리튬 tert.-부틸 아세테이트로 처리하여 조질의 3-옥소-3-{[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(2.3g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

실시예 K44

3-[3-(2-이소프로필-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르

a) 3-디하이드록시아세틸-벤조산 메틸 에스테르

3-(2-브로모-아세틸)-벤조산(2.43g), DMSO(17㎖) 및 48% HBr(3.4㎖)의 혼합물을 30분 동안 55℃로 가열하였다. 혼합물을 AcOEt와 H_2O 사이에 분배시키고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 3-디하이드록시아세틸-벤조산 메틸 에스테르(1.06g)를 백색 고체로서 수득하였다.

b) 3-(2-이소프로필-3H-이미다졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르

5% 수성 NH_3(6㎖)중의 3-디하이드록시아세틸-벤조산 메틸 에스테르(0.36g)와 2-메틸-프로피온알데히드(0.24㎖)의 용액을 1시간 동안 100℃로 가열하였다. 혼합물을 진공하에서 증발시키고, MeOH(10㎖)와 4NHCl/Et_2O(2㎖)의 혼합물중의 잔사 용액을 18시간 동안 40℃로 가열하였다. 용액을 진공하에서 농축시키고, AcOEt로 희석시키고, 포화 Na_2CO_3 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔사는 AcOEt를 용리액으로서 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 실시하여 3-(2-이소프로필-3H-이미다졸-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(0.37g)를 연한 황색 오일로서 수득하였다.

일반 절차 M

(2-아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르와 에틸 또는 tert.-부틸 3-아릴-3-옥소-프로피오네이트 또는 6-아릴-2,2-디메틸-[1,3]디옥신-4-온과의 반응에 의한 {2-[3-아릴-3-옥소-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르의 제조

(2-아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(1.0-1.2 mmol) 및 에틸 또는 tert.-부틸 3-아릴-3-옥소-프로피오네이트 또는 6-아릴-2,2-디메틸-[1,3]디옥신-4-온(1.0-1.5 mmol)의 혼합물을 톨루엔(4-8 mL)중에서 80℃ 내지 120℃로 tlc가 적은쪽 성분이 완전히 소모되었음을 지시할 때까지 가열하였다. 용액을 23℃로 냉각시키고, 이때 생성물은 일반적으로 결정화된다(결정화가 나타나지 않을 경우에는 헥산 또는 에테르를 첨가함으로써 결정화를 유도하거나, 또는 반응 혼합물을 직접 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피하였다). 고체를 여과하고, 에테르 또는 에테르/헥산 혼합물로 세척하고 진공중에서 건조시켜 {2-[3-아릴-3-옥소-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르를 수득하고, 이를 직접 다음 단계에 사용하거나 필요시 재결정 또는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

실시예 M1

{4-클로로-2-[3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-디메틸아미노-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1)(0.5 mmol) 및 3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 [CAS-No. 62088-13-5; 3-시아노벤조일 클로라이드로부터 일반 절차 K에 따라 제조됨, 방법 a] (0.55 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다(160 mg).

MS (ISP) 457 [$(M+H)^+$]; mp 159-163℃.

실시예 M2

{4-클로로-5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1)(143 mg, 0.5 mmol) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르(실시예 KI)(150 mg, 0.58 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 베이지색 고체로서 수득하였다(160 mg).

MS (ISP) 499 [$(M+H)^+$] 및 501 [$(M+2+H)^+$]; mp 136-137℃.

실시예 M3

(RS)-[4-클로로-5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1)(143 mg, 0.5 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(250 mg, 0.62 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다(257 mg).

MS (ISP) 613 [$(M+H)^+$] 및 615 [$(M+2+H)^+$].

실시예 M4

{2-[3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-디메틸아미노-4-페닐에티닐-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J2) 및 3-(2,2-디메틸-6-옥소-6H-[1,3]디옥신-4-일)-벤조니트릴(실시예 L1)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다(108 mg).

MS (ISP) 523 [$(M+H)^+$].

실시예 M5

{5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-페닐에티닐-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J2) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르(실시예 K1)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다(148 mg).

MS (ISP) 565 [(M+ H)$^+$].

실시예 M6

(4-클로로-5-디메틸아미노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1)(143 mg, 0.5 mmol) 및 3-[3-(3메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K4)(450 mg, 0.75 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다(136 mg).

S (ISP) 513 [(M+ H)$^+$] 및 515 [(M+ 2+ H)$^+$]; mp 109-114℃.

실시예 M7

(RS)-[2-디메틸아미노-2',3'-디플루오로-5-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (5-아미노-2-디메틸아미노-2',3'-디플루오로-비페닐-4-일)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J3) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(253 mg).

MS (ISP) 691 [(M+ H)$^+$].

실시예 M8

{2-디메틸아미노-2',3'-디플루오로-5-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-비페닐-4-일}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (5-아미노-2-디메틸아미노-2',3'-디플루오로-비페닐-4-일)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J3) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르(실시예 K1)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(253 mg).

MS (ISP) 577 [(M+ H)$^+$].

실시예 M9

{5-[3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-2-디메틸아미노-2',3'-디플루오로-비페닐-4-일}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (5-아미노-2-디메틸아미노-2',3'-디플루오로-비페닐-4-일)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J3) 및 3-(2,2-디메틸-6-옥소-6H-[1,3]디옥신-4-일)-벤조니트릴(실시예 L1)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(145 mg).

MS (ISP) 535 [(M+ H)$^+$].

실시예 M10

(4-클로로-5-디메틸아미노-2-{3-[2-(3-메틸-이속사졸-5-일)-피리딘-4-일]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1)(143 mg, 0.5 mmol) 및 3-[2-(3-메틸-이속사졸-5-일)-피리딘-4-일]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K6)(170 mg, 0.56 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 갈색 고체로서 수득하였다(206 mg).

MS (ISP) 514 [(M+ H)$^+$] 및 516 [(M+ 2+ H)$^+$]; mp 181-183℃.

실시예 M11

(4-클로로-5-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 {2-아미노-4-클로로-5-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J4)(165 mg, 0.5 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K4)(165 mg, 0.55 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 비정질 황색 물질로서 수득하였다(207 mg).

MS (ISP) 557 [(M+ H)$^+$] 및 559 [(M+ 2+ H)$^+$].

실시예 M12

(4-클로로-5-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-2-{3-[2-(3-메틸-이속사졸-5-일)-피리딘-4-일]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 {2-아미노-4-클로로-5-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J4)(165 mg, 0.5 mmol) 및 3-[2-(3-메틸-이속사졸-5-일)-피리딘-4-일]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K6)(151 mg, 0.5 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(190 mg).

MS (ISP) 558 [(M+ H)$^+$] 및 560 [(M+ 2+ H)$^+$]; mp 148℃.

실시예 M13

(RS)-[4-클로로-5-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 {2-아미노-4-클로로-5-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J4)(165 mg, 0.5 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(200 mg, 0.5 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 비정질 황색 물질로서 수득하였다(160 mg).

MS (ISP) 657 [(M+ H)$^+$] 및 659 [(M+ 2+ H)$^+$].

실시예 M14

{4-클로로-5-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 {2-아미노-4-클로로-5-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J4)(165 mg, 0.5 mmol) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르(실시예 K1)(165 mg, 0.5 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 비정질 황색 물질로서 수득하였다(167 mg).

MS (ISP) 543 [(M+ H)$^+$] 및 545 [(M+ 2+ H)$^+$].

실시예 M15

{4-클로로-2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-디메틸아미노-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1)(143 mg, 0.5 mmol) 및 3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K3)(123 mg, 0.5 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(155 mg).

MS (ISP) 458 [(M+ H)$^+$] 및 460 [(M+ 2+ H)$^+$]; mp 110℃.

실시예 M16

(4-클로로-5-디메틸아미노-2-{3-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1)(143 mg, 0.5 mmol) 및 3-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K7)(180 mg, 0.6 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 비정질 황색 물질로서 수득하였다(160 mg).

MS (ISP) 512 [(M+ H)$^+$] 및 514 [(M+ 2+ H)$^+$].

실시예 M17

(RS)-[5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6)(160 mg, 0.5 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(201 mg, 0.5 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 비정질 황색 물질로서 수득하였다(247 mg).

MS (ISP) 647 [(M+ H)$^+$].

실시예 M18

(5-디메틸아미노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6)(160 mg, 0.5 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K4)(151 mg, 0.5 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 비정질 황색 물질로서 수득하였다(94 mg).

MS (ISP) 547 [(M+ H)$^+$].

실시예 M19

(4-클로로-5-디메틸아미노-2-{3-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1)(143 mg, 0.5 mmol) 및 3-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K8)(172 mg, 0.5 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 비정질 황색 물질로서 수득하였다(176 mg).

MS (ISP) 556 [(M+ H)$^+$] 및 558 [(M+ 2+ H)$^+$].

실시예 M20

(4-클로로-5-디메틸아미노-2-{3-[3-(3-메톡시메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1) 및 3-[3-(3-메톡시메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K9)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(205 mg).

MS (ISP) 543 [(M+ H)$^+$] 및 545 [(M+ 2+ H)$^+$].

실시예 M21

{2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6)(319 mg, 1.0 mmol) 및 3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K3)(246 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 비정질 황색 물질로서 수득하였다(297 mg).

MS (ISP) 492 [(M+ H)$^+$].

실시예 M22

[2'-플루오로-5-[3-(3-이미다졸-1-일-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 [5-아미노-2'-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J5)(200 mg, 0.5 mmol) 및 6-(3-이미다졸-1-일-페닐)-2,2-디메틸-[1,3]디옥신-4-온(실시예 L3)(160 mg, 0.5 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 비정질 갈색 물질로서 수득하였다(167 mg).

MS (ISP) 492 [(M+ H)$^+$].

실시예 M23

[2'-플루오로-5-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 [5-아미노-2'-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J5)(200 mg, 0.5 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K4)(160 mg, 0.53 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 백색 고체로서 수득하였다(40 mg).

MS (ISN) 626 [$(M-H)^-$]; mp 121-123℃.

실시예 M24

[2'-플루오로-5-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 [5-아미노-2'-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J5)(200 mg, 0.5 mmol) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르(실시예 K1)(150 mg, 0.57 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(110 mg).

MS (ISP) 614 [$(M+H)^+$]; mp 54-56℃.

실시예 M25

(RS)-[2'-플루오로-5-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 [5-아미노-2'-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J5)(200 mg, 0.5 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(220 mg, 0.55 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 오일로서 수득하였다(100 mg).

실시예 M26

(RS)-[4-클로로-5-(에틸-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(에틸-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J7)(300 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(402 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다(500 mg).

MS (ISP) 627.1 [$(M+H)^+$].

실시예 M27

(RS)-[4-클로로-5-(메틸-프로필-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J8)(310 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(402 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 포움(410 mg)으로서 수득하였다.

MS (ISP) 641.3 [(M+ H)$^+$].

실시예 M28

(RS)-[4-클로로-5-(디에틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(디에틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J9)(310 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(402 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다(530 mg).

MS (ISP) 641.3 [(M+ H)$^+$].

실시예 M29

(RS)-[4-클로로-5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[3-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1)(143 mg, 0.5 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[3-테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K12)(201 mg, 0.5 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다(530 mg).

MS (ISP) 613.1 [(M+ H)$^+$] 및 615 [(M+ 2+ H)$^+$].

실시예 M30

(RS)-[4-클로로-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-5-피롤리딘-1-일-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J10) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K5)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다(228 mg).

MS (ISP) 639 [(M+ H)$^+$] 및 641 [(M+ 2+ H)$^+$].

실시예 M31

(5-디메틸아미노-2-{3-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6)(160 mg, 0.5 mmol) 및 3-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K7)(150 mg, 0.5 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다(90 mg).

MS (ISP) 546.2 [(M+ H)$^+$].

실시예 M32

(RS)-[4-클로로-5-디메틸아미노-2-(3-{3-[3-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-3-옥소-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1) 및 (RS)-3-{3-[3-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K13)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(187 mg).

MS (ISN) 626 [(M-H)$^-$] 및 628 [(M+ 2-H)$^-$].

실시예 M33

(RS)-[4-클로로-5-(사이클로프로필-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(사이클로프로필-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J11)(156 mg, 0.5 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K5)(250 mg, 0.62 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(215 mg).

MS (ISN) 637.1 [(M-H)$^-$] 및 639 [(M+ 2-H)$^-$]; mp 47-49℃.

실시예 M34

(5-디메틸아미노-2-{3-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6)(160 mg, 0.5 mmol) 및 3-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K8)(172 mg, 0.5 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 비정질 황색 물질로서 수득하였다(195 mg).

MS (ISN) 588 [(M-H)$^-$].

실시예 M35

(RS)-[4-클로로-5-디메틸아미노-2-(3-{3-[2-메틸-5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-2H-피라졸-3-일]-페닐}-3-옥소-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1)(200 mg, 0.7 mmol) 및 (RS)-3-{3-[2-메틸-5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-2H-피라졸-3-일]-페닐}-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K14)(290 mg, 0.7 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 비정질 황색 물질로서 수득하였다(329 mg).

MS (ISN) 624.0 [(M-H)$^-$] 및 626 [(M+ 2-H)$^-$].

실시예 M36

{2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-피롤리딘-1-일-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-피롤리딘-1-일-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J12)(173 mg, 0.5 mmol) 및 3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K3)(150 mg, 0.61 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(140 mg).

MS (ISP) 518 [$(M+H)^+$].

실시예 M37

(RS)-[2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐}-프로피오닐아미노)-5-피롤리딘-1-일-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-피롤리딘-1-일-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J12)(173 mg, 0.5 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K5)(250 mg, 0.62 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 오렌지색 포움으로서 수득하였다(168 mg).

MS (ISP) 673 [$(M+H)^+$].

실시예 M38

(RS)-[5-디메틸아미노-4-플루오로-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-플루오로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J13)(269 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K5)(401 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 비정질 물질로서 수득하였다(417 mg).

MS (ISN) 595 [$(M-H)^-$].

실시예 M39

(5-디메틸아미노-2-{3-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-4-플루오로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-플루오로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J13)(269 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K8)(344 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 비정질 물질로서 수득하였다(211 mg).

MS (ISN) 538 [$(M-H)^-$].

실시예 M40

(RS)-[5-디메틸아미노-4-플루오로-2-(3-옥소-3-{3-[3-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-플루오로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J13)(269 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[3-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K12)(401 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 비정질 물질로서 수득하였다(360 mg).

MS (ISN) 595 [(M-H)$^-$].

실시예 M41

(RS)-[5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[3-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6)(565 mg, 1.77 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[3-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K12)(710 mg, 1.77 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 비정질 물질로서 수득하였다(721 mg).

MS (ISN) 645 [(M-H)$^-$].

실시예 M42

(RS)-[5-디메틸아미노-4-플루오로-2-(3-옥소-3-{3-[3-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-플루오로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J13)(269 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K4)(301 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 비정질 물질로서 수득하였다(273 mg).

MS (ISP) 497 [(M+ H)$^+$].

실시예 M43

(RS)-[4-클로로-5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-3-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-3-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K15)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다(232 mg).

MS (ISN) 611.1 [(M-H)$^-$] 및 613 [(M+ 2-H)$^-$].

실시예 M44

(RS)-[4-클로로-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-5-피페리딘-1-일-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-피페리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J14) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K5)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다(257 mg).

MS (ISP) 653.2 [(M+ H)$^+$] 및 655 [(M+ 2+ H)$^+$].

실시예 M45

(RS)-[5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-3-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-3-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K15)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(224 mg).

MS (ISP) 647.2 [$(M+H)^+$].

실시예 M46

{4-클로로-5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1) 및 3-옥소-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K16)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(135 mg).

MS (ISP) 498 [$(M+H)^+$] 및 500 [$(M+2+H)^+$]; mp 148-149℃.

실시예 M47

{2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-4-플루오로-5-피롤리딘-1-일-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-플루오로-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J15) 및 3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K3)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(196 mg).

MS (ISP) 468 [$(M+H)^+$]; mp 231℃ (dec.).

실시예 M48

(4-플루오로-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-플루오로-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J15) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K4)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(126 mg).

MS (ISP) 468 [$(M+H)^+$]; mp 186℃.

실시예 M49

(RS)-[4-플루오로-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-5-피롤리딘-1-일-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-플루오로-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J15) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K5)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 오렌지색 점성 오일로서 수득하였다(268 mg).

MS (ISP) 623 [$(M+H)^+$].

실시예 M50

{5-아제티딘-1-일-4-클로로-2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-아제티딘-1-일-4-클로로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J16) 및 3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K3)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(142 mg).

MS (ISP) 470 [$(M+H)^+$] 및 472 [$(M+2+H)^+$]; mp 168℃ (dec.).

실시예 M51

(RS)-[2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-3-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-5-피롤리딘-1-일-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-피롤리딘-1-일-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J12) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-3-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K15)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다(522 mg).

MS (ISN) 671.2 [$(M-H)^-$].

실시예 M52

{5-아제티딘-1-일-2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-아제티딘-1-일-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J17) 및 3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K3)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(131 mg).

MS (ISP) 470 [$(M+H)^+$]; mp 166-167℃.

실시예 M53

(5-아제티딘-1-일-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-아제티딘-1-일-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J17) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K4)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(218 mg).

MS (ISN) 557.2 [$(M-H)^-$]; mp 83-84℃.

실시예 M54

(RS)-[5-아제티딘-1-일-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-아제티딘-1-일-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J17) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K5)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다(450 mg).

MS (ISN) 657.1 [(M-H)$^-$]; mp 76-77℃.

실시예 M55

{5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6)(319 mg, 1.0 mmol) 및 3-옥소-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K16)(286 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 비정질 물질로서 수득하였다(485 mg).

MS (ISN) 530 [(M-H)$^-$].

실시예 M56

{5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-4-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6)(383 mg, 1.2 mmol) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-4-일-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르[CAS-No. 335255-97-5] (259 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(290 mg).

MS (ISP) 533.3 [(M+ H)$^+$]; mp 58-62℃.

실시예 M57

{5-디메틸아미노-2-[3-(3-이미다졸-1-일-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6) 및 6-(3-이미다졸-1-일-페닐)-2,2-디메틸-[1,3]디옥신-4-온(실시예 L3)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 오렌지색 오일로서 수득하였다(238 mg).

MS (ISP) 432 [(M+ H)$^+$].

실시예 M58

(RS)-[4-클로로-5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-피라졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1)(429 mg, 1.5 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-피라졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K17)(601 mg, 1.5 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 비정질 물질로서 수득하였다 (710 mg).

MS (ISN) 610 [(M-H)$^-$] 및 612 [(M+ 2-H)$^-$].

실시예 M59

(RS)-[5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-피라졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6)(479 mg, 1.5 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-피라졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K17)(601 mg, 1.5 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 분홍색 비정질 물질로서 수득하였다(641 mg).

MS (ISN) 644 [$(M-H)^-$].

실시예 M60

(RS)-[5-디메틸아미노-2-(3-{3-[3-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-3-옥소-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6) 및 (RS)-3-{3-[3-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K13)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 적색 오일로서 수득하였다(424 mg).

MS (ISN) 626 [$(M-H)^-$].

실시예 M61

(RS)-[5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-3-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-3-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K18)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(145 mg).

MS (ISP) 647 [$(M+H)^+$].

실시예 M62

(RS)-(5-디메틸아미노-2-{3-[3-(2-메틸설파닐-이미다졸-1-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6)(319 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(2-메틸설파닐-이미다졸-1-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르[CAS-No. 335256-01-4](432 mg, 1.3 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 비정질 물질로서 수득하였다(493 mg).

MS (ISP) 333.2 [$(M+H)^+$].

실시예 M63

(RS)-[5-디메틸아미노-2-(3-{3-[2-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-2H-피라졸-3-일]-페닐}-3-옥소-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6) 및 (RS)-3-{3-[2-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-2H-피라졸-3-일]-페닐}-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K19)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 적색 고체로서 수득하였다(576 mg).

MS (ISN) 658 [$(M-H)^-$].

실시예 M64

{4-클로로-5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르[CAS-No. 335255-88-4]로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(427 mg).

MS (ISN) 497 [$(M-H)^-$] 및 499 [$(M+2-H)^-$].

실시예 M65

{5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르[CAS-No. 335255-88-4]로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 적색 고체로서 수득하였다(502 mg).

MS (ISN) 531 [$(M-H)^-$].

실시예 M66

{2-[3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6)(320 mg, 1.0 mmol) 및 3-(2,2-디메틸-6-옥소-6H-[1,3]디옥신-4-일)-벤조니트릴(실시예 L1)(275 mg, 1.2 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 적색 점성 오일로서 수득하였다(196 mg).

MS (ISN) 489.1 [$(M-H)^-$].

실시예 M67

(RS)-[5-(사이클로프로필메틸-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(사이클로프로필메틸-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J18)(719 mg, 2.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K5)(803 mg, 2.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 비정질 물질로서 수득하였다(985 mg).

MS (ISP) 687 [$(M+H)^+$].

실시예 M68

[2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-(사이클로프로필메틸-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(사이클로프로필메틸-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J18)(180 mg, 0.5 mmol) 및 3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K3)(123 mg, 0.5 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 비정질 물질로서 수득하였다(206 mg).

MS (ISP) 532 [$(M+H)^+$].

실시예 M69

(RS)-{5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-{2-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-2H-피라졸-3-일}-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6)(639 mg, 2.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-(3-{2-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-2H-피라졸-3-일}-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K20)(829 mg, 2.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 분홍색 비정질 물질로서 수득하였다(272 mg).

MS (ISN) 658 [$(M-H)^-$].

실시예 M70

[2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-(사이클로프로필-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(사이클로프로필-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J19)(259 mg, 0.75 mmol) 및 3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K3)(192 mg, 0.78 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(228 mg).

MS (ISN) 516.2 [$(M-H)^-$]; mp 114-116℃.

실시예 M71

{2-디메틸아미노-2'-플루오로-5-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-비페닐-4-일}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (5-아미노-2-디메틸아미노-2'-플루오로-비페닐-4-일)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J20)(691 mg, 2.0 mmol) 및 2,2-디메틸-6-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-[1,3]디옥신-4-온(실시예 L4)(543 mg, 2.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(820 mg).

Mp 125-135℃.

실시예 M72

(RS)-{5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6) 및 (RS)-3-옥소-3-(3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K21)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 적색 오일로서 수득하였다(527 mg).

MS (ISP) 577 [$(M+H)^+$].

실시예 M73

(RS)-[5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-피라졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-피라졸-1-일]-페닐}-프로피온산 에틸 에스테르(실시예 K22)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 갈색 오일로서 수득하였다(179 mg).

MS (ISP) 646 [$(M+H)^+$].

실시예 M74

{5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J6)(639 mg, 2.0 mmol) 및 2,2-디메틸-6-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-[1,3]디옥신-4-온(실시예 L4)(543 mg, 2.0 mmol)으로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 적색 고체로서 수득하였다(915 mg).

MS (ISP) 533.3 [$(M+H)^+$]; mp 79-81℃.

실시예 M75

[2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J21) 및 3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K3)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(262 mg).

MS (ISN) 545.0 [$(M-H)^-$]; mp 158℃ (dec.).

실시예 M76

[2-[3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-4-디메틸아미노-5-메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J22)(300 mg, 1.0 mmol) 및 3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K2)(245 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(250 mg, 57%).

MS (ISP) 437.4 [$(M+H)^+$].

실시예 M77

(RS)-[5-디메틸아미노-4-메틸-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J22)(265 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(402 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다(420 mg, 71%).

MS (ISP) 593.5 [$(M+H)^+$].

실시예 M78

{5-시아노-2-[3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-4-디메틸아미노-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-시아노-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J23)(276 mg, 1.0 mmol) 및 3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K2)(245 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 갈색 포움으로서 수득하였다(290 mg, 65%).

MS (ISP) 448.3 [$(M+H)^+$].

실시예 M79

[2-[3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-메틸-4-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-메틸-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J24)(293 mg, 1.0 mmol) 및 3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K2)(245 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 오일로서 수득하였다(170 mg, 37%).

MS (ISP) 463.3 [$(M-H)^-$].

실시예 M80

(RS)-[4-메틸-5-(메틸-프로필-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-메틸-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J24)(293 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(402 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다(350 mg, 56%).

MS (ISP) 621.2 [$(M+H)^+$].

실시예 M81

(RS)-[5-(에틸-메틸-아미노)-4-메틸-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(에틸-메틸-아미노)-4-메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J25)(279 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(402 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다(400 mg, 66%).

MS (ISP) 607.1 [$(M+H)^+$].

실시예 M82

(RS)-[4-시아노-5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-시아노-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J23)(276 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(402 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(360 mg, 59%).

MS (ISP) 602.1 [$(M-H)^-$].

실시예 M83

(RS)-[4-클로로-5-(이소프로필-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(이소프로필-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J26)(300 mg, 0.96 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(383 mg, 0.96 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 오일로서 수득하였다(530 mg, 86%).

MS (ISP) 639.2 [$(M-H)^-$].

실시예 M84

[4-메틸-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-메틸-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J24)(293 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(301 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(340 mg, 65%).

MS (ISP) 519.3 [$(M-H)^-$].

실시예 M85

(4-시아노-5-디메틸아미노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노]-1-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-시아노-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J23)(276 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(301 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(320 mg, 64%).

MS (ISP) 504.3 [$(M+H)^+$].

실시예 M86

(5-(에틸-메틸-아미노)-4-메틸-2-{3-[3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(에틸-메틸-아미노)-4-메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J25)(279 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(301 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 수득하였다. 갈색 포움으로서 수득하였다(390 mg, 77%).

MS (ISP) 505.3 [$(M-H)^-$].

실시예 M87

(5-디메틸아미노-4-메틸-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J22)(265 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(301 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 갈색 포움으로서 수득하였다(330 mg, 67%).

MS (ISP) 491.3 [$(M-H)^-$].

실시예 M88

(RS)-[4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J27)(328 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(401 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(330 mg, 50%).

MS (ISP) 655.1 [$(M+H)^+$].

실시예 M89

(4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J27)(328 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(301 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(360 mg, 65%).

MS (ISP) 555.1 [$(M+H)^+$].

실시예 M90

(RS)-[4-시아노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-5-피롤리딘-1-일-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-시아노-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J28)(302 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(401 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 오렌지색 포움으로서 수득하였다(380 mg, 60%).

MS (ISP) 630.1 [$(M+H)^+$].

실시예 M91

(4-시아노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-시아노-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J28)(302 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(301 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(420 mg, 79%).

MS (ISP) 530.2 [(M+ H)$^+$].

실시예 M92

(RS)-[4-시아노-5-(메틸-프로필-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-시아노-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J29)(304 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(401 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 적색 포움으로서 수득하였다(440 mg, 70%).

MS (ISP) 630.1 [(M+ H)$^+$].

실시예 M93

[4-시아노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-시아노-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J29)(304 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(301 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(370 mg, 70%).

MS (ISP) 532.3 [(M+ H)$^+$].

실시예 M94

(4-시아노-5-디에틸아미노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-시아노-5-디에틸아미노-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J30)(304 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(301 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(360 mg, 68%).

MS (ISP) 530.2 [(M+ H)$^+$].

실시예 M95

(4-시아노-5-(이소프로필-메틸-아미노)-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-시아노-5-(이소프로필-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J31)(304 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(301 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(380 mg, 71%).

MS (ISP) 530.2 [$(M-H)^-$].

실시예 M96

(RS)-[4-시아노-5-(이소프로필-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-시아노-5-(이소프로필-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J31)(304 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(401 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다(460 mg, 73%).

MS (ISP) 630.1 [$(M-H)^-$].

실시예 M97

(4-시아노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-시아노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J32)(318 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(301 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(400 mg, 73%).

MS (ISP) 544.3 [$(M-H)^-$].

실시예 M98

(RS)-[4-시아노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-시아노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J32)(318 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(401 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다(470 mg, 73%).

MS (ISP) 644.2 [$(M-H)^-$].

실시예 M99

(4-시아노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-5-피페리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-시아노-5-피페리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J33)(316 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(301 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(420 mg, 77%).

MS (ISP) 544.2 [$(M+H)^+$].

실시예 M100

(4-클로로-5-이소부틸아미노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-이소부틸아미노-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J34)(314 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(301 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 회색을 띤 백색 포움으로서 수득하였다(340 mg, 63%).

MS (ISP) 542.2 [$(M+H)^+$].

실시예 M101

(RS)-[4-클로로-5-이소부틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-이소부틸아미노-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J34)(314 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(401 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 적색 오일로서 수득하였다(180 mg, 28%).

MS (ISP) 640.2 [$(M-H)^-$].

실시예 M102

(RS)-[5-(메틸-프로필-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(메틸-프로필-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J35)(380 mg, 1.09 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(439 mg, 1.09 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 적색 포움으로서 수득하였다(150 mg, 20%).

MS (ISP) 675.4 [$(M-H)^-$].

실시예 M103

[2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-5-(메틸-프로필-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(메틸-프로필-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J35)(360 mg, 1.04 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(312 mg, 1.04 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 적색 포움으로서 수득하였다(270 mg, 45%).

MS (ISP) 573.2 [$(M-H)^-$].

실시예 M104

(RS)-[5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J36)(370 mg, 1.02 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(411 mg, 1.02 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(520 mg, 74%).

MS (ISP) 687.2 [(M-H)$^-$].

실시예 M105

(5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J36)(360 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(302 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(430 mg, 73%).

MS (ISP) 587.3 [(M-H)$^-$].

실시예 M106

(RS)-[5-(이소프로필-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(이소프로필-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J37)(340 mg, 0.98 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(393 mg, 0.98 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(510 mg, 77%).

MS (ISP) 673.3 [(M-H)$^-$].

실시예 M107

(5-(이소프로필-메틸-아미노)-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(이소프로필-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J37)(350 mg, 1.01 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(304 mg, 1.01 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(380 mg, 66%).

MS (ISP) 573.2 [(M-H)$^-$].

실시예 M108

(RS)-[5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-메틸-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J38)(307 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(401 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(330 mg, 52%).

MS (ISP) 635.2 [(M+ H)$^+$].

실시예 M109

(5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-메틸-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J38)(307 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(301 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(330 mg, 62%).

MS (ISP) 535.4 [(M+ H)$^+$].

실시예 M110

(RS)-[4-메틸-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-5-피롤리딘-1-일-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-메틸-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르 산 tert-부틸 에스테르(실시예 J39)(292 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(401 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(410 mg, 66%).

MS (ISP) 619.3 [(M+ H)$^+$].

실시예 M111

(4-메틸-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-메틸-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J39)(291 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(301 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(330 mg, 64%).

MS (ISP) 517.3 [(M-H)$^-$].

실시예 M112

(4-클로로-5-이소프로필아미노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-이소프로필아미노-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J40)(300 mg, 1.0 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K4)(301 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(169 mg, 32%).

MS (ISP) 525.2 [(M-H)$^-$].

실시예 M113

(RS)-[4-클로로-5-이소프로필아미노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-이소프로필아미노-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J40)(300 mg, 1.0 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K5)(401 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(375 mg, 60%).

MS (ISP) 625.1 [$(M-H)^-$].

실시예 M114

(RS)-[4-클로로-5-(메틸-프로필-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J8)(1.0 g, 3.19 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K24)(1.28 g, 3.19 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다(1.48 g).

MS (ISP) 641.3 [$(M+H)^+$].

실시예 M115

(RS)-[4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J24)(1.0 mg, 3.05 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K24)(1.22 g, 3.05 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(620 mg, 31%).

MS (ISP) 655.1 [$(M+H)^+$].

실시예 M116

(RS)-[5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-메틸-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J38)(1.0 g, 3.25 mmol) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K24)(1.31 g, 3.25 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(970 mg, 47%).

MS (ISP) 635.2 [$(M+H)^+$].

실시예 M117

[5-(메틸-프로필-아미노)-2-3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(메틸-프로필-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J35)(347 mg, 1.0 mmol) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K25)(287 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(320 mg, 57%).

MS (ISP) 561.4 [(M+ H)$^+$].

실시예 M118

[5-(메틸-프로필-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(메틸-프로필-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J35)(347 mg, 1.0 mmol) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K23)(287 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 오일로서 수득하였다(340 mg, 61%).

MS (ISP) 561.3 [(M+ H)$^+$].

실시예 M119

5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J40)(361 mg, 1.0 mmol) 및 3-옥소-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K16)(286 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 포움으로서 수득하였다(500 mg, 87%).

MS (ISP) 574.2 [(M+ H)$^+$].

실시예 M120

[2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-(이소프로필-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(이소프로필-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J37)(500 mg, 1.44 mmol) 및 3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K3)(355 mg, 1.44 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 오렌지색 오일로서 수득하였다(670 mg, 90%).

MS (ISP) 518.1 [(M-H)$^-$].

실시예 M121

{4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J27)(500 mg, 1.53 mmol) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K25)(438 mg, 1.53 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 오렌지색 포움으로서 수득하였다(700 mg, 85%).

MS (ISP) 539.2 [(M-H)$^-$].

실시예 M122

{5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J36)(361 mg, 1.0 mmol) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K25)(287 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 적색 포움으로서 수득하였다(490 mg, 85%).

MS (ISP) 575.2 [$(M+H)^+$].

실시예 M123

{4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J27)(328 mg, 1.0 mmol) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K23)(287 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 오렌지색 오일로서 수득하였다(250 mg, 46%).

MS (ISP) 539.2 [$(M-H)^-$].

실시예 M124

{5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J41)(460 mg, 1.27 mmol) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K23)(364 mg, 1.27 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 갈색 오일로서 수득하였다(480 mg, 69%).

MS (ISP) 573.1 [$(M-H)^-$].

실시예 M125

{2-[3-(3-이미다졸-1-일-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-이소부틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(이소부틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J41)(347 mg, 1.0 mmol) 및 3-(3-이미다졸-1-일-페닐)-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K26)(286 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(430 mg, 77%).

MS (ISP) 558.2 [$(M-H)^-$].

실시예 M126

{4-클로로-2-[3-(3-이미다졸-1-일-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-이소부틸아미노-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-이소부틸아미노-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J34)(313 mg, 1.0 mmol) 및 3-(3-이미다졸-1-일-페닐)-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K26)(286 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(330 mg, 63%).

MS (ISP) 524.1 [$(M-H)^-$].

실시예 M127

{4-클로로-5-(이소부틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(이소부틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J34)(313 mg, 1.0 mmol) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K23)(287 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 연한 갈색 포움으로서 수득하였다(220 mg, 42%).

MS (ISP) 525.1 [$(M-H)^-$].

실시예 M128

{5-(이소부틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(이소부틸-아미노)-4-트리플루오로-메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J41)(347 mg, 1.0 mmol) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K23)(287 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(340 mg, 60%).

MS (ISP) 559.2 [$(M-H)^-$].

실시예 M129

{4-클로로-5-(이소부틸-아미노)-2-[3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(이소부틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J34)(313 mg, 1.0 mmol) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K25)(287 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(390 mg, 74%).

MS (ISP) 525.1 [$(M-H)^-$].

실시예 M130

{5-(이소부틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르

표제 화합물을 [2-아미노-5-(이소부틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J41)(347 mg, 1.0 mmol) 및 3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K25)(287 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 밝은 황색 포움으로서 수득하였다(430 mg, 77%).

MS (ISP) 559.2 [$(M+H)^+$].

일반 절차 N

4-아릴-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온의 제조

CH_2Cl_2(5 mL)중의 {2-[3-아릴-3-옥소-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르 또는 {2-[3-아릴-3-옥소-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르(1.0 mmol)의 용액 또는 현탁액[아니솔 또는 1,3-디메톡시벤젠(5-15 mmol)을 필요시 첨가할 수 있음]을 TFA (0.5-5.0 mL)로 0℃에서 처리하고 23℃에서 tlc가 출발 물질의 완전한 소모를 지시할 때까지 계속 교반하였다.

워크업 절차 a: 용매를 진공중에서 제거하고, 잔사를 소량의 에테르로 처리하여 결정화시켰다. 고체를 포화 $NaHCO_3$-용액 또는 1M Na_2CO_3-용액과 함께 교반하고, 여과하고, H_2O 및 에테르 또는 에테르/THF/MeOH의 혼합물로 세척하고 건조시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 필요시 1,4-디옥산으로부터 결정화하거나 정제하여 사이클로헥산/EtOAc 또는 EtOAc/EtOH로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

워크업 절차 b: 반응 혼합물을 DCM 또는 EtOAc로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$-용액 또는 1M Na_2CO_3-용액 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 또는 Na_2SO_4상에서 건조시켰다. 용매를 진공중에서 제거하여 물질을 수득하고, 이를 에테르 또는 에테르/THF/MeOH의 혼합물로 저작하여 표제 화합물을 수득하거나, 또는 이를 필요시 사이클로헥산/EtOAc 또는 EtOAc/EtOH로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제할 수 있다.

실시예 1

3-(7-클로로-8-디메틸아미노-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-벤조니트릴

표제 화합물을 {4-클로로-2-[3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-디메틸아미노-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M1)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(85 mg).

MS (ISP) 339 [$(M+H)^+$] 및 341 [$(M+2+H)^+$]; mp >250℃.

실시예 2

8-클로로-7-디메틸아미노-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {4-클로로-5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M2)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(87 mg).

MS (ISP) 381 [$(M+H)^+$] 및 383 [$(M+2+H)^+$]; mp 222-225℃.

실시예 3

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐-아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M3)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 베이지색 고체로서 수득하였다(60 mg).

MS (ISP) 411 [$(M+H)^+$] 및 413 [$(M+2+H)^+$]; mp 210-214℃.

실시예 4

3-(8-디메틸아미노-4-옥소-7-페닐에티닐-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-벤조니트릴

표제 화합물을 {2-[3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피오닐-아미노]-5-디메틸아미노-4-페닐에티닐-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M4)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다(65 mg).

MS (ISP) 405 [(M+ H)$^+$]; mp 215-216℃.

실시예 5

7-디메틸아미노-8-페닐에티닐-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-페닐에티닐-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M5)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다(76 mg).

MS (ISP) 447 [(M+ H)$^+$]; mp 185-186℃.

실시예 6

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (4-클로로-5-디메틸아미노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M6)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(68 mg).

MS (EI) 394 (M^+) 및 396 [(M+ 2)$^+$]; mp 212-215℃.

실시예 7

8-(2,3-디플루오로-페닐)-7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[2-디메틸아미노-2',3'-디플루오로-5-(3-옥소-3-{3-[5-테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M7)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(26 mg).

MS (ISP) 489 [(M+ H)$^+$].

실시예 8

8-(2,3-디플루오로-페닐)-7-디메틸아미노-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 2-디메틸아미노-2',3'-디플루오로-5-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-비페닐-4-일}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M8)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(47 mg).

MS (ISP) 459 [(M+ H)$^+$]; mp 197-199℃.

실시예 9

3-[7-(2,3-디플루오로-페닐)-8-디메틸아미노-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-벤조니트릴

표제 화합물을 {5-[3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피오닐-아미노]-2-디메틸아미노-2',3'-디플루오로-비페닐-4-일}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M9)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(75 mg).

MS (ISP) 417 [$(M+H)^+$]; mp 228-229℃.

실시예 10

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[2-(3-메틸-이속사졸-5-일)-피리딘-4-일]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (4-클로로-5-디메틸아미노-2-{3-[2-(3-메틸-이속사졸-5-일)-피리딘-4-일]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M10)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(111 mg).

MS (ISP) 396 [$(M+H)^+$] 및 398 [$(M+H+2)^+$]; mp >250℃.

실시예 11

8-클로로-7-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (4-클로로-5-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M11)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(115 mg).

MS (EI) 438 (M^+) 및 440 [$(M+2)^+$]; mp 182℃.

실시예 12

8-클로로-7-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-4-[2-(3-메틸-이속사졸-5-일)-피리딘-4-일]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (4-클로로-5-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-2-{3-[2-(3-메틸-이속사졸-5-일)-피리딘-4-일]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M12)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(106 mg).

MS (ISP) 440 [$(M+H)^+$] 및 442 [$(M+H+2)^+$]; mp 213℃.

실시예 13

8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M13)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 베이지색 고체로서 수득하였다(50 mg).

MS (ISP) 455 [$(M+H)^+$] 및 457 [$(M+H+2)^+$]; mp 185℃.

실시예 14

8-클로로-7-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {4-클로로-5-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M14)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(69 mg).

MS (ISP) 425 [$(M+H)^+$] 및 427 [$(M+H+2)^+$]; mp 156℃.

실시예 15

4-(7-클로로-8-디메틸아미노-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-피리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 {4-클로로-2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-디메틸아미노-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M15)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(50 mg).

MS (ISP) 340 [$(M+H)^+$] 및 342 [$(M+2+H)^+$]; mp 216℃.

실시예 16

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (4-클로로-5-디메틸아미노-2-{3-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M16)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(67 mg).

MS (ISP) 394 [$(M+H)^+$] 및 396 [$(M+2+H)^+$]; mp 225℃.

실시예 17

7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M17)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2 중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(62 mg).

MS (ISP) 445 [$(M+H)^+$]; mp 210℃.

실시예 18

7-디메틸아미노-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (5-디메틸아미노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M18)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(28 mg).

MS (ISP) 429 [(M+ H)$^+$]; mp 223℃.

실시예 19

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 1,4-디옥산(15 mL)중의 3-(7-클로로-8-디메틸아미노-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-티오벤즈아미드 { 3-(7-클로로-8-디메틸아미노-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-벤조니트릴(실시예 1)로부터 다음과 같이 제조됨: 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논 (2.6 mL)중의 헥사메틸디실티안(0.55 mL, 2.6 mmol)의 용액에 20℃에서 나트륨 메톡사이드(0.13 g, 2.5 mmol)를 첨가함. 혼합물을 15분 동안 교반한 후 형성된 청색 용액을 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논(2 mL)중의 3-(7-클로로-8-디메틸아미노-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-벤조니트릴(실시예 1)(0.34 g, 1.0 mmol)의 용액에 첨가함. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반한 후 물에 부음. 침전물을 여과로 분리하고 아세톤으로 저작하여 3-(7-클로로-8-디메틸아미노-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-티오벤즈아미드(0.35 g)를 황색 고체로서 수득함. mp 234℃ dec. MS (ISP) 373.2 [(M+ H)$^+$].}(0.71 g, 1.9 mmol), 1,3-디클로로-2-프로파논(0.36 g, 2.85 mmol) 및 중탄산나트륨(0.24 g, 2.85 mmol)으로부터 제조하였으며, 이들을 60℃로 48시간 동안 가열하였다. 투명한 용액을 진공중에서 증발시켰다. 1,4-디옥산(5 mL)중의 잔사의 용액에 2N KOH(3.8 mL)를 첨가하고 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물(100 mL)을 첨가하고 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수거하고 디클로로메탄으로부터 결정화하여 표제 화합물(0.69 g)을 연한 황색 고체로서 수득하였다.

MS (ISP) 427.2 [(M+ H)$^+$]; mp 134℃ dec.

실시예 20

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (4-클로로-5-디메틸아미노-2-{3-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M19)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 베이지색 고체로서 수득하였다(34 mg).

MS (ISP) 438 [(M+ H)$^+$] 및 440 [(M+ 2+ H)$^+$]; mp 145-160℃.

실시예 21

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(3-메톡시메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (4-클로로-5-디메틸아미노-2-{3-[3-(3-메톡시메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M20)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(157 mg).

MS (ISP) 425 [(M+ H)$^+$] 및 427 [(M+ 2+ H)$^+$]; mp 191℃.

실시예 22

4-(8-디메틸아미노-4-옥소-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-피리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 {2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M21)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(158 mg).

MS (ISP) 374 [$(M+H)^+$]; mp 248℃.

실시예 23

8-(2-플루오로-페닐)-4-(3-이미다졸-1-일-페닐)-7-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2'-플루오로-5-[3-(3-이미다졸-1-일-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M22)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 갈색 고체로서 수득하였다(50 mg).

MS (EI) 494 (M^+); mp 208-210℃.

실시예 24

8-(2-플루오로-페닐)-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-7-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2'-플루오로-5-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M23)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(21 mg).

MS (EI) 509 (M^+); mp 218-220℃.

실시예 25

8-(2-플루오로-페닐)-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-7-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-1,3]디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2'-플루오로-5-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M24)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다(45 mg).

MS (EI) 495 (M^+).

실시예 26

8-(2-플루오로-페닐)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[2'-플루오로-5-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-비페닐-4-일]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M25)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(10 mg).

MS (ISP) 526 [$(M+H)^+$]; mp 232-234℃.

실시예 27

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J2)(170 mg) 및 (RS)-3-옥소-3-{3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-옥사졸-2-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K11)(270 mg)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(110 mg).

MS (ISP) 411.2 [$(M+H)^+$]; mp 193-195℃.

실시예 28

8-클로로-7-(에틸-메틸-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-(에틸-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M26)(0.5 g, 0.8 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(60 mg).

MS (ISP) 425.4 [$(M+H)^+$]; mp 206℃ (dec.).

실시예 29

8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-(메틸-프로필-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M27)(0.41 g, 0.64 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 연한 황색 고체로서 수득하였다(110 mg).

MS (ISP) 439.3 [$(M+H)^+$]; mp 178℃ (dec.).

실시예 30

8-클로로-7-(디에틸-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-(디에틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M28)(0.53 g, 0.827 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(210 mg).

MS (ISP) 439.3 [$(M+H)^+$]; mp 208℃ (dec.).

실시예 31

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(3-하이드록시메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[3-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M29)(81 mg, 0.13 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(38 mg).

MS (ISP) 411 [$(M+H)^+$] 및 413 [$(M+2+H)^+$]; mp 132℃.

실시예 32

8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-피롤리딘-1-일-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-5-피롤리딘-1-일-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M30)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(58 mg).

MS (ISP) 437 [$(M+H)^+$] 및 439 [$(M+2+H)^+$]; mp 193-197℃.

실시예 33

7-디메틸아미노-4-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (5-디메틸아미노-2-{3-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M31)(78 mg, 0.14 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(48 mg).

MS (ISP) 428 [$(M+H)^+$]; mp 225℃.

실시예 34

4-[7-클로로-8-(사이클로프로필-메틸-아미노)-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-피리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(사이클로프로필-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J11)(150 mg, 0.5 mmol) 및 3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K3)(150 mg, 0.61 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(69 mg).

MS (ISN) 364.1 [$(M-H)^-$] 및 366 [$(M+2-H)^-$]; mp 199-201℃.

실시예 35

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-디메틸아미노-2-(3-{3-[3-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-3-옥소-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M32)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(60 mg).

MS (ISP) 425 [$(M+H)^+$] 및 427 [$(M+2+H)^+$]; mp 232-233℃.

실시예 36

8-클로로-7-(사이클로프로필-메틸-아미노)-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(사이클로프로필-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J11)(156 mg, 0.5 mmol) 및 3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert.-부틸 에스테르(실시예 K4)(170 mg, 0.56 mmol)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(49 mg).

MS (ISP) 421.3 [$(M+H)^+$] 및 423 [$(M+2+H)^+$]; mp 195-197℃.

실시예 37

8-클로로-7-(사이클로프로필-메틸-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-(사이클로프로필-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M33)(200 mg, 0.313 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(54 mg).

MS (ISP) 437.3 [$(M+H)^+$] 및 439 [$(M+2+H)^+$].

실시예 38

7-디메틸아미노-4-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (5-디메틸아미노-2-{3-[3-(5-디메틸-아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M34)(126 mg, 0.214 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(23 mg).

MS (ISP) 472 [$(M+H)^+$]; mp 200℃.

실시예 39

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-디메틸아미노-2-(3-{3-[2-메틸-5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-2H-피라졸-3-일]-페닐}-3-옥소-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M35)(278 mg, 0.44 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(129 mg).

MS (ISP) 424 [$(M+H)^+$] 및 426 [$(M+2+H)^+$]; mp 184℃.

실시예 40

4-(4-옥소-8-피롤리딘-1-일-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-피리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 {2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-피롤리딘-1-일-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M36)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다(65 mg).

MS (ISP) 400.4 [(M+ H)$^+$]; mp 188℃ (dec.).

실시예 41

4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-피롤리딘-1-일-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-5-피롤리딘-1-일-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M37)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(33 mg).

MS (ISP) 471.2 [(M+ H)$^+$]; mp 134℃.

실시예 42

7-디메틸아미노-8-플루오로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-디메틸아미노-4-플루오로-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐-아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M38)(375 mg, 0.63 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(115 mg).

MS (ISP) 395 [(M+ H)$^+$]; mp 75℃.

실시예 43

7-디메틸아미노-4-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-플루오로-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (5-디메틸아미노-2-{3-[3-(5-디메틸-아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-4-플루오로-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M39)(170 mg, 0.32 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(34 mg).

MS (ISP) 422 [(M+ H)$^+$]; mp 181℃.

실시예 44

7-디메틸아미노-8-플루오로-4-[3-(3-하이드록시메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-디메틸아미노-4-플루오로-2-(3-옥소-3-{3-[3-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M40)(314 mg, 0.53 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(95 mg).

MS (ISP) 395 [(M+ H)$^+$]; mp 187℃.

실시예 45

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시-메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 3)(123 mg, 0.3 mmol)으로부터 23℃ 내지 환류하에서 15분 동안 CH_2Cl_2 (2 mL) 중의 $SOCl_2$ (0.044 mL, 0.6 mmol)로 처리한 후, 증발 건조시켜 제조하였다. 조질 클로라이드를 DMF (2 mL)에 용해시키고 포화량의 NaI 및 피롤리딘(0.248 mL, 3.0 mmol)과 함께 23℃에서 tlc에 의해 클로라이드의 완전한 전환이 지시될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc에 녹이고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공중에서 제거하여 황색 반고체를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 황색 고체로서 수득하였다(101 mg).

MS (ISP) 464 [$(M+H)^+$] 및 466 [$(M+2+H)^+$]; mp 180-182℃.

실시예 46

7-디메틸아미노-4-[3-(3-하이드록시메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[3-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M41)(680 mg, 1.05 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(294 mg).

MS (ISP) 455 [$(M+H)^+$]; mp 219℃.

실시예 47

7-디메틸아미노-8-플루오로-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (5-디메틸아미노-4-플루오로-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M42)(233 mg, 0.47 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황갈색 고체로서 수득하였다(59 mg).

MS (ISP) 379 [$(M+H)^+$]; mp 124℃.

실시예 48

4-[3-(5-아제티딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-클로로-7-디메틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 3)(123 mg, 0.3 mmol)로부터 실시예 45에 기술된 바와 같이 $SOCl_2$ (3 eq.) 및 트리메틸렌 이민(10 eq.)으로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(17 mg).

MS (ISP) 450 [$(M+H)^+$]; mp 153℃.

실시예 49

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-이속사졸-3-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-3-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M43)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(113 mg).

MS (ISP) 411.3 [(M+ H)$^+$] 및 413 [(M+ 2+ H)$^+$]; mp 211℃ (dec.).

실시예 50

8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-피페리딘-1-일-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-5-피페리딘-1-일-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M44)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(99 mg).

MS (ISP) 451.3 [(M+ H)$^+$] 및 453 [(M+ 2+ H)$^+$]; mp 246℃ (dec.).

실시예 51

7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-이속사졸-3-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-3일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M45)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(103 mg).

MS (ISP) 445.3 [(M+ H)$^+$]; mp 211℃ (dec.).

실시예 52

8-클로로-7-디메틸아미노-4-(3-피라졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {4-클로로-5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M46)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(75 mg).

MS (ISP) 380 [(M+ H)$^+$] 및 382 [(M+ 2+ H)$^+$]; mp 231-234℃.

실시예 53

7-디메틸아미노-4-[3-(3-피롤리딘-1-일메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 7-디메틸아미노-4-[3-(3-하이드록시메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 46)(111 mg, 0.25 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 바와 같이 $SOCl_2$(3 eq.) 및 피롤리딘(10 eq.)으로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(28 mg).

MS (ISP) 498 [(M+ H)$^+$]; mp 160℃.

실시예 54

7-디메틸아미노-4-[3-(3-모르폴린-4-일메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 7-디메틸아미노-4-[3-(3-하이드록시메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 46)(53 mg, 0.12 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 바와 같이 $SOCl_2$ (3 eq.) 및 모르폴린(10 eq.)으로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(33 mg).

MS (ISP) 514 [(M+ H)$^+$]; mp 165℃.

실시예 55

7-디메틸아미노-4-[3-(3-디메틸아미노메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 7-디메틸아미노-4-[3-(3-하이드록시메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 46)(53 mg, 0.12 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 바와 같이 $SOCl_2$ (3 eq.) 및 40% Me_2NH-수용액(10 eq.)으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(21 mg).

MS (ISP) 472 [(M+ H)$^+$]; mp 160℃.

실시예 56

4-(7-플루오로-4-옥소-8-피롤리딘-1-일-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-피리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 {2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-4-플루오로-5-피롤리딘-1-일-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M47)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다(54 mg).

MS (ISP) 350 [(M+ H)$^+$]; mp 278-279℃.

실시예 57

8-플루오로-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-7-피롤리딘-1-일-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (4-플루오로-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M48)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 갈색 고체로서 수득하였다(86 mg).

MS (ISP) 405 [(M+ H)$^+$]; mp 236℃.

실시예 58

8-플루오로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-피롤리딘-1-일-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-플루오로-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-5-피롤리딘-1-일-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M49)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다(72 mg).

MS (ISP) 421 [$(M+H)^+$]; mp 184-185℃.

실시예 59

4-(8-아제티딘-1-일-7-클로로-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-피리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 {5-아제티딘-1-일-4-클로로-2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M50)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다(66 mg).

MS (ISP) 352 [$(M+H)^+$] 및 354 [$(M+2+H)^+$]; mp 276℃.

실시예 60

4-[3-(5-하이드록시메틸-이속사졸-3-일)-페닐]-7-피롤리딘-1-일-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-3-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-5-피롤리딘-1-일-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M51)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(224 mg).

MS (ISP) 471.2 [$(M+H)^+$]; mp 206-208℃.

실시예 61

4-(8-아제티딘-1-일-4-옥소-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-피리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 {5-아제티딘-1-일-2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M52)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 오렌지색 고체로서 수득하였다(51 mg).

MS (ISN) 384.2 [$(M-H)^-$]; mp 241℃.

실시예 62

7-아제티딘-1-일-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (5-아제티딘-1-일-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M53)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(94 mg).

MS (ISP) 441.3 [$(M+H)^+$]; mp 239℃ (dec.).

실시예 63

7-아제티딘-1-일-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-아제티딘-1-일-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M54)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(182 mg).

MS (ISP) 457.4 [$(M+H)^+$]; mp 202℃ (dec.).

실시예 64

7-디메틸아미노-4-(3-피라졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M55)(438 mg, 0.82 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(238 mg).

MS (ISP) 414 [$(M+H)^+$]; mp 176℃.

실시예 65

7-디메틸아미노-4-(3-[1,2,4]트리아졸-4-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-4-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M56)(280 mg, 0.526 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(121 mg).

MS (ISP) 415.3 [$(M+H)^+$]; mp 247-250℃.

실시예 66

7-디메틸아미노-4-(3-이미다졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {5-디메틸아미노-2-[3-(3-이미다졸-1-일-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M57)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(132 mg).

MS (ISP) 414 [$(M+H)^+$]; mp 203-205℃.

실시예 67

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-피라졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-피라졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M58)(642 mg, 1.05 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(365 mg).

MS (ISP) 410 [$(M+H)^+$]; mp 211℃.

실시예 68

7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-피라졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-피라졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M58)(590 mg, 0.91 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(299 mg).

MS (ISP) 444 [$(M+H)^+$]; mp 175℃.

실시예 69

7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드로메틸-3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-디메틸아미노-2-(3-{3-[3-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-5-일]-페닐}-3-옥소-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M60)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(64 mg).

MS (ISP) 459 [$(M+H)^+$]; mp 207-208℃.

실시예 70

7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-이속사졸-3-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-이속사졸-3-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M61)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(50 mg).

MS (ISP) 445 [$(M+H)^+$]; mp 217-219℃.

실시예 71

7-디메틸아미노-4-[3-(2-메틸설파닐-이미다졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (5-디메틸아미노-2-{3-[3-(2-메틸설파닐-이미다졸-1-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M62)(450 mg, 0.78 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(253 mg).

MS (ISP) 460 [$(M+H)^+$]; mp 192℃.

실시예 72

7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-디메틸아미노-2-(3-{3-[2-메틸-4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-2H-피라졸-3-일]-페닐}-3-옥소-프로피오닐-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M63)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(272 mg).

MS (ISP) 458 [$(M+H)^+$]; mp 243-244℃.

실시예 73

8-클로로-7-디메틸아미노-4-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {4-클로로-5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M64)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(316 mg).

MS (ISP) 381 [$(M+H)^+$] 및 383 [$(M+2+H)^+$]; mp 239-241℃.

실시예 74

7-디메틸아미노-4-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M65)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(269 mg).

MS (ISP) 415 [$(M+H)^+$]; mp 228-230℃.

실시예 75

3-(8-디메틸아미노-4-옥소-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-벤조니트릴

표제 화합물을 {2-[3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피오닐-아미노]-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M66)(180 mg, 1.0 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(41 mg).

MS (ISN) 371 [$(M-H)^-$]; mp 224-227℃.

실시예 76

7-디메틸아미노-4-(3-{5-[(2,2,2-트리플루오로-에틸아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 17)(133 mg, 0.3 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 바와 같이 $SOCl_2$(3 eq.) 및 2,2,2-트리플루오로에틸아민(10 eq.)으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(19 mg).

MS (ISP) 526 [$(M+H)^+$]; mp 168-170℃.

실시예 77

7-(사이클로프로필메틸-메틸-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-(사이클로프로필메틸-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M67)(939 mg, 1.37 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(544 mg).

MS (ISN) 483 [$(M-H)^-$]; mp 212℃.

실시예 78

4-[8-(사이클로프로필메틸-메틸-아미노)-4-옥소-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-피리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 [2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-(사이클로프로필메틸-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M68)(173 mg, 0.33 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(81 mg).

MS (ISN) 412 [$(M-H)^-$]; mp 155℃.

실시예 79

4-[3-(4-사이클로프로필아미노메틸-피라졸-1-일)-페닐]-7-디메틸아미노-8-트리플루오로메틸-[1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-피라졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 68)(133 mg, 0.3 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 바와 같이 $SOCl_2$(3 eq.) 및 사이클로프로필 아민(10 eq.)으로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(45 mg).

MS (ISP) 483 [$(M+H)^+$]; mp 135℃.

실시예 80

4-[3-(5-사이클로프로필아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(사이클로프로필메틸-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 7-(사이클로프로필메틸-메틸-아미노)-4-[3-(5-하이드로메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 78)(145 mg, 0.3 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 바와 같이 $SOCl_2$(3 eq.) 및 사이클로프로필 아민(10 eq.)으로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(97 mg).

MS (ISP) 524 [$(M+H)^+$]; mp 35-46℃.

실시예 81

7-디메틸아미노-4-{3-[2-(2-하이드록시-에틸)-2H-피라졸-3-일]-페닐}-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-{5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-{2-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-2H-피라졸-3-일}-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M69)(237 mg, 0.36 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다 (48 mg).

MS (ISP) 458 [$(M+H)^+$]; mp 138℃.

실시예 82

4-[3-(5-사이클로프로필아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-디메틸아미노-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 17)(444 mg, 1.0 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 바와 같이 $SOCl_2$(3 eq.) 및 사이클로프로필 아민(10 eq.)으로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(248 mg).

Mp 145-148℃.

실시예 83

4-[8-(사이클로프로필-메틸-아미노)-4-옥소-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-피리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 [2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-(사이클로프로필-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M70)(215 mg, 0.42 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(87 mg).

MS (ISP) 400.4 [$(M+H)^+$]; mp 200-205℃.

실시예 84

7-디메틸아미노-8-(2-플루오로-페닐)-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {2-디메틸아미노-2'-플루오로-5-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-비페닐-4-일}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M70)(810 mg, 1.45 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(61 mg).

MS (ISP) 400.4 [$(M+H)^+$]; mp 225-230℃.

실시예 85

7-디메틸아미노-4-{3-[5-(2-하이드록시-에틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-{5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M72)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(179 mg).

MS (ISP) 459 [$(M+H)^+$]; mp 172-175℃.

실시예 86

7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-피라졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-피라졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M73)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(109 mg).

MS (ISP) 444 [$(M+H)^+$]; mp 228-229℃.

실시예 87

7-디메틸아미노-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {5-디메틸아미노-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M74)(905 mg, 1.7 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(566 mg).

MS (ISN) 413.2 [$(M-H)^-$]; mp 210-212℃.

실시예 88

4-[4-옥소-8-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-피리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 [2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 M75)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(100 mg).

MS (EI) 428.2 (M^+); mp 252-255℃.

실시예 89

3-(8-디메틸아미노-7-메틸-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-벤조니트릴

표제 화합물을 {2-[3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피오닐-아미노]-4-디메틸아미노-5-메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M76)(0.24 g, 0.55 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 연한 황색 고체로서 수득하였다(114 mg, 59%).

MS (ISP) 319.3 [$(M+H)^+$]; mp 257℃.

실시예 90

7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-디메틸아미노-4-메틸-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M77)(0.42 g, 0.71 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 연한 황색 고체로서 수득하였다(200 mg, 72%).

MS (ISP) 391.3 [$(M+H)^+$]; mp 190℃.

실시예 91

2-(3-시아노-페닐)-8-디메틸아미노-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴

표제 화합물을 {5-시아노-2-[3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-4-디메틸아미노-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M78)(0.28 g, 0.63 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(36 mg, 59%).

MS (ISP) 328.3 [$(M-H)^-$]; mp 251℃.

실시예 92

3-[7-메틸-8-(메틸-프로필-아미노)-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-벤조니트릴

표제 화합물을 [2-[3-(3-시아노-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-메틸-4-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M79)(0.17 g, 0.37 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(74 mg, 58%).

MS (ISP) 347.4 [$(M+H)^+$]; mp 195℃.

실시예 93

4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-메틸-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-메틸-5-(메틸-프로필-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M80)(0.42 g, 0.71 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 연한 황색 고체로서 수득하였다(200 mg, 72%).

MS (ISP) 419.4 [$(M+H)^+$]; mp 186℃.

실시예 94

7-(에틸-메틸-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-(에틸-메틸-아미노)-4-메틸-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M81)(0.39 g, 0.64 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(159 mg, 61%).

MS (ISP) 405.5 [$(M+H)^+$]; mp 207℃.

실시예 95

8-디메틸아미노-2-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴

표제 화합물을 (RS)-[4-시아노-5-디메틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸에스테르(실시예 M82)(0.35 g, 0.58 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(149 mg, 64%).

MS (ISP) 402.5 [$(M+H)^+$]; mp 234℃.

실시예 96

8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-(이소프로필-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M83)(0.53 g, 0.83 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(120 mg, 33%).

MS (ISP) 439.5 [$(M+H)^+$]; mp 207℃.

실시예 97

8-메틸-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [4-메틸-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M84)(0.33 g, 0.63 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(163 mg, 64%).

MS (ISP) 403.4 [$(M+H)^+$]; mp 194℃.

실시예 98

8-디메틸아미노-2-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴

표제 화합물을 (4-시아노-5-디메틸아미노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M85)(0.31 g, 0.62 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(171 mg, 72%).

MS (ISP) 386.3 [$(M+H)^+$]; mp 248℃.

실시예 99

7-(에틸-메틸-아미노)-8-메틸-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (5-(에틸-메틸-아미노)-4-메틸-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M86)(0.38 g, 0.75 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(160 mg, 55%).

MS (ISP) 389.5 [(M+ H)$^+$]; mp 198℃.

실시예 100

7-디메틸아미노-8-메틸-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (5-디메틸아미노-4-메틸-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M87)(0.32 g, 0.65 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(140 mg, 57%).

MS (ISP) 375.4 [(M+ H)$^+$]; mp 204℃.

실시예 101

8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M88)(0.32 g, 0.49 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(107 mg, 48%).

MS (ISP) 453.4 [(M+ H)$^+$]; mp 201℃.

실시예 102

8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M89)(0.35 g, 0.63 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(114 mg, 41%).

MS (ISP) 437.4 [(M+ H)$^+$]; mp 194℃.

실시예 103

2-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-4-옥소-8-피롤리딘-1-일-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴

표제 화합물을 (RS)-[4-시아노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-5-피롤리딘-1-일-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M90)(0.37 g, 0.59 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(140 mg, 56%).

MS (ISP) 428.5 [(M+ H)$^+$]; mp 241℃.

실시예 104

2-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-4-옥소-8-피롤리딘-1-일-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴

(4-시아노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M91)(0.41 g, 0.77 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(90 mg, 28%).

MS (ISP) 412.3 [$(M+H)^+$]; mp 267℃.

실시예 105

2-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-(메틸-프로필-아미노)-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴

표제 화합물을 (RS)-[4-시아노-5-(메틸-프로필-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M92)(0.43 g, 0.68 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(100 mg, 34%).

MS (ISP) 430.5 [$(M+H)^+$]; mp 221℃.

실시예 106

2-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-(메틸-프로필-아미노)-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴

표제 화합물을 [4-시아노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M93)(0.36 g, 0.68 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(94 mg, 34%).

MS (ISP) 414.4 [$(M+H)^+$]; mp 133℃.

실시예 107

8-디에틸아미노-2-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴

표제 화합물을 (4-시아노-5-디에틸아미노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M94)(0.35 g, 0.66 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(209 mg, 77%).

MS (ISP) 414.4 [$(M+H)^+$]; mp 191℃.

실시예 108

8-(이소프로필-메틸-아미노)-2-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴

표제 화합물을 (4-시아노-5-(이소프로필-메틸-아미노)-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M95)(0.37 g, 0.70 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(219 mg, 76%).

MS (ISP) 414.4 [(M+ H)$^+$]; mp 197℃.

실시예 109

2-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-(이소프로필-메틸-아미노)-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴

표제 화합물을 (RS)-[4-시아노-5-(이소프로필-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M96)(0.45 g, 0.71 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(236 mg, 77%).

MS (ISP) 430.5 [(M+ H)$^+$]; mp 206℃.

실시예 110

8-(이소부틸-메틸-아미노)-2-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴

표제 화합물을 (4-시아노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M97)(0.39 g, 0.71 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(230 mg, 75%).

MS (ISP) 428.5 [(M+ H)$^+$]; mp 170℃.

실시예 111

2-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-(이소부틸-메틸-아미노)-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴

표제 화합물을 (RS)-[4-시아노-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M98)(0.46 g, 0.71 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(180 mg, 57%).

MS (ISP) 444.4 [(M+ H)$^+$]; mp 199℃.

실시예 112

2-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-4-옥소-8-피페리딘-1-일-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴

표제 화합물을 (4-시아노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-5-피페리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M99)(0.41 g, 0.75 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(226 mg, 70%).

MS (ISP) 426.4 [(M+ H)$^+$]; mp 246℃.

실시예 113

8-클로로-7-이소부틸아미노-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (4-클로로-5-이소부틸아미노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M100)(0.34 g, 0.63 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(216 mg, 81%).

MS (ISP) 423.3 [$(M+H)^+$]; mp 249℃.

실시예 114

8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-이소부틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-이소부틸아미노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M101)(0.17 g, 0.27 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(41 mg, 35%).

MS (ISP) 439.4 [$(M+H)^+$]; mp 214℃.

실시예 115

4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-(메틸-프로필-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M102)(0.15 g, 0.22 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(31 mg, 30%).

MS (ISP) 473.2 [$(M+H)^+$]; mp 230℃.

실시예 116

4-(3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-5-(메틸-프로필-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M103)(0.26 g, 0.45 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(127 mg, 61%).

MS (ISP) 457.4 [$(M+H)^+$]; mp 193℃.

실시예 117

4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M104)(0.51 g, 0.74 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(169 mg, 47%).

MS (ISP) 487.3 [$(M+H)^+$]; mp 230℃.

실시예 118

7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M105)(0.42 g, 0.71 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(161 mg, 48%).

MS (ISP) 471.2 [$(M+H)^+$]; mp 195℃.

실시예 119

4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-(이소프로필-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M106)(0.50 g, 0.74 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(156 mg, 45%).

MS (ISP) 473.3 [$(M+H)^+$]; mp 234℃.

실시예 120

7-(이소프로필-메틸-아미노)-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (5-(이소프로필-메틸-아미노)-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M107)(0.37 g, 0.64 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다(74 mg, 25%).

MS (ISP) 457.4 [$(M+H)^+$]; mp 199℃.

실시예 121

8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 29)(220 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 피롤리딘으로 처리하여 제조하였다. 황색 포움으로서 수득하였다(63 mg, 26%).

MS (ISP) 492.3 [(M+ H)$^+$].

실시예 122

4-[3-(5-아제티딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 29)(118 mg, 0.27 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 트리메틸렌-이민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(65 mg, 50%).

MS (ISP) 478.3 [(M+ H)$^+$]; mp 169℃.

실시예 123

8-클로로-4-[3-(5-디에틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 29)(219 mg,0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 디에틸아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(123 mg, 50%).

MS (ISP) 494.3 [(M+ H)$^+$]; mp 151℃.

실시예 124

8-클로로-4-(3-{5-[(이소프로필-메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 29)(219 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 N-이소프로필-메틸아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(129 mg, 52%).

MS (ISP) 494.3 [(M+ H)$^+$]; mp 148℃.

실시예 125

8-클로로-7-(이소프로필-메틸-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 96)(219 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 피롤리딘으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(157 mg, 64%).

MS (ISP) 492.3 [(M+ H)$^+$]; mp 172℃.

실시예 126

8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 101)(226 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 피롤리딘으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(163 mg, 64%).

MS (ISP) 506.3 [$(M+H)^+$]; mp 190℃.

실시예 127

8-클로로-4-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 99)(219 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 디메틸아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(143 mg, 61%).

MS (ISP) 566.3 [$(M+H)^+$]; mp 225℃.

실시예 128

8-클로로-4-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 101)(226 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 디메틸아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(134 mg, 56%).

MS (ISP) 480.5 [$(M+H)^+$]; mp 199℃.

실시예 129

4-[3-(5-아제티딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-클로로-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 99)(219 mg,0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 트리메틸렌-이민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(102 mg, 43%).

MS (ISP) 478.3 [$(M+H)^+$]; mp 177℃.

실시예 130

4-[3-(5-아제티딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 101)(220 mg, 0.49 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 트리메틸렌-이민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(125 mg, 52%).

MS (ISP) 492.3 [$(M+H)^+$]; mp 191℃.

실시예 131

8-클로로-4-[3-(5-메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 29)(230 mg, 0.52 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 메틸아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(122 mg, 52%).

MS (ISP) 452.4 [$(M+H)^+$]; mp 185℃.

실시예 132

4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-메틸-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M108)(0.33 g, 0.52 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 연한 갈색 고체로서 수득하였다(188 mg, 79%).

MS (ISP) 431.4 [$(M-H)^-$]; mp 198℃.

실시예 133

4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-메틸-7-피롤리딘-1-일-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-메틸-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-5-피롤리딘-1-일-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M110)(0.41 g, 0.66 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(239 mg, 86%).

MS (ISP) 417.3 [$(M+H)^+$]; mp 202℃.

실시예 134

7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-메틸-2-{3-[3(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M109)(0.33 g, 0.62 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 연한 갈색 고체로서 수득하였다(136 mg, 53%).

MS (ISP) 417.3 [(M+ H)$^+$]; mp 187℃.

실시예 135

8-메틸-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-7-피롤리딘-1-일-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (4-메틸-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-5-피롤리딘-1-일-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M111)(0.33 g, 0.64 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(223 mg, 87%).

MS (ISP) 401.5 [(M+ H)$^+$]; mp 211℃.

실시예 136

4-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 117)(300 mg, 0.62 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 디메틸아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(110 mg, 35%).

MS (ISP) 514.3 [(M+ H)$^+$]; mp 182℃.

실시예 137

8-(이소부틸-메틸-아미노)-4-옥소-2-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴

표제 화합물을 2-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-(이소부틸-메틸-아미노)-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴(실시예 111)(200 mg, 0.45 mmol)로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 피롤리딘으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(140 mg, 63%).

MS (ISP) 497.3 [(M+ H)$^+$]; mp 174℃.

실시예 138

7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 117)(300 mg, 0.62 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 피롤리딘으로 처리하여 제조하였다. 밝은 오렌지색 포움으로서 수득하였다(80 mg, 24%).

MS (ISP) 540.5 [(M+ H)$^+$].

실시예 139

7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 132)(200 mg, 0.46 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 피롤리딘으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(50 mg, 22%).

MS (ISP) 486.4 [$(M+H)^+$]; mp 177℃.

실시예 140

8-(이소부틸-메틸-아미노)-2-(3-{5-[(이소부틸-메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴

표제 화합물을 2-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-(이소부틸-메틸-아미노)-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴(실시예 111)(220 mg,0.50 mmol)로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 N-이소부틸-메틸아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(100 mg, 39%).

MS (ISP) 513.4 [$(M+H)^+$]; mp 169℃.

실시예 141

7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-(3-{5-[(이소프로필-메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 117)(260 mg, 0.53 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 N-이소프로필-메틸아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(70 mg, 24%).

MS (ISP) 542.3 [$(M+H)^+$]; mp 157℃.

실시예 142

8-클로로-4-[3-(5-사이클로펜틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 96)(220 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 사이클로펜틸아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(170 mg, 67%).

MS (ISP) 506.3 [$(M+H)^+$]; mp 174℃.

실시예 143

4-(3-{5-[(사이클로프로필메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 132)(250 mg, 0.58 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 사이클로프로필메틸아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(50 mg, 18%).

MS (ISP) 486.4 [$(M+H)^+$]; mp 184℃.

실시예 144

8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-[3-(5-피페리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 101)(220 mg, 0.49 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 피페리딘으로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(250 mg, 99%).

MS (ISP) 520.3 [$(M+H)^+$]; mp 169℃.

실시예 145

8-클로로-4-{3-[5-(이소프로필아미노-메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 96)(220 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 이소프로필아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(160 mg, 67%).

MS (ISP) 480.3 [$(M+H)^+$]; mp 208℃.

실시예 146

8-클로로-7-(이소프로필-메틸-아미노)-4-[3-(5-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 96)(220 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 N-(2-메톡시에틸)메틸아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(120 mg, 47%).

MS (ISP) 510.4 [$(M+H)^+$]; mp 119℃.

실시예 147

8-클로로-4-(3-{5-[(사이클로프로필메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 96)(220 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 아미노메틸-사이클로프로판으로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(150 mg, 61%).

MS (ISP) 592.2 [$(M+H)^+$]; mp 151℃.

실시예 148

8-클로로-7-(이소프로필-메틸-아미노)-4-(3-{5-[(이소프로필-메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 96)(220 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 N-이소프로필메틸아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(120 mg, 49%).

MS (ISP) 494.3 [$(M+H)^+$]; mp 180℃.

실시예 149

8-클로로-4-(3-{5-[(이소부틸-메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 96)(220 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 N-이소부틸메틸아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(190 mg, 75%).

MS (ISP) 508.4 [$(M+H)^+$]; mp 182℃.

실시예 150

4-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 119)(200 mg, 0.42 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 디메틸아민으로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(80 mg, 38%).

MS (ISP) 500.4 [$(M+H)^+$]; mp 197℃.

실시예 151

7-(이소프로필-메틸-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 119)(200 mg, 0.42 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 피롤리딘으로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(140 mg, 63%).

MS (ISP) 526.2 [$(M+H)^+$]; mp 175℃.

실시예 152

7-(이소프로필-메틸-아미노)-4-(3-{5-[(이소프로필-메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 119)(220 mg, 0.47 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 N-이소프로필메틸아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(110 mg, 45%).

MS (ISP) 528.4 [$(M+H)^+$]; mp 182℃.

실시예 153

4-(3-{5-[(사이클로프로필메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-7-(이소프로필-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 119)(210 mg, 0.44 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 아미노메틸-사이클로프로판으로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(110 mg, 47%).

MS (ISP) 526.2 [$(M+H)^+$]; mp 152℃.

실시예 154

8-클로로-4-[3-(5-사이클로프로필아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 96)(220 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 사이클로프로필아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(40 mg, 17%).

MS (ISP) 478.4 [$(M+H)^+$]; mp 144℃.

실시예 155

4-{3-[5-(이소프로필아미노-메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-7-(이소프로필-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 119)(236 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 이소프로필아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(100 mg, 39%).

MS (ISP) 514.4 [$(M+H)^+$]; mp 191℃.

실시예 156

8-클로로-4-{3-[5-(이소부틸아미노-메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 96)(220 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 이소부틸아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(160 mg, 65%).

MS (ISP) 494.4 [$(M+H)^+$]; mp 182℃.

실시예 157

4-[3-(5-사이클로프로필아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 119)(236 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 사이클로프로필아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(70 mg, 27%).

MS (ISP) 512.4 [$(M+H)^+$]; mp 178℃.

실시예 158

7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 132)(180 mg, 0.42 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 피롤리딘으로 처리하여 제조하였다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(106 mg, 52%).

MS (ISP) 486.5 [$(M+H)^+$]; mp 164℃.

실시예 159

4-[3-(5-사이클로프로필아미노메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 132)(180 mg, 0.42 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 사이클로프로필아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(108 mg, 55%).

MS (ISP) 472.4 [$(M+H)^+$]; mp 114℃.

실시예 160

8-클로로-7-이소프로필아미노-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (4-클로로-5-이소프로필아미노-2-{3-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-3-옥소-프로피오닐아미노}-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M112)(0.16 g, 0.31 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 연한 갈색 고체로서 수득하였다(120 mg, 93%).

MS (ISP) 409.4 [$(M+H)^+$]; mp 225℃.

실시예 161

8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-이소프로필아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-이소프로필아미노-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M113)(0.37 g, 0.60 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(209 mg, 82%).

MS (ISP) 425.4 [$(M+H)^+$]; mp 250℃.

실시예 162

8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-(메틸-프로필-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M114)(1.47 g, 2.29 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 연한 황색 고체로서 수득하였다(1.0 g, 99%).

MS (ISP) 439.5 [$(M+H)^+$]; mp 192℃.

실시예 163

8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (RS)-[4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M115)(0.61 g, 0.93 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(290 mg, 69%).

MS (ISP) 453.5 [(M+ H)$^+$]; mp 195℃.

실시예 164

8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 162)(220 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 피롤리딘으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(114 mg, 46%).

MS (ISP) 492.3 [(M+ H)$^+$]; mp 183℃.

실시예 165

8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 163)(200 mg, 0.44 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 피롤리딘으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(99 mg, 44%).

MS (ISP) 506.4 [(M+ H)$^+$]; mp 164℃.

실시예 166

8-클로로-4-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 162)(220 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 디메틸아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(93 mg, 540%).

MS (ISP) 466.4 [(M+ H)$^+$]; mp 170℃.

실시예 167

8-클로로-4-[3-(5-사이클로프로필아미노메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 162)(220 mg, 0.50 mmol)으로부터 실시예 45에 기술된 방법에 따라 디클로로메탄중의 티오닐클로라이드와 반응시킨 후 상응하는 클로라이드를 DMF중의 사이클로프로필아민으로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(95 mg, 40%).

MS (ISP) 478.4 [(M+ H)$^+$]; mp 123℃.

실시예 168

4-[3-하이드록시메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

(RS)-[5-(이소부틸-메틸-아미노)-4-메틸-2-(3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-페닐}-프로피오닐아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M116)(0.96 g, 1.51 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 연한 갈색 고체로서 수득하였다(480 mg, 73%).

MS (ISP) 433.6 [$(M+H)^+$]; mp 191℃.

실시예 169

7-(메틸-프로필-아미노)-4-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {5-(메틸-프로필-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M117)(0.31 g, 0.55 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(192 mg, 78%).

MS (ISP) 443.4 [$(M+H)^+$]; mp 185℃.

실시예 170

7-(메틸-프로필-아미노)-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {5-(메틸-프로필-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M118)(0.33 g, 0.59 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(115 mg, 44%).

MS (ISP) 443.4 [$(M+H)^+$]; mp 147℃.

실시예 171

7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-(3-피라졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M119)(0.49 g, 0.85 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(324 mg, 83%).

MS (ISP) 454.4 [$(M-H)^-$]; mp 182℃.

실시예 172

4-[8-(이소프로필-메틸-아미노)-4-옥소-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-피리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 [2-[3-(2-시아노-피리딘-4-일)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-(이소프로필-메틸-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M120)(0.67 g, 1.29 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(210 mg, 41%).

MS (ISP) 400.3 [$(M-H)^-$]; mp 189℃.

실시예 173

8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M121)(0.76 g, 1.41 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 오렌지색 고체로서 수득하였다(530 mg, 89%).

MS (ISP) 423.4 [$(M+H)^+$]; mp 213℃.

실시예 174

7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

{5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M122)(0.50 g, 0.87 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(350 mg, 88%).

MS (ISP) 457.5 [$(M+H)^+$]; mp 198℃.

실시예 175

8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M123)(0.17 g, 0.31 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(100 mg, 75%).

MS (ISP) 423.5 [$(M+H)^+$]; mp 85℃.

실시예 176

7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {5-(이소부틸-메틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M124)(0.44 g, 0.77 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(170 mg, 49%).

MS (ISP) 457.5 [$(M+H)^+$]; mp 202℃.

실시예 177

4-(3-이미다졸-1-일-페닐)-7-이소부틸아미노-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {2-[3-(3-이미다졸-1-일-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-이소부틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M125)(0.43 g, 0.77 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(260 mg, 76%).

MS (ISP) 442.4 [$(M+H)^+$]; mp 221℃.

실시예 178

8-클로로-4-(3-이미다졸-1-일-페닐)-7-이소부틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {4-클로로-2-[3-(3-이미다졸-1-일-페닐)-3-옥소-프로피오닐아미노]-5-이소부틸아미노-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M126)(0.33 g, 0.63 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(240 mg, 94%).

MS (ISP) 408.4 [$(M+H)^+$]; mp 212℃.

실시예 179

8-클로로-7-(이소부틸-아미노)-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {4-클로로-5-(이소부틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M127)(0.22 g, 0.42 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(90 mg, 53%).

MS (ISP) 407.3 [$(M-H)^-$]; mp 249℃.

실시예 180

7-(이소부틸-아미노)-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {5-(이소부틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M128)(0.34 g, 0.61 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(150 mg, 56%).

MS (ISP) 443.4 [$(M+H)^+$]; mp 212℃.

실시예 181

8-클로로-7-(이소부틸-아미노)-4-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {4-클로로-5-(이소부틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M129)(0.39 g, 0.74 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 오렌지색 고체로서 수득하였다(270 mg, 89%).

MS (ISP) 407.3 [$(M-H)^-$]; mp 222℃.

실시예 182

7-(이소부틸-아미노)-4-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 {5-(이소부틸-아미노)-2-[3-옥소-3-(3-[1,2,4]트리아졸-1-일-페닐)-프로피오닐아미노]-4-트리플루오로메틸-페닐}-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 M130)(0.43 g, 0.77 mmol)로부터 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 제조하였다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(270 mg, 61%).

MS (ISP) 441.3 [$(M-H)^-$]; mp 191℃.

실시예 183

8-클로로-7-(에틸-메틸-아미노)-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(에틸-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.15 g)(실시예 J7) 및 3-옥소-3-[3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.23 g)(실시예 K27)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.14 g).

MS (ISN) 439.2 [$(M-H)^-$]; mp 136-137℃.

실시예 184

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.16 g)(실시예 J8) 및 3-옥소-3-[3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.23 g)(실시예 K27)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.10 g).

MS (ISN) 453.2 [$(M-H)^-$]; mp 211-213℃.

실시예 185

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(이소프로필-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.17 g)(실시예 J26) 및 3-옥소-3-[3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K27)(0.23 g)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 밝은 갈색 고체로서 수득하였다(0.05 g).

MS (ISP) 455.2 [$(M+H)^+$]; mp 193-195℃.

실시예 186

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.23 g)(실시예 J27) 및 3-옥소-3-[3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-옥사졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.32 g)(실시예 K27)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.06 g).

MS (ISP) 469.1 [$(M+H)^+$]; mp 135-136℃.

실시예 187

8-클로로-7-(에틸-메틸-아미노)-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(에틸-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.15 g)(실시예 J7) 및 3-옥소-3-[3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-옥사졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.22 g)(실시예 K11)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.10 g).

MS (ISN) 423.1 [$(M-H)^-$]; mp 165-166℃.

실시예 188

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.16 g)(실시예 J8) 및 3-옥소-3-[3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-옥사졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.22 g)(실시예 K11)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.10 g).

MS (ISP) 437.2 [$(M-H)^-$]; mp 166-167℃.

실시예 189

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(이소프로필-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.17 g)(실시예 J26) 및 3-옥소-3-[3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-옥사졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.22 g)(실시예 K11)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.05 g).

MS (ISP) 439.3 [$(M+H)^+$]; mp 143-145℃.

실시예 190

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(이소부틸-메틸-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.23 g)(실시예 J27) 및 3-옥소-3-[3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-옥사졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.31 g)(실시예 K11)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.18 g).

MS (ISP) 453.3 [$(M+H)^+$]; mp 166-167℃.

실시예 191

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(4-메틸아미노메틸-티아졸-2-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

a) 8-클로로-4-[3-(4-클로로메틸-티아졸-2-일)-페닐]-7-디메틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

CH_2Cl_2중의 8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(0.38 g)(실시예 19) 및 티오닐 클로라이드(0.1 mL)의 혼합물을 40℃로 2시간 동안 가열하였다. 불균질 혼합물을 진공중에서 증발시키고 잔사를 AcOEt로 저작하여 표제 화합물(0.44 g)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.
MS (ISP) 445.1 [$(M+H)^+$].

b) 8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(4-메틸아미노메틸-티아졸-2-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

EtOH(1 mL)중의 메틸아민의 8M 용액중의 8-클로로-4-[3-(4-클로로메틸-티아졸-2-일)-페닐]-7-디메틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(89 mg) 및 KI(3 mg)의 혼합물을 20℃에서 20시간 동안 교반하였다. H_2O(25 mL)를 첨가하고 2N NaOH를 첨가하여 혼합물의 pH를 11로 설정하였다. 침전물을 여과에 의해 수거하고 실리카 겔상에서 MeOH를 용리액으로서 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 20% 수성 MeOH(10 mL)로 교반하고 고체를 여과에 의해 분리하여 표제 화합물(49 mg)을 황색 분말로서 수득하였다.

MS (ISP) 440.2 [$(M+H)^+$]; mp 129-130℃.

실시예 192

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(4-모르폴린-4-일메틸-티아졸-2-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

EtOH(0.5 mL)중의 8-클로로-4-[3-(4-클로로메틸-티아졸-2-일)-페닐]-7-디메틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(89 mg)(실시예 191a), 모르폴린(0.17 mL) 및 KI(3 mg)의 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. H_2O(25 mL)를 냉각된 용액에 첨가하고 침전물을 여과에 의해 수거하고 실리카 겔 상에서 AcOEt/아세톤(1:1)을 용리액으로서 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 20% 수성 MeOH(20 mL)와 함께 교반하였다. 1N NaOH를 첨가함으로써 혼합물의 pH를 11로 설정한 후 고체를 여과에 의해 분리하여 표제 화합물(55 mg)을 황색 분말로서 수득하였다.

MS (ISP) 496.2 [$(M+H)^+$]; mp 138-143℃.

실시예 193

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(2-하이드록시메틸-티아졸-4-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

a) 4-(3-브로모아세틸-페닐)-8-클로로-7-디메틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

톨루엔(16 mL)중의 3-옥소-3-[3-(2-브로모-1,1-디메톡시-에틸)-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르(2.34 g)(실시예 K28) 및 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J2)(1.57 g)의 용액을 100℃로 5시간 동안 가열하였다. 용매를 진공중에서 증발시키고 조질 생성물을 실리카 겔 상에서 CH_2Cl_2/AcOEt(1:20)을 용리액으로서 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하였다. CH_2Cl_2/TFA(1:1, 30 mL)중의 정제된 물질(2.4 g)의 용액을 20℃에서 15분 동안 교반한 후 증발시켰다. 잔사 오일을 AcOEt에 용해시키고 용액을 1N HCl 및 염수로 세척하고, 건조시키고 증발시켰다. 잔사를 AcOEt/Et_2O로부터 결정화하여 4-(3-브로모아세틸-페닐)-8-클로로-7-디메틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

b) 8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(2-하이드록시메틸-티아졸-4-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

EtOH (3 mL)중의 4-(3-브로모아세틸-페닐)-8-클로로-7-디메틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(0.22 g) 및 2-(tert.-부틸카보닐-옥시)티오아세트아미드(0.11 g)의 혼합물을 80℃에서 0.5시간 동안 가열하였다. 용액을 AcOEt로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고 증발시켰다. 잔사를 MeOH(8 mL) 및 1.5N KOH(8 mL)의 혼합물중에서 20℃에서 20분 동안 교반하였다. H_2O(30 ml)를 첨가하고 침전된 생성물을 여과에 의해 수거하여 표제 화합물(0.9 g)을 황색 분말로서 수득하였다.

MS (ISP) 427.3 [$(M+H)^+$]; mp 176-178℃.

실시예 194

4-[3-(2-아미노-티아졸-4-일)-페닐]-8-클로로-7-디메틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

THF(10 mL)중의 4-(3-브로모아세틸-페닐)-8-클로로-7-디메틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(0.73 g)(실시예 193a) 및 티오우레아(0.13 g)의 혼합물을 60℃로 15분 동안 가열하였다. 혼합물을 AcOEt로 희석시키고 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 증발시키고 잔사를 CH_2Cl_2와 함께 교반하여 표제 화합물(0.14 g)을 황색 고체로서 수득하였다.

MS (ISN) 410.2 [$(M-H)^-$]; mp 247-248℃.

실시예 195

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(2-에틸아미노-티아졸-4-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

THF(3 mL)중의 4-(3-브로모아세틸-페닐)-8-클로로-7-디메틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(130 mg)(실시예 193a) 및 N-에틸-티오우레아(31 mg)의 혼합물을 60℃에서 15분 동안 가열하였다. 혼합물을 AcOEt로 희석시키고 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 증발시키고 잔사를 실리카 겔 상에서 AcOEt/헥산(1:1)을 용리액으로서 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 정제된 생성물을 Et_2O로 저작하여 표제 화합물(24 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

MS (ISP) 440.3 [$(M+H)^+$]; mp 122-123℃.

실시예 196

N-{4-[3-(7-클로로-8-디메틸아미노-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-페닐]-티아졸-2-일}-구아니딘

THF(3 mL)중의 4-(3-브로모아세틸-페닐)-8-클로로-7-디메틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(130 mg)(실시예 193a) 및 N-아미디노-티오우레아(35 mg)의 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 AcOEt로 희석시키고 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 증발시키고 잔사를 실리카 겔 상에서 AcOEt/MeOH(20:1)을 용리액으로서 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 정제된 생성물을 아세톤으로부터 결정화하여 표제 화합물(22 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

MS (ISP) 454.2 [$(M+H)^+$]; mp 221℃ dec.

실시예 197

8-클로로-7-디메틸아미노-4-{3-[2-(피리딘-4-일아미노)-티아졸-4-일]-페닐}-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

THF(3mL)중의 4-(3-브로모아세틸-페닐)-8-클로로-7-디메틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(130 mg)(실시예 193a) 및 1-(4-피리딜)-2-티오우레아(46 mg)의 혼합물을 60℃에서 45분 동안 가열하였다. 혼합물을 AcOEt로 희석시키고 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 증발시키고 잔사를 Et_2O로 저작하여 표제 화합물(55 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

MS (ISP) 489.2 [$(M+H)^+$]; mp 231-234℃.

실시예 198

8-클로로-4-[3-(2-메틸-옥사졸-4-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2-아미노-4-클로로-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.16 g)(실시예 J8) 및 3-옥소-3-[3-(2-메틸-옥사졸-4-일)-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.17 g)(실시예 K29)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.07 g).

MS (ISP) 423.2 [$(M+H)^+$]; mp 163-164℃.

실시예 199

4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-8-메틸-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2-아미노-4-메틸-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.21 g)(실시예 J24) 및 3-옥소-3-[3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K27)(0.31 g)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.09 g).

MS (ISP) 435.3 [$(M+H)^+$]; mp 222-224℃.

실시예 200

4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-8-메틸-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2-아미노-4-메틸-5-(메틸-프로필-아미노)-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.21 g)(실시예 J24) 및 3-옥소-3-[3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-옥사졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K11)(0.31 g)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.16 g).

MS (ISP) 419.3 [$(M+H)^+$]; mp 200-202℃.

실시예 201

7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.16 g)(실시예 J6) 및 3-옥소-3-[3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K27)(0.23 g)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.12 g).

MS (ISP) 461.2 [$(M+H)^+$]; mp 198-199℃.

실시예 202

7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.16 g)(실시예 J6) 및 3-옥소-3-[3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-옥사졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.22 g)(실시예 K11)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.11 g).

MS (ISP) 445.0 [$(M+H)^+$]; mp 197-198℃.

실시예 203

4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2-아미노-5-(메틸-프로필-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.17 g)(실시예 J35) 및 3-옥소-3-[3-[4-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-2-일]-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르(실시예 K27)(0.23 g)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.06 g).

MS (ISP) 489.2 [$(M+H)^+$]; mp 177-180℃.

실시예 204

7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.16 g)(실시예 J6) 및 3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.23 g)(실시예 K30)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(0.06 g).

MS (ISP) 462.1[$(M+H)^+$]; mp 242-246℃.

실시예 205

7-디메틸아미노-4-{3-[5-(2-하이드록시-에틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-페닐}-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.16 g)(실시예 J6) 및 3-옥소-3-(3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,3,4]티아디아졸-2-일}-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.24 g)(실시예 K31)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2 중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(0.06 g).

MS (ISN) 474.2 [$(M-H)^-$]; mp 234-237℃.

실시예 206

7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(1.44 g)(실시예 J6) 및 3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(2.17 g)(실시예 K32)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(0.88 g).

MS (ISP) 463.2 [$(M+NH_4)^+$].

실시예 207

7-디메틸아미노-4-{3-[5-(2-하이드록시-에틸)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-페닐}-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.16 g)(실시예 J6) 및 3-옥소-3-(3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,3,4]옥사디아졸-2-일}-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.23 g)(실시예 K33)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2 중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(0.88 g).

MS (ISP) 460.2 [$(M+H)^+$]; mp 237℃ dec.

실시예 208

7-디메틸아미노-4-(3-옥사졸-4-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(96 mg)(실시예 J6) 및 3-(3-옥사졸-4-일-페닐)-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(103 mg)(실시예 K34)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(50 mg).

MS (ISP) 415.2 [$(M+H)^+$]; mp 218-219℃.

실시예 209

7-디메틸아미노-4-(3-티아졸-4-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(96 mg)(실시예 J6) 및 3-옥소-3-(3-티아졸-4-일-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르(109 mg)(실시예 K35)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(61 mg).

MS (ISP) 431.2 [$(M+H)^+$]; mp 200℃ dec.

실시예 210

7-디메틸아미노-4-[3-(2-메틸-옥사졸-4-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.16 g)(실시예 J6) 및 3-[3-(2-메틸-옥사졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.18 g)(실시예 K29)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.04 g).

MS (ISP) 429.3[$(M+H)^+$]; mp 192-193℃.

실시예 211

7-디메틸아미노-4-[3-(5-메틸-옥사졸-4-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.16 g)(실시예 J6) 및 3-[3-(5-메틸-옥사졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.18 g)(실시예 K36)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.13 g).

MS (ISP) 429.3 [$(M+H)^+$]; mp 238-239℃.

실시예 212

7-디메틸아미노-4-[3-(2-메틸-5-프로필-옥사졸-4-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(80 mg)(실시예 J6) 및 3-[3-(2-메틸-5-프로필-옥사졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(103 mg)(실시예 K37)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 연한 황색 고체로서 수득하였다(20 mg).

MS (ISP) 471.2 [$(M+H)^+$]; mp 211-212℃.

실시예 213

7-디메틸아미노-4-[3-(5-메틸-티아졸-4-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-티아졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.19 g)(실시예 K38)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.06 g).

MS (ISP) 445.2 [$(M+H)^+$]; mp 214-215℃.

실시예 214

7-디메틸아미노-4-[3-(2,5-디메틸-티아졸-4-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(48 mg)(실시예 J6) 및 3-[3-(2,5-메틸-티아졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(50 mg)(실시예 K39)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(38 mg).

MS (ISP) 459.2 [$(M+H)^+$]; mp 208-209℃.

실시예 215

7-디메틸아미노-4-[3-(2-하이드록시메틸-티아졸-4-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

a) 4-(3-브로모아세틸-페닐)-7-디메틸아미노-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

톨루엔 (3 mL)중의 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(실시예 J6) (0.32 g) 및 3-옥소-3-[3-(2-브로모-1,1-디메톡시-에틸)-페닐]-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.43 g)(실시예 K28)의 용액을 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 용매를 진공중에서 증발시키고 조질 생성물을 실리카 겔 상에서 AcOEt/헥산(1:3)을 용리액으로서 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하였다. CH_2Cl_2/TFA(1:1, 7 mL)중의 정제된 물질(0.57 g)의 용액을 20℃에서 15분 동안 교반한 후 증발시켰다. 잔사 오일을 AcOEt에 용해시키고 용액을 1N HCl 및 염수로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 조질 4-(3-브로모아세틸-페닐)-7-디메틸아미노-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(0.22 g)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

b) 7-디메틸아미노-4-[3-(2-하이드록시메틸-티아졸-4-일)-페닐]-8-트리플루오로-메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

EtOH(5 mL)중의 4-(3-브로모아세틸-페닐)-7-디메틸아미노-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(0.40 g) 및 2-(tert.-부틸카보닐옥시)티오-아세트아미드(0.21 g)의 혼합물을 80℃로 0.5시간 동안 가열하

였다. 용액을 AcOEt로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고 증발시켰다. MeOH(5 mL) 및 1.5N KOH(5 mL)의 혼합물중에서 20℃에서 20분 동안 교반하였다. H_2O를 첨가하고 침전된 생성물을 여과에 의해 수거하고 실리카 겔 상에서 AcOEt를 용리액으로서 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(0.01 g)을 황색 고체로서 수득하였다.

MS (ISP) 461.1 [$(M+H)^+$].

실시예 216

7-디메틸아미노-4-[3-(2-하이드록시메틸-5-메틸-티아졸-4-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.16 g)(실시예 J6) 및 3-옥소-3-{3-[5-메틸-2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.26 g)(실시예 K40)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 밝은 황색 고체로서 수득하였다(0.11 g).

MS (ISP) 475.2 [$(M+H)^+$]; mp 190-193℃.

실시예 217

7-디메틸아미노-4-[3-(2-하이드록시메틸-5-프로필-티아졸-4-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(79 mg)(실시예 J6) 및 3-옥소-3-{3-[5-프로필-2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(138 mg)(실시예 K41)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(45 mg).

MS (ISP) 503.2 [$(M+H)^+$]; mp 112-114℃.

실시예 218

7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-2-메틸-티아졸-4-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.16 g)(실시예 J6) 및 3-옥소-3-{3-[2-메틸-5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.26 g)(실시예 K42)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.11 g).

MS (ISN) 473.0 [$(M-H)^-$]; mp 226-227℃.

실시예 219

7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-티아졸-4-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.16 g)(실시예 J6) 및 3-옥소-3-{[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-티아졸-4-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.25 g)(실시예 K43)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(0.08 g).

MS (ISN) 459.3 [$(M-H)^-$].

실시예 220

4-(3-{5-[(사이클로프로필메틸-아미노)-메틸]-티아졸-4-일}-페닐)-7-디메틸아미노-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

CH_2Cl_2(0.3 mL)중의 7-디메틸아미노-4-[3-(5-하이드록시메틸-티아졸-4-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온(실시예 219)(65 mg) 및 티오닐 클로라이드(0.015 mL)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 불균질 혼합물을 진공중에서 증발시키고 잔사를 EtOH(0.5 mL)에 현탁시켰다. 아미노메틸-사이클로프로판(0.12 mL) 및 KI(3 mg)를 첨가하고 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공중에서 증발시키고 잔사를 실리카 겔 상에서 AcOEt/MeOH(50:1)를 용리액으로서 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성된 생성물을 20% 수성 MeOH(10 mL)로 세척하고, 1N NaOH를 첨가하여 혼합물의 pH를 11로 설정하고, 고체를 여과에 의해 분리하여 표제 화합물(44 mg)을 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다.

MS (ISP) 514.3 [$(M+H)^+$]; 157-158℃.

실시예 221

7-디메틸아미노-4-[3-(2-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-5-디메틸아미노-4-트리플루오로-메틸-페닐)-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.13 g)(실시예 J6) 및 3-[3-(2-이소프로필-3H-이미다졸-4-일)-페닐]-3-옥소-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.20 g)(실시예 K44)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 회색을 띤 백색 고체로서 수득하였다(0.10 g).

MS (ISP) 456.4 [$(M+H)^+$]; mp 150℃ dec.

실시예 222

4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 [2-아미노-5-(메틸-프로필-아미노)-4-트리플루오로메틸-페닐]-카밤산 tert-부틸 에스테르(0.17 g)(실시예 J35) 및 3-옥소-3-{3-[5-(테트라하이드로-피란-2-일옥시메틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-페닐}-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.23 g)(실시예 K30)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.02 g).

MS (ISP) 490.2 [$(M+H)^+$]; mp 193-194℃.

실시예 223

8-클로로-7-디메틸아미노-4-{3-[5-(2-하이드록시-에틸)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-페닐}-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온

표제 화합물을 (2-아미노-4-클로로-5-디메틸아미노-페닐)-카밤산 tert.-부틸 에스테르(실시예 J1)(0.15) 및 조질 3-옥소-3-(3-{5-[2-(테트라하이드로-피란-2-일옥시)-에틸]-[1,3,4]티아디아졸-2-일}-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르(0.24 g)(실시예 K30)로부터 일반 절차 M에 따라 제조하였다. 수득된 물질을 일반 절차 N에 따라 CH_2Cl_2중의 TFA로 처리하여 탈보호시키고 고리화시켰다. 황색 고체로서 수득하였다(0.10 g).

MS (ISN) 440.2 [$(M-H)^-$]; mp 198-200℃.

실시예 I

하기 조성의 정제를 통상적인 방식으로 제조하였다:

	mg/정제
활성 성분	100
분말화된 락토즈	95
백색 옥수수 전분	35
폴리비닐피롤리돈	8
Na 카복시메틸 전분	10
마그네슘 스테아레이트	2
정제 중량	250

실시예 II

하기 조성의 정제를 통상적인 방식으로 제조하였다:

	mg/정제
활성 성분	200
분말화된 락토즈	100
백색 옥수수 전분	64
폴리비닐피롤리돈	12
Na 카복시메틸 전분	20
마그네슘 스테아레이트	4
정제 중량	400

실시예 III

하기 조성의 캡슐을 제조하였다:

	mg/캡슐
활성 성분	50
결정질 락토즈	60
미세결정질 셀룰로스	34
활석	5
마그네슘 스테아레이트	1
캡슐 충전 중량	150

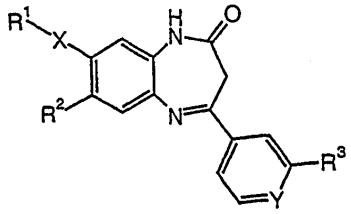
적당한 입자 크기를 갖는 활성 물질, 결정질 락토즈 및 미세결정질 셀룰로스를 서로 균질하게 혼합하고, 체질한 후 활석 및 마그네슘 스테아레이트를 부가혼합한다. 최종 혼합물을 적당한 크기의 경질 젤라틴 캡슐에 충전한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 부가 염:

화학식 I



상기 식에서,

X는 단일 결합 또는 에틴디일 그룹이고;

X가 단일 결합인 경우, R^1은 시아노, 할로겐, C_1-C_7-알킬, 플루오로-C_1-C_7-알킬이거나, 또는 1 또는 2개의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;

X가 에틴디일 그룹인 경우, R^1은 페닐이고;

R^2는 -NR'R", 플루오로-C_1-C_7-알콕시, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일 또는 아제티디닐이고,

R'은 C_1-C_7-알킬, C_3-C_6-사이클로알킬, C_3-C_6-사이클로알킬-C_1-C_7-알킬, 플루오로-C_1-C_7-알킬 또는 2-C_1-C_7-알콕시-C_1-C_7-알킬이고;

R"은 수소 또는 C_1-C_7-알킬이고;

Y는 -CH= 또는 =N-이고;

R^3은 시아노이거나, 또는 -$(CH_2)_n$-NR'R", C_1-C_7-알킬(이는 하이드록시 또는 C_1-C_7-알콕시로 치환되거나 치환되지 않는다), 피롤리디닐메틸, 아제티디닐메틸, 모폴리닐메틸, 피페리디닐메틸, 피리디닐아미노 또는 구아니디닐로 치환되거나 치환되지 않는 5원 방향족 헤테로고리이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

R^3가 시아노이거나, 또는 -$(CH_2)_n$-NR'R" 또는 C_1-C_7-알킬(이는 하이드록시 또는 C_1-C_7-알콕시로 치환되거나 치환되지 않는다)로 치환되거나 치환되지 않는 5원 방향족 헤테로고리인 화합물.

청구항 3.

제 2 항에 있어서,

X가 단일 결합인 화합물.

청구항 4.

제 3 항에 있어서,

R^1이 트리플루오로메틸인 화합물.

청구항 5.

제 4 항에 있어서,

R^3이 시아노인 화합물.

청구항 6.

제 5 항에 있어서,

4-(4-옥소-8-피롤리딘-1-일-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-피리딘-2-카보니트릴,

4-[8-(사이클로프로필메틸-메틸-아미노)-4-옥소-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-피리딘-2-카보니트릴,

4-[8-(사이클로프로필메틸-아미노)-4-옥소-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-피리딘-2-카보니트릴,

4-[4-옥소-8-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-피리딘-2-카보니트릴, 및

4-[8-(이소프로필-메틸-아미노)-4-옥소-7-트리플루오로메틸-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일]-피리딘-2-카보니트릴로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 7.

제 4 항에 있어서,

R^3이 $-(CH_2)_n-NR'R''$ 또는 C_1-C_7-알킬(이는 하이드록시 또는 C_1-C_7-알콕시로 치환되거나 치환되지 않는다)로 치환되거나 치환되지 않는 5원 방향족 헤테로고리인 화합물.

청구항 8.

제 7 항에 있어서,

7-디메틸아미노-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-디메틸아미노-4-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-디메틸아미노-4-(3-이미다졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(이소프로필-메틸-아미노)-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-(3-{5-[(이소프로필-메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(이소프로필-메틸-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(메틸-프로필-아미노)-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

4-(3-이미다졸-1-일-페닐)-7-이소부틸아미노-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-디메틸아미노-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온, 및

4-[3-(5-하이드록시메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 9.

제 3 항에 있어서,

R^1이 클로로인 화합물.

청구항 10.

제 9 항에 있어서,

8-클로로-7-이소부틸아미노-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(이소프로필-메틸-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-4-[3-(5-디메틸아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

4-[3-(5-아제티딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-클로로-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

4-[3-(5-아제티딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-[3-(5-피페리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(이소프로필-메틸-아미노)-4-(3-{5-[(이소프로필-메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-4-(3-{5-[(이소부틸-메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-이소프로필아미노-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-4-(3-이미다졸-1-일-페닐)-7-이소부틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(에틸-메틸-아미노)-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-티아졸-2-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(에틸-메틸-아미노)-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온, 및

8-클로로-4-[3-(4-하이드록시메틸-옥사졸-2-일)-페닐]-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 11.

제 3 항에 있어서,

R^1이 시아노인 화합물.

청구항 12.

제 11 항에 있어서,

8-디에틸아미노-2-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴, 및

2-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-4-옥소-8-피페리딘-1-일-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 13.

제 2 항에 있어서,

5원 방향족 헤테로고리가 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 2H-피라졸릴, [1,2,3]트리아졸릴, [1,2,4]트리아졸릴, [1,3,4]티아디아졸릴 및 [1,3,4]옥사디아졸릴로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

청구항 14.

제 13 항에 있어서,

7-디메틸아미노-8-페닐에티닐-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-(2-플루오로-페닐)-4-(3-[1,2,3]트리아졸-1-일-페닐)-7-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(에틸-메틸-아미노)-8-메틸-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-디메틸아미노-8-메틸-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-4-[3-(3-메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온, 및

4-(3-{5-[(사이클로프로필메틸-아미노)-메틸]-[1,2,3]트리아졸-1-일}-페닐)-7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 15.

제 1 항에 있어서,

7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온인 화합물.

청구항 16.

삭제

청구항 17.

제 1 항에 있어서,

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-디메틸아미노-4-[3-(3-피롤리딘-1-일메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(이소프로필-메틸-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-(이소부틸-메틸-아미노)-4-옥소-2-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-7-카보니트릴,

7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(이소프로필-메틸-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-(이소부틸-메틸-아미노)-8-메틸-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-[3-(5-피롤리딘-1-일메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

4-[3-(5-아제티딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-클로로-7-디메틸아미노-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

4-[3-(5-아제티딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-클로로-7-(메틸-프로필-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

4-[3-(5-아제티딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-클로로-7-(이소프로필-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

4-[3-(5-아제티딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

7-디메틸아미노-4-[3-(3-모폴린-4-일메틸-이속사졸-5-일)-페닐]-8-트리플루오로메틸-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-디메틸아미노-4-[3-(4-모폴린-4-일메틸-티아졸-2-일)-페닐]-1,3-디하이드로벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-(이소부틸-메틸-아미노)-4-[3-(5-피페리딘-1-일메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-페닐]-1,3-디하이드로-벤조[b][1,4]디아제핀-2-온,

8-클로로-7-디메틸아미노-4-{3-[2-(피리딘-4-일아미노)-티아졸-4-일]-페닐}-1,3-디하이드로벤조[b][1,4]디아제핀-2-온 및

N-{4-[3-(7-클로로-8-디메틸아미노-4-옥소-4,5-디하이드로-3H-벤조[b][1,4]디아제핀-2-일)-페닐]-티아졸-2-일}-구아니딘으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 18.

제 1 항 내지 제 15 항 및 제17항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는, 정신이상, 정신분열, 알츠하이머병, 인지 장애 및 기억력 감퇴를 포함하는 급성 및/또는 만성 신경학적 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제.

청구항 19.

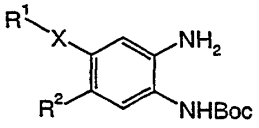
삭제

청구항 20.

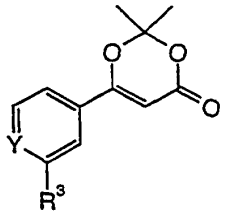
a) 화학식 II의 화합물을 화학식 IV 또는 IVa의 화합물과 반응시켜 화학식 III의 화합물을 제조한 후 아미노 그룹을 탈보호시키고 고리화시켜 화학식 I의 화합물을 수득하고,

필요한 경우, 수득된 화합물을 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로 전환시키는 것을 포함하는, 제 1 항에 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

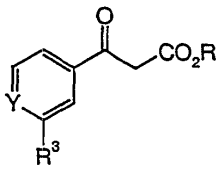
화학식 II



화학식 IV

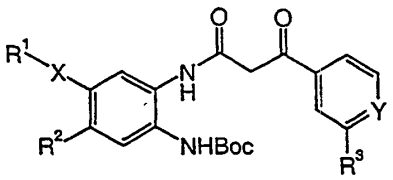


화학식 IVa

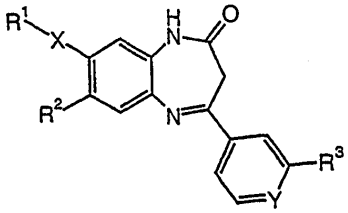


[상기 식에서, R은 알킬, 바람직하게는 에틸 또는 부틸임]

화학식 III



화학식 I



[상기 식에서, R^1, R^2, R^3, X 및 Y는 제 1 항에 기재된 바와 같음].

청구항 21.

제 1 항 내지 제 15 항 및 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 20 항에 따른 방법 또는 동등한 방법에 의해 제조된 화합물.