



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년10월24일
(11) 등록번호 10-0865410
(24) 등록일자 2008년10월20일

(51) Int. Cl.

C07D 243/14 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2004-7015305

(22) 출원일자 2004년09월24일

심사청구일자 2007년03월29일

번역문제출일자 2004년09월24일

(65) 공개번호 10-2004-0098029

(43) 공개일자 2004년11월18일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/009587

국제출원일자 2003년03월28일

(87) 국제공개번호 WO 2003/082832

국제공개일자 2003년10월09일

(30) 우선권주장

60/368,408 2002년03월28일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

EP00320992 B1

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 8 항

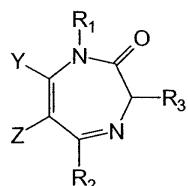
심사관 : 김성길

(54) 진정 및 운동실조 효과가 감소된 항불안제

(57) 요 약

본 발명은 경구 활성 벤조디아제핀 유도체 및 그의 염을 개시한다. 이들 화합물 및 그의 염은 진정/최면/근육 이완/운동실조 효과가 감소된, 항불안 및 항경련 활성을 갖는다. 예를 들어, 하기 화학식 I의 화합물이 개시된다.

<화학식 I>



식 중,

Y 및 Z는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(7) 위치에 적어도 치환체 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하고,

R은 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이며,

R_1 은 H, CH_3 , $\text{C}_2\text{H}_4\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 및 알킬 시클로프로필 중 하나이고,

R_2 는 적어도 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환 5 또는 6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이며, 치환된 경우 치환체는 2' 위치에서 F, Cl, Br 및 NO_2 중 하나 이상이고,

R_3 은 H, OH, $\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$, COOCH_3 및 COOC_2H_5 중 하나이다.

(72) 발명자

혜, 쟤오휘

미국 92129 캘리포니아주 샌디에고 도마우스 로드
12461

리, 죠아얀

미국 53211 위스콘신주 밀와우키 노쓰 오클랜드 애
비뉴 #301 3438

유, 잔밍

미국 53211 위스콘신주 밀와우키 노쓰 오클랜드 애
비뉴 #301 3438

한, 동메이

미국 53211 위스콘신주 밀와우키 노쓰 오클랜드 애
비뉴 #301 3438

(56) 선행기술조사문헌

Drug Design and Discovery, Vol.17, pp.131-171

Journal of Medicinal Chemistry,
pp.1928-1934(1996)

EP320992 A

US4959361 A

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

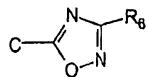
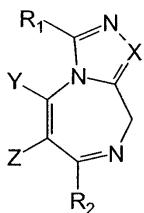
청구항 21

삭제

청구항 22

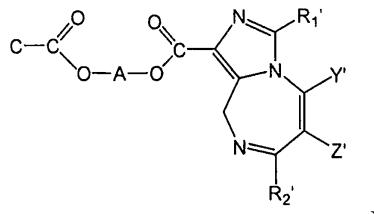
하기 화학식 VIII의 화합물 또는 그의 염.

<화학식 VIII>



상기 식에서, X는 N, CH, C-CO2-R5,

또는



◎고;

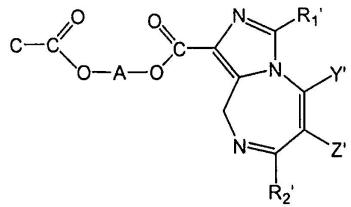
R₂는 페닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리디닐, 또는 2'-위치에서 플루오로, 클로로, 브로모 및 니트로로부터 선택된 치환기로 치환된 페닐이고;

Y 및 Z는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(8) 위치에서 치환기 -C≡C-R로 치환된 페닐 고리를 형성하고, 이때 R은 H, Si(CH₃)₃, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이며;

X가 C-CO₂-R₅인 경우, R₁은 H, CH₃, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₃, CH₂C≡CH 및 시클로프로필 중 하나이고, R₅는 분자체 또는 직쇄 C₁ 내지 C₄ 할로겐화 또는 비할로겐화 알킬이거나 또는 메틸 시클로프로필이며, Y 및 Z는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(8) 위치에서 치환기 -C≡C-R로 치환된 페닐 고리를 형성하고, 이때 R은 H, Si(CH₃)₃, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이며;

X가 C-CO₂-R₅가 아닌 경우, R₁은 H, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃ 및 시클로프로필 중 하나이고;

R₆은 직쇄 또는 분지쇄 C₁ 내지 C₄ 알킬이거나 또는 메틸 시클로프로필이고;

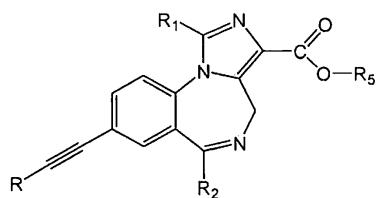


X가 인 경우, R'=R^o이고, R₁'=R₁이며, R₂'=R₂이고, A는 -CH₂(CH₂)_nCH₂- (o 때, n은 0 내지 4이다)이거나, 또는 A는 -(CH₂)_nB(CH₂)_n- (o 때, n은 1 또는 2이다)이며, B는 O, NH 또는 -N(R₇)-N(R₇)-o이고, 이때 R₇은 H, CH₃, C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₇ 시클로알킬 중 하나이며;

Y' 및 Z'는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(8) 위치에서 치환기 -C≡C-R'로 치환된 페닐 고리를 형성하고, 이때 R'은 H, Si(CH₃)₃, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이다.

청구항 23

제22항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염.



상기 식에서, R은 H, Si(CH₃)₃, 메틸, 이소프로필, 시클로프로필 또는 t-부틸이고;

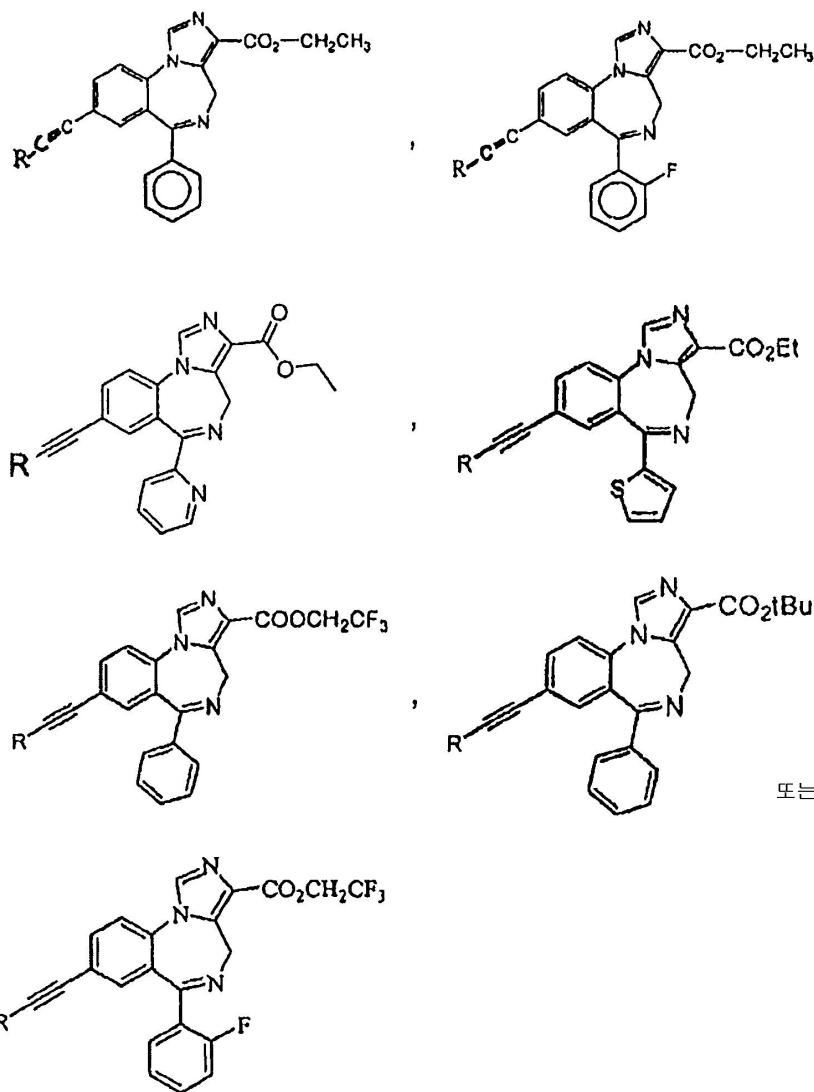
R₁은 수소, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 프로파길 또는 시클로프로필이고;

R₂는 페닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-페리디닐, 또는 2'-위치에서 플루오로, 클로로, 브로모 및 니트로로부터 선택된 치환기로 치환된 페닐이고;

R₅는 분지쇄 또는 직쇄 C₁ 내지 C₄ 할로겐화 또는 비할로겐화 알킬이거나 또는 메틸 시클로프로필이다.

청구항 24

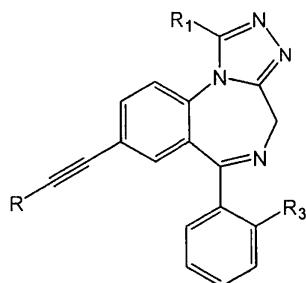
제23항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염.



상기 식들에서, R은 H 또는 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 이고, Et는 에틸이며, tBu는 t-부틸이다.

청구항 25

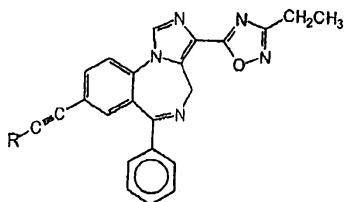
제22항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염.



상기 식에서, R은 H 또는 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 이고, R1은 H 또는 CH_3 이고, R3은 F, Cl, Br 또는 NO_2 이다.

청구항 26

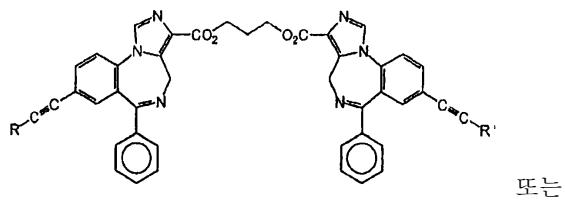
제22항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염.



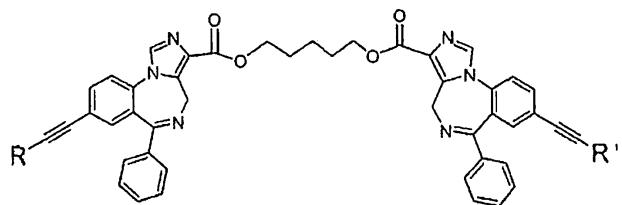
상기 식에서, R은 H 또는 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 이다.

청구항 27

제22항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염.



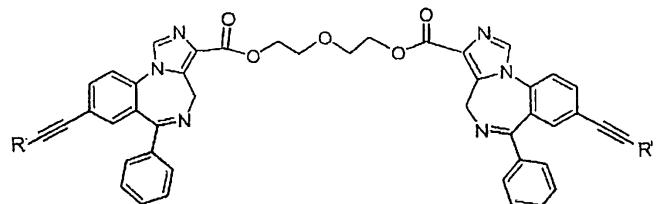
또는



상기 식들에서, R 및 R'는 둘다 H이거나 또는 둘다 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 이다.

청구항 28

제22항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염.



상기 식에서, R 및 R'는 둘다 H이거나 또는 둘다 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 이다.

청구항 29

제22항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 불안증의 치료 또는 예방용 제약 조성물.

명세서

- <1> <관련 출원에 대한 상호 참조>
- <2> 본 출원은 2002년 3월 28일자 미국 가특허 출원 제60/368,408호의 이익을 청구한다.
- <3> <연방정부 후원 연구 또는 개발에 관한 진술>
- <4> 본 발명은 NIMH 승인 번호 MH46851 하에 정부 지원에 의해 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에 대해 일부 권리

를 갖는다.

기술 분야

<5> 본 발명은 항불안 활성을 가지면서 진정, 최면 및 운동실조 부작용이 감소된 벤조디아제핀 유도체 군에 관한 것이다.

배경 기술

<6> 불안 장애 (예를 들어, 공포증, 강박 장애) 및 발작 장애의 치료를 위해 가장 빈번히 처방되는 의약은, 디아제팜 (발륨), 트리아졸람 (할시온), 미다졸람 (베르세드), 로라제팜 (아티반), 클로르디아제폭시드 (리브륨), 알프라졸람 (자낙스)와 같은 벤조디아제핀 및 다른 벤조디아제핀 기재의 의약이다. 그러나, 상기 벤조디아제핀 기재의 의약은 졸음, 진정, 협동운동부전, 기억력 손상, 알콜, 내성 및 의존성 효과 상승 및 약물 남용 가능성과 같은 부작용이 있다. 부스피론, 탄도스피론 및 다른 세로토닌성 제제가 부작용 프로파일 감소 가능성이 있는 항불안제로서 개발되었다. 그러나, 이들 의약은 감소된 부작용 프로파일을 나타내지만 불안 장애 치료에 보다 덜 이상적인 다른 특성을 가진다. 일부 경우에, 이들 제제는 치료 투여가 달성될 수 있기 전에 불안증을 일으키거나 또는 치료 효과가 나타나기 전에 수 일 동안 약물 투여가 요구된다. 보다 적은 부작용을 갖는 항불안제의 개발이 요구된다.

<7> 주요 억제 신경전달물질, 감마-아미노부티르산 (GABA)에 대한 수용체는, (1) 리간드 작동 이온 채널 상과의 구성원인 GABA_A 수용체; (2) G-단백질 결합된 수용체 상과의 구성원일 수 있는 GABA_B 수용체; 및 (3) 또한 리간드 작동 이온 채널 상과의 구성원이나, 그의 분포가 망막에 한정되는 GABA_c 수용체의 세 가지 주류로 나뉜다. 벤조디아제핀 수용체 리간드는 GABA_B 및 GABA_c 수용체에 결합하지 않는다. 개별 GABA_A 수용체 서브유닛을 코딩하는 제1 cDNA가 클로닝되었기 때문에, 공지된 포유류 군원의 수는 α , β 및 γ 서브유닛 (6α , 4β , 4γ , 1δ , 1ϵ , 1π , 1θ 및 3β)을 비롯하여 21로 증가하였다.

<8> $\alpha 1$ 서브유닛을 함유하는 아형 어셈블리 ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$)는 뇌의 대부분 영역에 존재하며 래트의 GABA_A 수용체의 40% 내지 50%로 추산된다. 각각 $\alpha 2$ 및 $\alpha 3$ 서브유닛을 함유하는 아형 어셈블리는 래트의 GABA_A 수용체의 약 25% 및 17%로 추산된다. $\alpha 5$ 서브유닛을 함유하는 아형 어셈블리 ($\alpha 5\beta 3\gamma 2$)는 해마 및 피질에서 주로 발현되며 래트의 GABA_A 수용체의 약 4%로 추산된다.

<9> 모든 공지된 GABA_A 수용체의 특성은 많은 조절 부위의 존재이며, 이들 중 하나는 벤조디아제핀 결합 부위이다. 벤조디아제핀 결합 부위는 GABA_A 수용체 조절 부위 중 가장 많이 연구되었으며, 이 부위를 통해 벤조디아제핀 기재의 항불안제가 효과를 나타낸다. 역사적으로, GABA_A 수용체 유전자 군의 클로닝 전에, 벤조디아제핀 결합 부위가 시냅토솜 래트 멤브레인에 대한 방사성리간드 결합 연구에 기초하여 두 아형, BENZODIAZEPINE1 및 BENZODIAZEPINE2로 세분되었다. BENZODIAZEPINE1 아형은 약리적으로 β 및 $\gamma 2$ 서브유닛과 조합된 $\alpha 1$ 서브유닛을 포함하는 GABA_A 수용체와 동일한 것으로 나타났다. 이것은 가장 풍부한 GABA_A 수용체 아형이며, 언급된 바와 같이 뇌에 존재하는 모든 GABA_A 수용체의 거의 절반을 차지하는 것으로 여겨진다.

<10> 다른 두 가지 주요 아형은 $\alpha 2\beta 2/3\gamma 2$ 및 $\alpha 3\beta 2/3\gamma 2/3$ 아형이다. 이들은 함께 총 GABA_A 수용체의 대략 35%를 추가로 구성한다. 약리적으로 이들 조합은 방사성리간드 결합에 의해 이전에 확인된 BENZODIAZEPINE2 아형과 동일한 것으로 나타났으나, BENZODIAZEPINE2 아형은 또한 일부 $\alpha 5$ 함유 아형 어셈블리를 포함할 수 있다. 현재까지, 이들 아형의 충분히 선택적인 작동제 또는 길항제가 공지되지 않았기 때문에 이들의 생리적 역할은 불명확하다.

<11> $\text{GABA}_A/\alpha 2$, $\text{GABA}_A/\alpha 3$ 및 (또는) $\text{GABA}_A/\alpha 5$ 수용체에서의 벤조디아제핀 작동제로서 작용하는 제제는 바람직한 항불안 특성을 가질 것으로 여겨진다. 벤조디아제핀 작동제로서 작용함으로써 GABA_A 수용체의 벤조디아제핀 결합 부위에 대한 조절제가 되는 화합물은 이하 "GABA_A 수용체 작동제"로서 언급한다. $\text{GABA}_A/\alpha 1$ 선택성 ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$) 작동제 알피뎀 및 콜피뎀은 임상적으로 최면제로서 처방되며, 이것은 BENZODIAZEPINE1 결합 부위에서 작용하는 공지된 항불안제와 관련된 진정 효과의 적어도 일부가 $\alpha 1$ 서브유닛을 함유하는 GABA_A 수용체를 통해 매개된다는 것을 제시한다. 따라서, $\text{GABA}_A/\alpha 2$, $\text{GABA}_A/\alpha 3$ 및 (또는) $\text{GABA}_A/\alpha 5$ 수용체 작동제가 $\text{GABA}_A/\alpha 1$ 수용체에 비해

진정 효과를 일으키는 경향성이 감소되면서 불안증 치료에 효과적일 것으로 여겨진다. 예를 들어, 문헌 [Huang, et al., *J. Med. Chem.* 2000, 43, 71-95]에 기재된 바와 같이, 4 종의 디아제팜 선택성 GABA_A 수용체 모두에 대해 고친화력 ($K_i < 25$ nM)으로 결합하는 디아제팜과는 달리, QH-ii-066은 GABA_A/ α 5 수용체에 대해서는 고친화력 ($K_i < 10$ nM)으로, GABA_A/ α 2 및 GABA_A/ α 3에 대해서는 중간 정도의 친화력 ($K_i < 50$ nM)으로, GABA_A/ α 1 수용체에 대해서는 저친화력 ($K_i > 70$ nM)으로 결합한다. 또한, α 1 작동체에 의해 발생되는 진정 또는 최면 효과를 역전시키기 위해 α 1 수용체의 길항제 또는 역작동제인 제제를 사용할 수 있다.

<12> 본 발명의 화합물은 단지 일부 GABA_A형 수용체에서 증가된 작동체 효능을 나타내고 (거나) 하나 이상의 이온 채널에서 증가된 선택적 효능을 나타내고, 불안증 및 발작증을 갖는 동물 모델에서 효과적이면서 부작용의 심각성 및 (또는) 발생률이 감소된 것으로 나타났기 때문에, 각종 중추신경계 장애의 치료 및 (또는) 예방에 유용하다. 상기 장애에는 불안 장애, 예를 들어 광장공포증이 있거나 없는 공황 장애, 공황 장애력이 없는 광장공포증, 동물 공포증 및 사회 공포증을 비롯한 다른 공포증, 강박 장애, 일반적 불안 장애, 주의력 결핍 장애, 외상후 및 급성 스트레스 장애를 비롯한 스트레스 장애, 및 일반화 또는 물질 유도 불안 장애, 신경증, 경련증; 편두통; 우울 또는 양극 장애, 예를 들어 단일 에피소드 또는 재발성 주요 우울 장애, 기분저하 장애, 양극 I 및 양극 II 조증 장애 및 순환기분 장애, 정신분열증을 비롯한 정신증 장애가 포함된다.

<13> <발명의 요약>

<14> 이러한 상황을 고려하여, 본 발명에 의해 해결하고자 하는 문제는 부작용이 거의 없는, 불안 신경증, 일반적 불안 장애, 공황 장애, 공포증, 강박 장애, 정신분열증, 심장 외상후 스트레스 장애, 우울 장애, 정신신체 장애 및 다른 정신신경 장애, 섭식 장애, 폐경 장애, 영아 자폐증 및 다른 장애, 또한 구토의 치료에 사용할 수 있는 의약을 제공하는 것이다.

<15> 본 발명자들은 상기 문제점을 갖지 않는 우수한 의약 개발을 위해 반복된 광범위한 연구를 수행하였다. 본 발명자들은 본 발명의 화합물, 즉 신규한 벤조디아제핀 유도체 및 그의 염은 유리한 약리 및 거동 효과를 갖는다는 것, 즉 본 발명의 화합물은 항불안 및 항경련 활성을 나타내면서 진정/최면/근육 이완/운동실조 부작용이 없거나 매우 감소된다 것을 발견하였다.

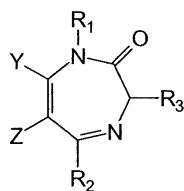
<16> 본 발명에 기재된 화합물은 문헌 [Cook, et al., *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 1928-1934]에 기재된 컴퓨터 모델링의 변형된 방법에 기초하여 합성되었다. 공지된 벤조디아제핀 제제 중, 본원에 기재된 요소 변형에 의해 수득된 이들 화합물은 상기에 기재된 GABA_A/ α 2, GABA_A/ α 3 및 (또는) GABA_A/ α 5 수용체에 대해 증가된 결합 선택성 및 (또는) 상기에 기재된 하나 이상의 GABA_A 수용체에서의 변경된 효능 및 (또는) 하나 이상의 이온 채널에서의 변경된 선택성을 갖는다. 래트의 불안증 및 마우스의 발작증에 대한 동물 모델 및 래트의 부작용 모델에서 테스트된 이들 화합물은 경구 활성을 갖고 항불안 및 항경련 활성을 가지면서 부작용의 심각성 및 (또는) 발생률은 감소된 것으로 나타났다.

<17> 본 발명의 하나의 목적은, 불안 신경증, 공포증, 강박 장애, 공황 장애, 일반화된 불안 장애, 정신분열증, 심장 외상후 스트레스 장애, 우울 장애, 정신신체 장애 및 다른 정신신경 장애, 섭식 장애, 폐경 장애, 영아 자폐증 및 다른 장애의 치료에 사용가능한, 필수 성분으로서 상기 벤조디아제핀 유도체 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염을 함유하는 의약을 제공하는 것이다.

<18> 본 발명은 각종 GABA_A 수용체에서의 바람직한 향상된 작동체 효능, 및 항불안 및 항경련 효능에 대한 바람직한 거동 프로파일을 갖고, 부작용 효능은 감소된 벤조디아제핀 유도체의 균을 기재한다. 본 발명에 따른 화합물은 GABA_A/ α 2, GABA_A/ α 3 및 GABA_A/ α 5 수용체의 작동체 활성을 갖는다. 본 발명의 화합물은 항불안 및 항경련 효과를 가지면서, 감소된 진정-최면 활성을 갖는다.

<19> 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 프로드럭 (prodrug)을 제공한다.

화학식 I



<20>

<21> 식 중,

<22>

Y 및 Z는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(7) 위치에 적어도 치환체 $-C\equiv C-R$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하고,

<23>

R은 H, $Si(CH_3)_3$, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이며,

<24>

R₁은 H, CH₃, C₂H₄N(C₂H₅)₂, CH₂CF₃, CH₂C≡CH 및 알킬 시클로프로필 중 하나이고,

<25>

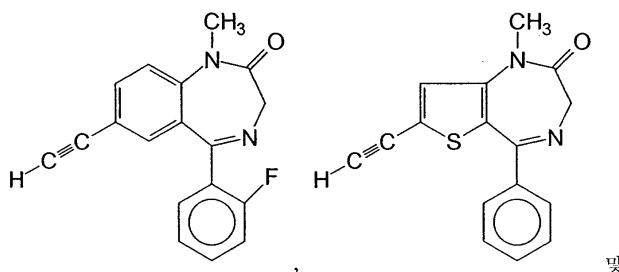
R₂는 적어도 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환 5 또는 6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이며, 치환된 경우 치환체는 2' 위치에서 F, Cl, Br 및 NO₂ 중 하나 이상이고,

<26>

R₃은 H, OH, OCON(CH₃)₂, COOCH₃ 및 COOC₂H₅ 중 하나이다.

<27>

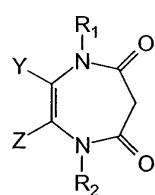
바람직한 화학식 I에 따른 화합물은 하기 화합물을 포함한다.



<28>

<29> 본 발명의 다른 면은 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 염 또는 프로드럭을 제공한다.

화학식 II



<30>

<31> 식 중,

<32>

Y 및 Z는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(7) 위치에 적어도 치환체 $-C\equiv C-R$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터

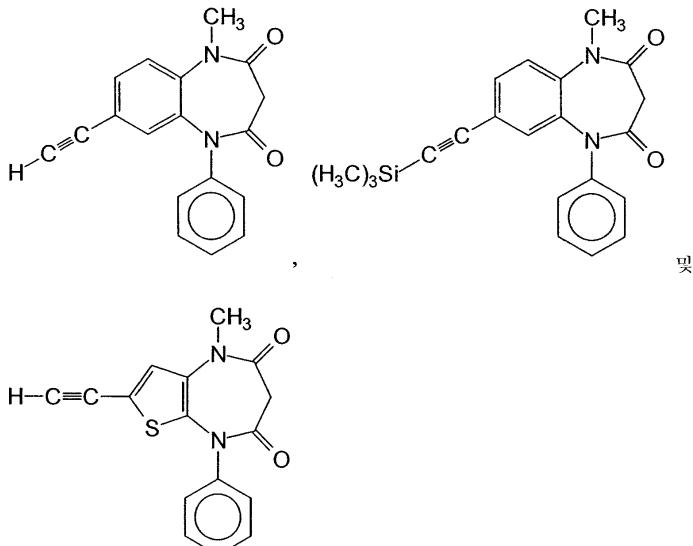
선택된 고리를 형성하고,

<33> R은 H, Si(CH₃)₃, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이며,

<34> R₁은 H, CH₃, C₂H₅N(C₂H₅)₂, CH₂CF₃, CH₂C≡CH 및 알킬 시클로프로필 중 하나이고,

<35> R₂는 적어도 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환 5 또는 6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이며, 치환된 경우 치환체는 2' 위치에서 F, Cl, Br 및 NO₂ 중 하나 이상이다.

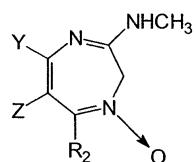
<36> 바람직한 화학식 II에 따른 화합물은 하기 화합물을 포함한다.



<37>

<38> 본 발명의 또 다른 면은 하기 화학식 III의 화합물, 또는 그의 염 또는 프로드력을 제공한다.

화학식 III



<39>

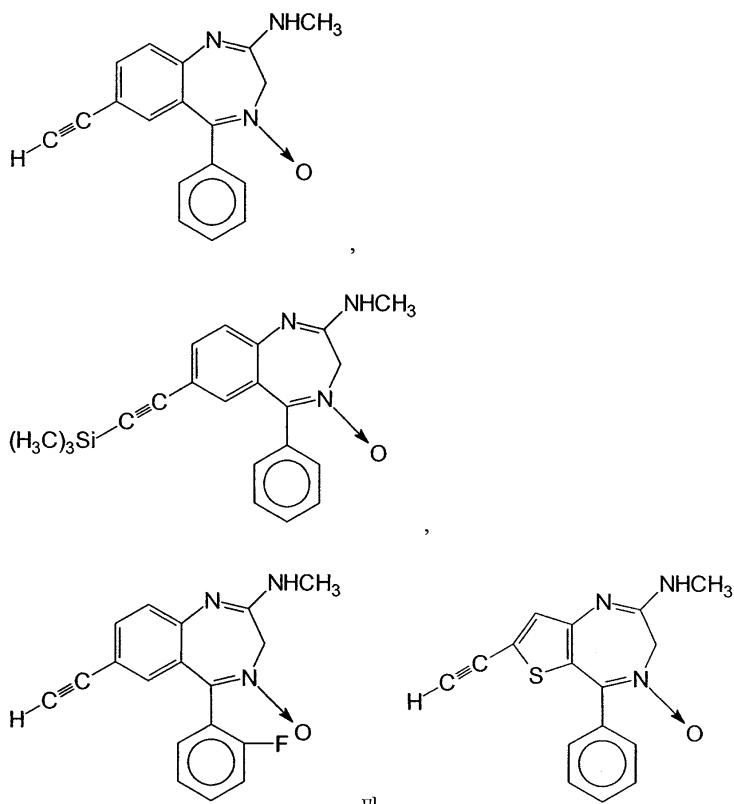
식 중,

<41> Y 및 Z는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(7) 위치에 적어도 치환체 -C≡C-R로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하고,

<42> R은 H, Si(CH₃)₃, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이며,

<43> R₂는 적어도 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환 5 또는 6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이고, 치환된 경우 치환체는 2' 위치에서 F, Cl, Br 및 NO₂ 중 하나 이상이다.

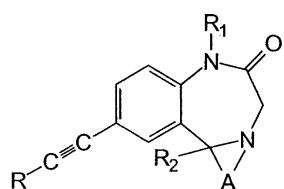
<44> 바람직한 화학식 III에 따른 화합물은 하기 화합물을 포함한다.



<45>

<46> 또한, 본 발명은 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 염 또는 프로드력을 제공한다.

화학식 IV



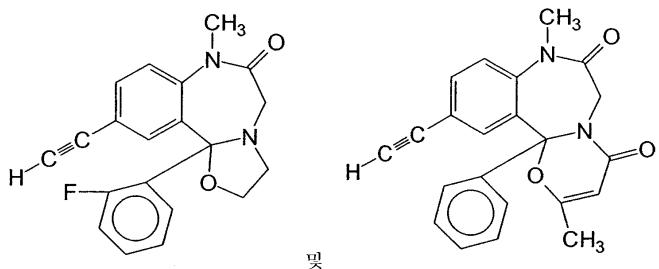
<47>

<48> 식 중,

<49> R은 H, Si(CH₃)₃, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이고,<50> R₁은 H, CH₃, C₂H₄N(C₂H₅)₂, CH₂CF₃, CH₂C≡CH 및 알킬 시클로프로필 중 하나이며,<51> R₂는 적어도 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환 5 또는 6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이고, 치환된 경우 치환체는 2' 위치에서 F, Cl, Br 및 NO₂ 중 하나 이상이며,

<52> A는 에톡시드 또는 프로폭시드이다.

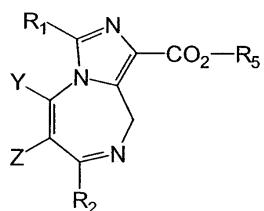
<53> 바람직한 화학식 IV에 따른 화합물은 하기 화합물을 포함한다.



<54>

<55> 또다른 면에서, 본 발명은 하기 화학식 V의 화합물, 또는 그의 염 또는 프로드력을 제공한다.

화학식 V



<56>

<57> 식 중,

<58> Y 및 Z는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(8) 위치에 적어도 치환체 $-C\equiv C-R$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하고,

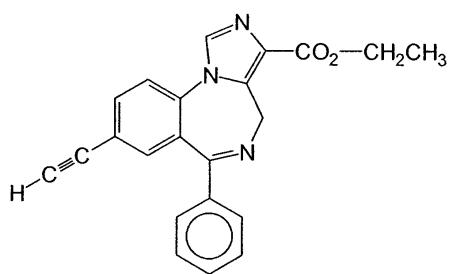
<59> R은 H, $Si(CH_3)_3$, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이며,

<60> R_1 은 H, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $CH_2C\equiv CH$, 알킬 및 시클로프로필 중 하나이고,

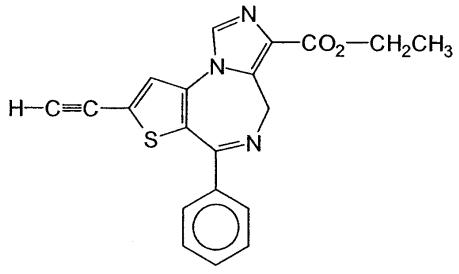
<61> R_2 는 적어도 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환 5 또는 6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이며, 치환된 경우 치환체는 2' 위치에서 F, Cl, Br 및 NO_2 중 하나 이상이고,

<62> R_5 는 분지쇄 또는 직쇄 C_1 내지 C_4 할로겐화 또는 비할로겐화 알킬 또는 메틸 시클로프로필이다.

<63> 바람직한 화학식 V에 따른 화합물은 하기 화합물을 포함한다.

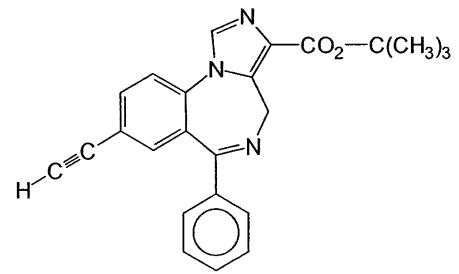


,

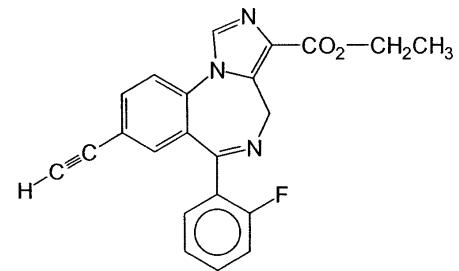


,

<64>



및

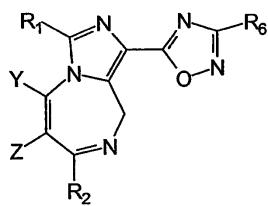


<65>

<66>

또 다른 면에서, 본 발명은 하기 화학식 VI, 또는 그의 염 또는 프로드럭을 제공한다.

화학식 VI



<67>

식 중,

<68>

Y 및 Z는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(8) 위치에 적어도 치환체 $-C\equiv C-R$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하고,

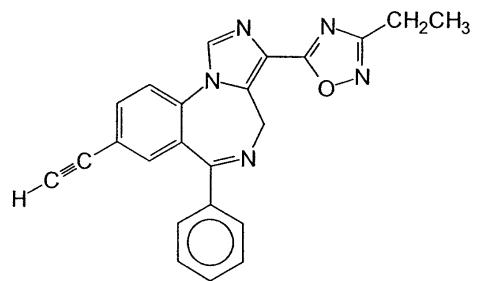
<70> R은 H, Si(CH₃)₃, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이며,

<71> R₁은 H, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃ 및 시클로프로필 중 하나이고,

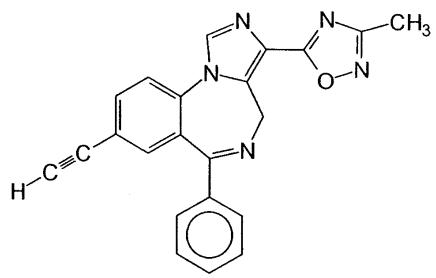
<72> R₂는 적어도 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환 5 또는 6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이며, 치환된 경우 치환체는 2' 위치에서 F, Cl, Br 및 NO₂ 중 하나 이상이고,

<73> R₆은 분자체 또는 직쇄 C₁ 내지 C₄ 알킬 또는 메틸 시클로프로필이다.

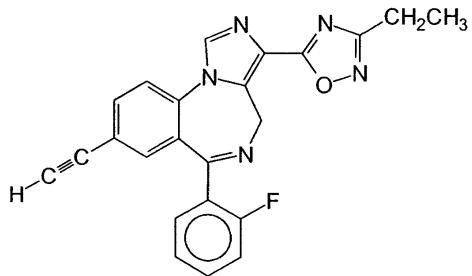
<74> 바람직한 화학식 VI에 따른 화합물은 하기 화합물을 포함한다.



,



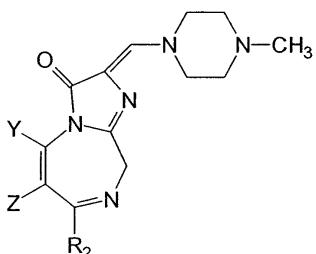
및



<75>

<76> 또한, 본 발명은 하기 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 염 또는 프로드력을 제공한다.

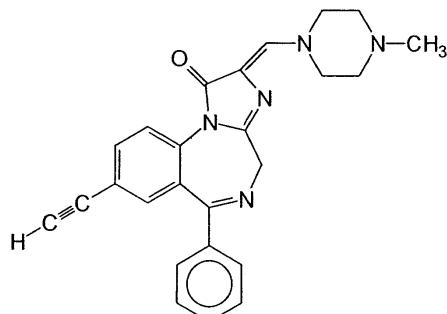
화학식 VII



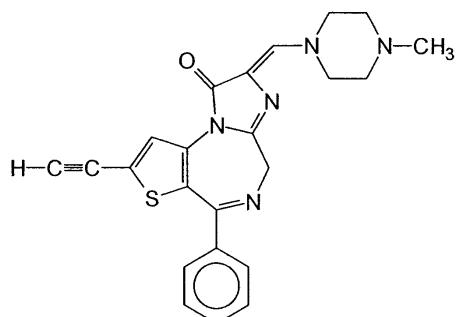
<77>

<78> 식 중,

- <79> Y 및 Z는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(8) 위치에 적어도 치환체 $-C\equiv C-R$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하고,
- <80> R은 H, $Si(CH_3)_3$, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이며,
- <81> R_2 는 적어도 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환 5 또는 6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이며, 치환된 경우 치환체는 2' 위치에서 F, Cl, Br 및 NO_2 중 하나 이상이다.
- <82> 바람직한 화학식 VII에 따른 화합물은 하기 화합물을 포함한다.



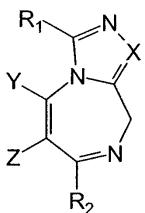
및



<83>

<84> 또한, 본 발명은 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 염 또는 프로드럭을 제공한다.

화학식 VIII



<85>

<86> 식 중,

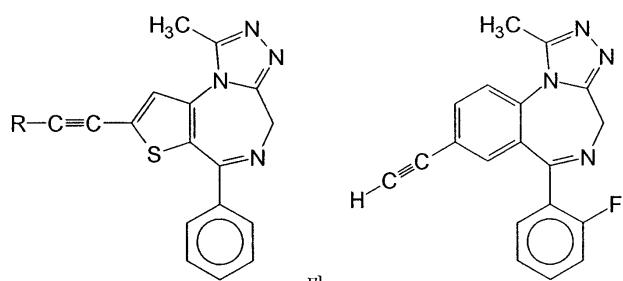
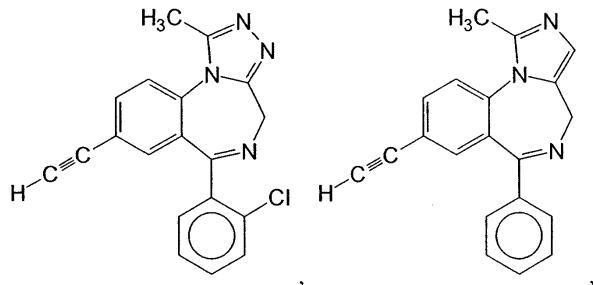
<87> Y 및 Z는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(8) 위치에 적어도 치환체 $-C\equiv C-R$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하고,

<88> X는 N 또는 CH이며,

<89> R은 H, $Si(CH_3)_3$, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이고,<90> R_1 은 H, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 또는 시클로프로필이며,<91> R_2 는 적어도 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환 5 또는 6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이며, 치환된 경

우 치환체는 2' 위치에서 F, Cl, Br 및 NO₂ 중 하나 이상이다.

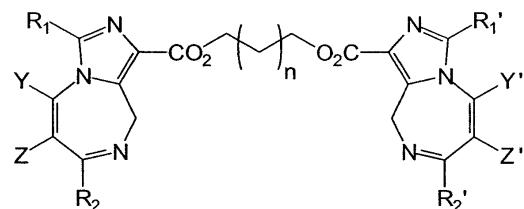
<92> 바람직한 화학식 VIII의 화합물은 하기 화합물을 포함한다.



<93>

<94> 본 발명의 또 다른 면은 하기 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 염 또는 프로드력을 제공한다.

화학식 IX



<95>

<96> 식 중,

<97> n은 0 내지 4이고,

<98> Y 및 Z는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(8) 위치에 적어도 치환체 -C≡C-R로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하며,

<99> R은 H, Si(CH₃)₃, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이고,

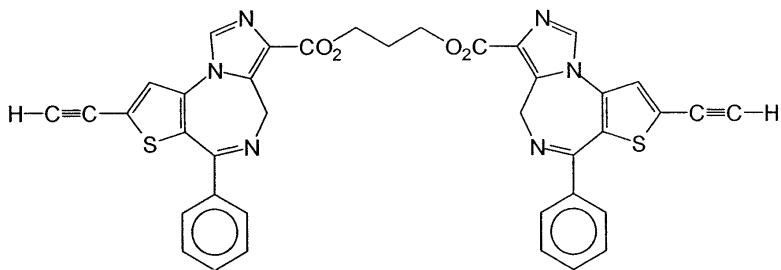
<100> Y' 및 Z'는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(8)' 위치에 적어도 치환체 -C≡C-R'로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하며,

<101> R'는 H, Si(CH₃)₃, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이고,

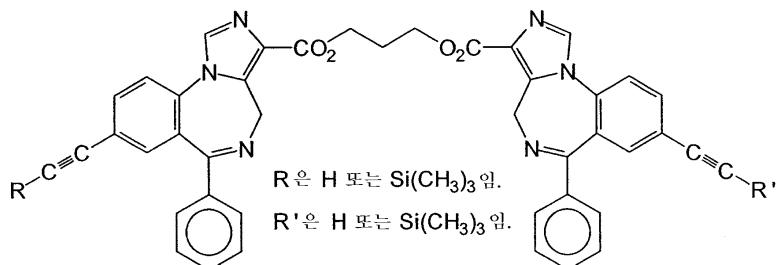
<102> R₁ 및 R₁'는 독립적으로 H, CH₃, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₃ 및 시클로프로필 중 하나이며,

<103> R₂ 및 R₂'는 독립적으로 적어도 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환 5 또는 6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이고, 치환된 경우 치환체는 2' 위치에서 F, Cl, Br 및 NO₂ 중 하나 이상이다.

<104> 바람직한 화학식 IX에 따른 화합물은 하기 화합물을 포함한다.



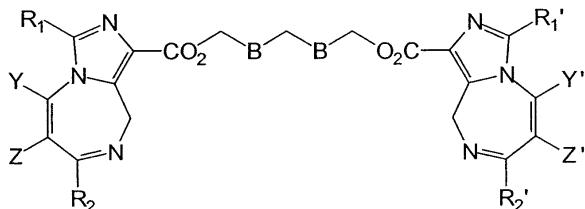
및



<105>

<106> 본 발명의 또 다른 면은 하기 화학식 X의 화합물, 또는 그의 염 또는 프로드력을 제공한다.

화학식 X



<107>

<108> 식 중,

<109> Y 및 Z는 2개의 삼입된 탄소 원자와 함께, C(8) 위치에 적어도 치환체 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하고,

<110> R은 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이며,

<111> Y' 및 Z'는 2개의 삼입된 탄소 원자와 함께, C(8)' 위치에 적어도 치환체 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}'$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하고,

<112> R'은 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이며,

<113> R_1 및 R_1' 는 독립적으로 H, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 및 시클로프로필 중 하나이고,

<114> R_2 및 R_2' 는 독립적으로 적어도 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환 5 또는 6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이며, 치환된 경우 치환체는 2' 위치에서 F, Cl, Br 및 NO_2 중 하나 이상이고,

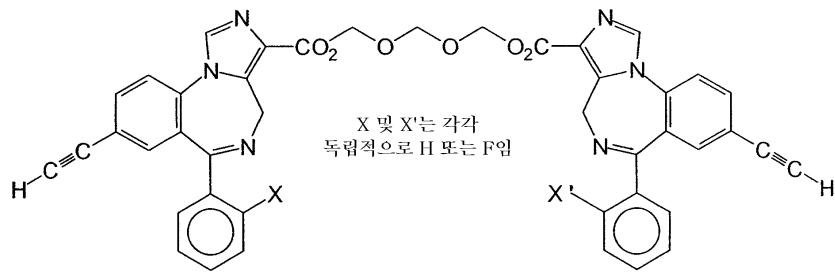
<115> B는 O 또는 NH이며,

<116> $-\text{BCH}_2\text{B}-$ 는 임의로 $-\text{N}(\text{R}_7)-\text{N}(\text{R}_7)-$ 로 대체되고,

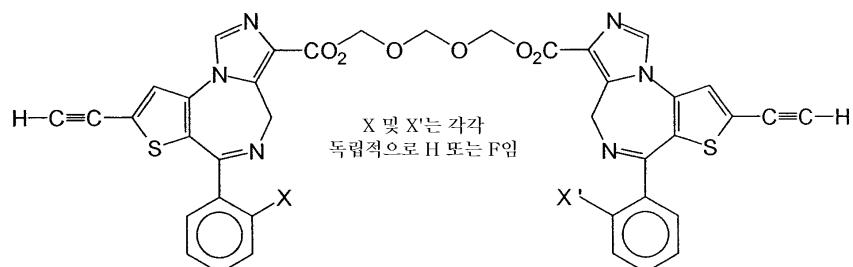
<117> R_7 은 H, CH_3 , 알킬 및 시클로알킬 중 하나이다.

<118>

바람직한 화학식 X에 따른 화합물은 하기 화합물을 포함한다.



및

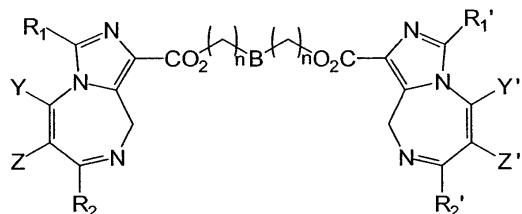


<119>

<120>

또한, 본 발명은 하기 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 염 또는 프로드럭을 제공한다.

화학식 XI



<121>

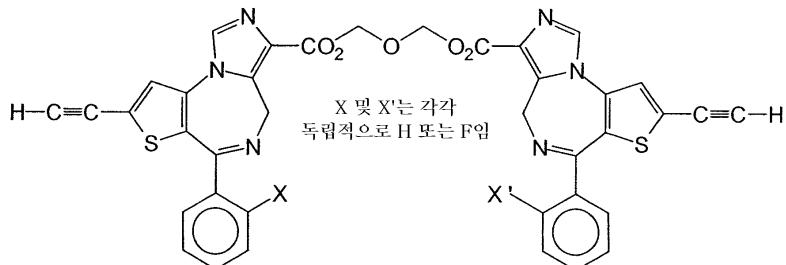
<122> 식 중,

<123> n은 1 또는 2이고,

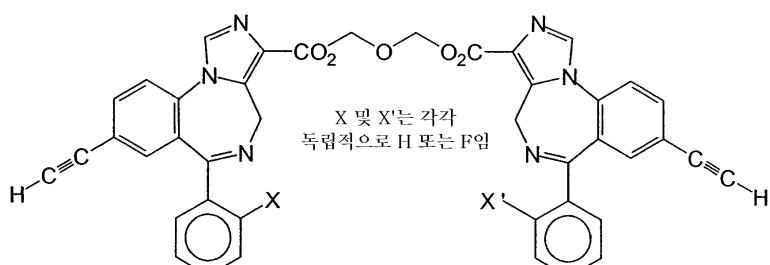
<124> Y 및 Z는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(8) 위치에 적어도 치환체 $-C\equiv C-R$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하며,<125> R은 H, $Si(CH_3)_3$, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이고,<126> Y' 및 Z'는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(8)' 위치에 적어도 치환체 $-C\equiv C-R'$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하며,<127> R'는 H, $Si(CH_3)_3$, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이고,<128> R_1 및 R_1' 는 독립적으로 H, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 및 시클로프로필 중 하나이며,<129> R_2 및 R_2' 는 독립적으로 적어도 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환 5 또는 6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이고, 치환된 경우 치환체는 2' 위치에서 F, Cl, Br 및 NO_2 중 하나 이상이며,<130> B는 0, NH 또는 $-N(R_7)-N(R_7)-O$ 고,

<131> R_7 은 H, CH_3 , 알킬 및 시클로알킬 중 하나이다.

<132> 바람직한 화학식 XI에 따른 화합물은 하기 화합물을 포함한다.



四

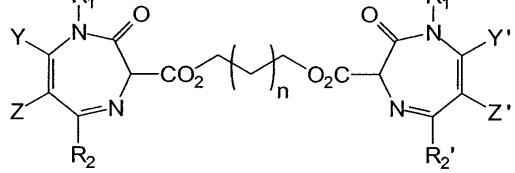


<133>

134

在這一個時代，我們已經不能不考慮到這些問題，因為它們已經開始影響到我們的生活。

۲۷۷



<135>

식 중,

n 은 0 내지 4이고,

Y 및 Z는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(7) 위치에 적어도 치환체 $-C\equiv C-R$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하며,

R은 H, Si(CH₃)₃, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이고,

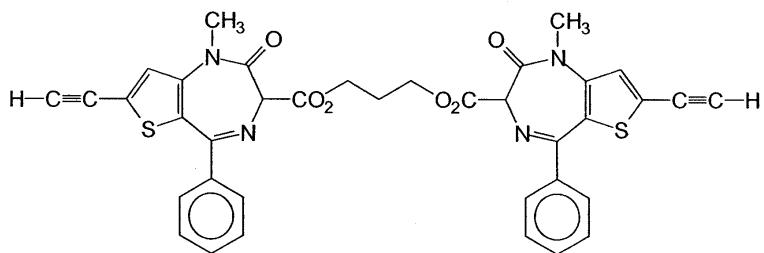
Y' 및 Z' 는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, $C(7)'$ 위치에 적어도 치환체 $-C\equiv C-R'$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하며.

R' 는 H , $Si(CH_3)_3$, t -부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이고,

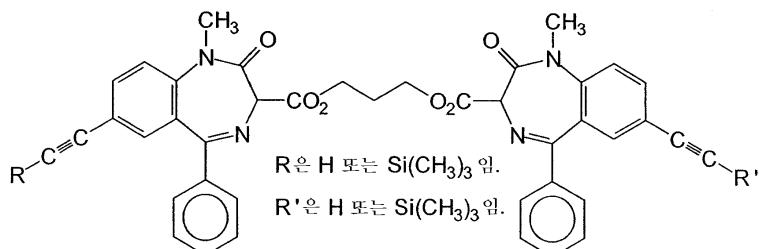
R_1 및 R_1' 는 독립적으로 H , CH_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_3 및 시클로프로필 중 하나이며.

R_2 및 R_2' 는 독립적으로 적어도 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환 5 또는 6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이며 치환된 경우 치환체는 2' 위치에서 F, Cl, Br 및 NO₂ 중 하나 이상이다

바람직한 화학식 XII에 따른 화합물을 하기 화합물을 포함한다.



및

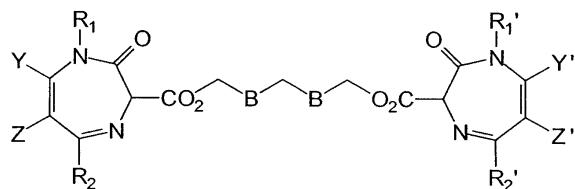


<145>

<146>

본 발명의 또 다른 면은 하기 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 염 또는 프로드력을 제공한다.

화학식 XIII



<147>

<148>

식 중,

<149>

Y 및 Z는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(7) 위치에 적어도 치환체 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하고,

<150>

R은 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이며,

<151>

Y' 및 Z'는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(7)' 위치에 적어도 치환체 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}'$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하고,

<152>

R'은 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이며,

<153>

R_1 및 R_1' 는 독립적으로 H, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 및 시클로프로필 중 하나이고,

<154>

R_2 및 R_2' 는 독립적으로 적어도 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환 5 또는 6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이며, 치환된 경우 치환체는 2' 위치에서 F, Cl, Br 및 NO_2 중 하나 이상이고,

<155>

B는 O 또는 NH이며,

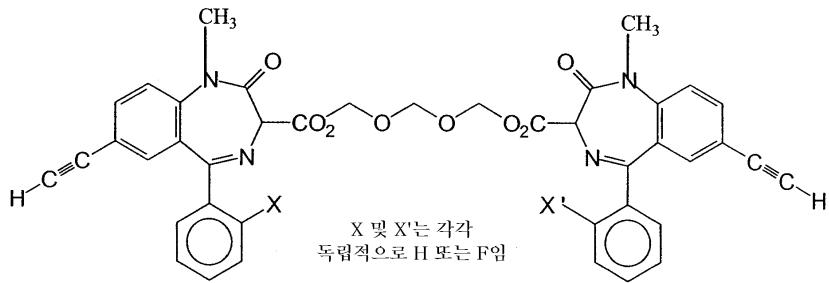
<156>

$-\text{BCH}_2\text{B}-$ 는 임의로 $-\text{N}(\text{R}_7)-\text{N}(\text{R}_7)-$ 로 대체되고,

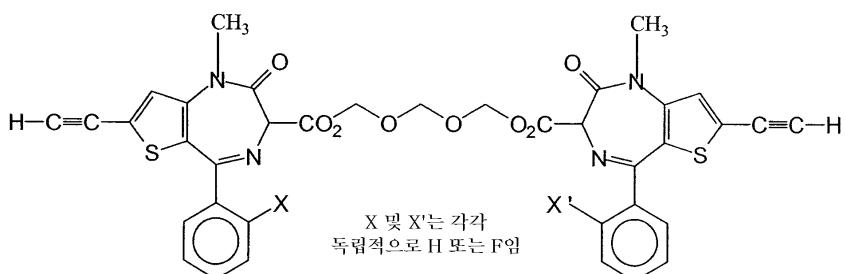
<157>

R_7 은 H, CH_3 , 알킬 및 시클로알킬 중 하나이다.

<158> 바람직한 화학식 XIII에 따른 화합물은 하기 화합물을 포함한다.



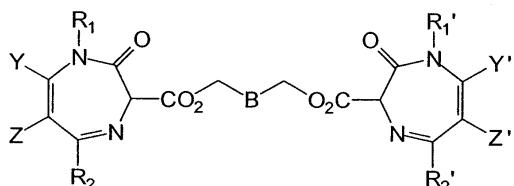
및



<159>

<160> 본 발명의 또 다른 면은 하기 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 염 또는 프로드럭을 제공한다.

화학식 XIV



<161>

<162> 식 중,

<163> Y 및 Z는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(7) 위치에 적어도 치환체 $-C\equiv C-R$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하고,

<164> R은 H, $Si(CH_3)_3$, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이며,

<165> Y' 및 Z'는 2개의 삽입된 탄소 원자와 함께, C(7)' 위치에 적어도 치환체 $-C\equiv C-R'$ 로 치환된, 페닐 및 티에닐로부터 선택된 고리를 형성하고,

<166> R'은 H, $Si(CH_3)_3$, t-부틸, 이소프로필, 메틸 또는 시클로프로필이며,

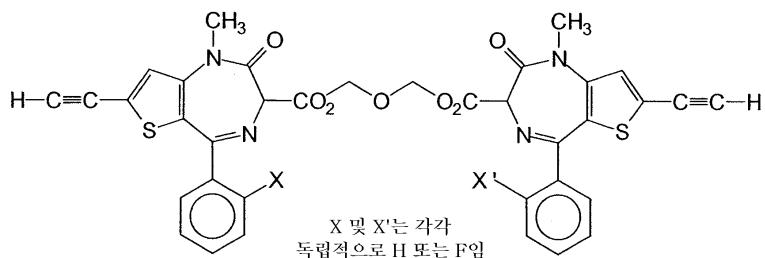
<167> R_1 및 R_1' 는 독립적으로 H, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 및 시클로프로필 중 하나이며,

<168> R_2 및 R_2' 는 독립적으로 적어도 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환 5 또는 6원 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이며, 치환된 경우 치환체는 2' 위치에서 F, Cl, Br 및 NO_2 중 하나 이상이고,

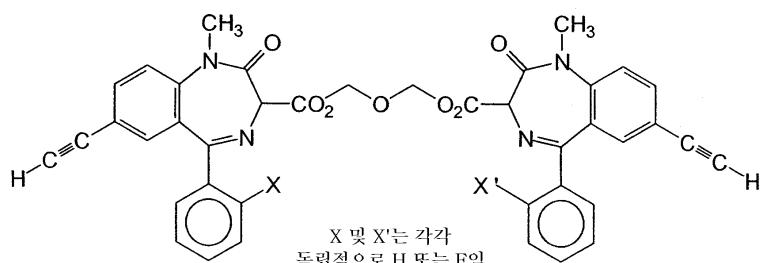
<169> B는 O, NH 또는 $-N(R_7)-N(R_7)-\circ$ 며,

<170> R_7 은 H, CH_3 , 알킬 및 시클로알킬 중 하나이다.

<171> 바람직한 화학식 XIV에 따른 화합물은 하기 화합물을 포함한다.



및

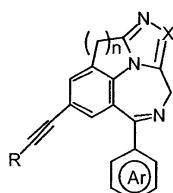


<172>

<173>

본 발명의 다른 화학식 XV의 화합물은 하기와 같다.

화학식 XV



<174>

식 중,

<176>

n은 1 또는 2이고,

<177>

R은 H, SiMe₃, tBu, CH₃ 또는 이며,

<178>

Ar은 페닐, 2'-플루오로페닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜 또는 2-피리딜 N-0°이고,

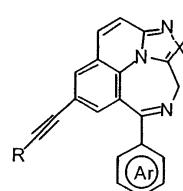
<179>

X는 N 또는 CH이다.

<180>

본 발명의 또 다른 화학식 XVI의 화합물은 하기와 같다.

화학식 XVI



<181>

식 중,

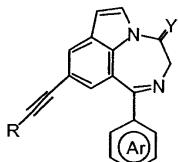
<183> R은 H, SiMe₃, tBu, CH₃ 또는 이고,

<184> Ar은 페닐, 2'-플루오로페닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-페리딜 또는 2-페리딜 N-0이며,

<185> X는 N 또는 CH이다.

<186> 본 발명의 또 다른 화학식 XVII의 화합물은 하기와 같다.

화학식 XVII



<187>

<188> 식 중,

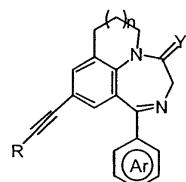
<189> R은 H, SiMe₃, tBu, CH₃ 또는 이고,

<190> Ar은 페닐, 2'-플루오로페닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-페리딜 또는 2-페리딜 N-0이며,

<191> Y는 O, S 또는 NHCH₃이다.

<192> 본 발명의 또 다른 화학식 XVIII의 화합물은 하기와 같다.

화학식 XVIII



<193>

<194> 식 중,

<195> n은 0 또는 1이고,

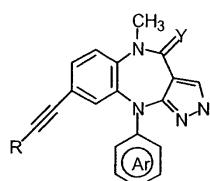
<196> R은 H, SiMe₃, tBu, CH₃ 또는 이며,

<197> Ar은 페닐, 2'-플루오로페닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-페리딜 또는 2-페리딜 N-0이고,

<198> Y는 O, S 또는 NHCH₃이다.

<199> 본 발명의 또 다른 화학식 XIX의 화합물은 하기와 같다.

화학식 XIX



<200>

<201> 식 중,

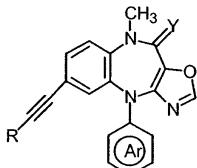
<202> R은 H, SiMe₃, tBu, CH₃ 또는 이고,

<203> Ar은 폐닐, 2'-플루오로페닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜 또는 2-피리딜 N-O이며,

<204> Y는 O, S 또는 NHCH_3 이다.

<205> 본 발명의 또 다른 화학식 XX의 화합물은 하기와 같다.

화학식 XX



<206>

<207> 식 중,

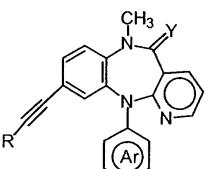
<208> R은 H, SiMe₃, tBu, CH₃ 또는 이고,

<209> Ar 은 페닐, 2'-플로우로페닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-페리딜 또는 2-페리딜 N-O이며.

<210> Y는 O, S 또는 NHCH_2 이다.

<211> 본 별명의 또 다른 학학식 XII의 학학물을 하기와 같다.

화학식 XXI



<212>

<213> 식 중,

<214> R은 H, SiMe₃, tBu, CH₃ 또는 이고,

<215> Ar은 페닐, 2'-플루오로페닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-페리딜 또는 2-페리딜 N-O이고,

<216> Y 는 O , S 또는 NHCH_3 이다.

<217> 또한, 삼기 화학식 XV 내지 XXI에서 R은 CF_3 , CCl_3 또는 CBr_2Cl 일 수 있다.

<218> 본 발명의 또 다른 면은, 제약학적으로 허용되는 담체 중의 상기 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 상기 제약학적으로 허용되는 담체는 당업계에 공지되어 있다.

<219> 본 발명의 또 다른 면은, 불안증 치료 및 (또는) 예방을 필요로 하는 환자에게 유효량의 상기 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 그의 프로드럭을 투여하는 것을 포함하는 불안증의 치료 및 (또는) 예방 방법을 제공한다.

<220> 상기 실시양태에서, "알킬"은 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄, 할로겐화 또는 비할로겐화 알킬기를 의미한다. "시클로알킬"은 탄소수 3 내지 7인 것을 의미한다. 또한, 상기 실시양태에서 "시클릭"의 경우 페닐기가 바람직하고, "헤테로시클릭"의 경우 2-페리딘 또는 2- 또는 3-티오펜이 바람직하다.

<221> 본 발명의 화합물은 GABA_A/α2, GABA_A/α3 및 (또는) GABA_A/α5 수용체에서의 증가된 작동제 효능에 의해 항불안

활성을 나타내는 GABA_A 수용체 리간드이다. 본 발명에 따른 화합물은 GABA_A/α1 수용체에 비해 GABA_A/α2, GABA_A/α3 및 (또는) GABA_A/α5 수용체에 대해 2배 이상, 적합하게는 5배 이상, 유리하게는 10배 이상의 선택적 효능을 가질 수 있다. 그러나, GABA_A/α2, GABA_A/α3, 및 (또는) GABA_A/α5 수용체에 대한 작동제 효능에 있어서 선택적이지 않은 화합물도 본 발명의 범위내에 포함된다. 이러한 화합물은 GABA_A/α1 수용체에서의 감소된 효능에 의해 감소된 진정-최면/근육 이완/운동실조 활성을 가지면서 항불안 활성을 나타냄으로써 바람직하게 가능 선택성을 나타낸다.

<222> 의약에 사용하기 위해, 화학식 I 내지 XXI의 화합물의 염은 제약학적으로 허용되는 염이다. 그러나, 다른 염도 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 제조에 유용할 수 있다. 본 발명의 적합한 제약학적으로 허용되는 염으로는, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물 용액을 염산, 황산, 메탄술폰산, 푸마르산, 말례산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 옥살산, 시트르산, 타르타르산, 탄산 또는 인산과 같은 제약학적으로 허용되는 산 용액과 혼합하여 제조할 수 있는 산 부가염이 포함된다. 또한, 본 발명의 화합물이 산성 잔기를 갖는 경우, 그의 적합한 제약학적으로 허용되는 염으로는 알칼리 금속염, 예를 들어 나트륨염 또는 칼륨염, 알칼리 토금속염, 예를 들어 칼슘염 또는 마그네슘염, 및 적합한 유기 리간드와의 염, 예를 들어 4급 암모늄염이 포함된다.

<223> 본 발명의 범위내에는 상기 화학식 I 내지 XXI의 화합물의 프로드럭이 포함된다. 일반적으로, 이러한 프로드럭은 요구되는 화학식 I 내지 XXI의 화합물로 생체내에서 용이하게 전환가능한 화학식 I 내지 XXI의 화합물의 관능성 유도체이다. 적합한 프로드럭 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상적인 방법은, 예를 들어 문헌 [Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다.

<224> 본 발명에 따른 화합물이 1개 이상의 비대칭 중심을 갖는 경우, 따라서 상기 화합물은 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물이 2개 이상의 비대칭 중심을 갖는 경우, 상기 화합물은 또한 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 모든 상기 이성질체 및 임의 비율의 그의 혼합물은 본 발명의 범위내에 포함되는 것임을 이해하여야 한다.

<225> 본 발명에 따른 화합물은 항불안 활성을 나타내며, 이는 (예를 들어, 상황 불안증 또는 방어적 금단증의) 항불안 효능에 대한 임상전 테스트에서의 양성 반응에 의해 래트에서 입증될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 실질적으로 진정 및 운동실조 효과가 없으며, 이는 각각 운동 활성 테스트 및 회전자막대 (rotorod) 파라다임으로부터 얻어진 적절한 결과에 의해 확인할 수 있다.

<226> 또한, 본 발명에 따른 화합물은 항경련 활성을 나타낼 수 있다. 이는 설치류의 펜틸렌테트라졸 유도된 발작의 차단 능력에 의해 입증할 수 있다.

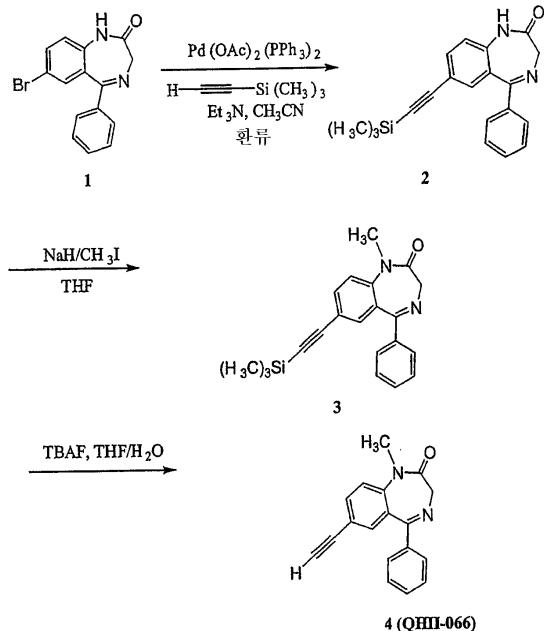
<227> 또한, 본 발명은 1 종 이상의 본 발명의 화합물을 제약학적으로 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 이들 조성물은 경구, 비경구, 비강내, 설하 또는 직장 투여용, 또는 흡입 또는 통기 투여용 단위 투여 형태, 예를 들어 정제, 환제, 캡슐, 분말, 과립, 멸균 비경구 용액 또는 혼탁액, 계량된 에어로졸 또는 액상 분무제, 점액제, 앰플, 자동 주사 장치 또는 좌약 형태이다. 또한, 본 발명의 화합물이 적절 양의 약물을 연속식으로 전달하도록 설계된 경피 패치중으로 혼입될 수 있다고 생각된다. 정제와 같은 고형 조성물을 제조하기 위해, 원칙적인 활성 성분이 제약학적 담체, 예를 들어 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 솔비톨, 탈크, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘 또는 검과 같은 통상의 정제화 성분, 및 다른 제약학적 희석제, 예를 들어 물과 혼합되어 본 발명의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염을 위한 균일한 혼합물을 함유하는 고형의 예비제형 조성물을 형성한다. 이들 예비제형 조성물을 균일한 것으로 언급하는 경우, 활성 성분은 조성물 전체에 걸쳐 균일하게 분산되어 조성물이 정제, 환제 및 캡슐과 같은 동등하게 효과적인 단위 투여량으로 용이하게 분할될 수 있다는 것을 의미한다. 그 후, 상기 고형 예비제형 조성물은 본 발명의 활성 성분 0.1 내지 약 500 mg을 함유하는 상기 기재된 유형의 단위 투여 형태로 분할된다. 통상의 단위 투여 형태는 1 내지 100 mg, 예를 들어 1, 2, 5, 10, 25, 50 또는 100 mg의 활성 성분을 함유한다. 신규한 조성물의 정제 또는 환제는 코팅되거나 달리 배합되어 장시간 작용하는 이점을 얻게 하는 투여량을 제공할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여량 및 외부 투여량 성분을 포함할 수 있고, 후자는 형성제 위의 외피 형태이다. 상기 2종의 성분은 위장에서 봉해에 저항하며 내부 성분이 십이지장중으로 손상되지 않고서 이동하게 하거나 서방형이도록 하는 장관 (enteric) 층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질, 예를 들어 많은 중합체 산을 포함하는 물질 및 중합체 산과 셀랙, 세틸 알코올 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질과의 혼합물이 상기 장관 층 또는 코팅물에 사용될 수 있다.

<228> 본 발명의 신규한 조성물이 경구 투여 또는 주사에 의해 흡입될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적합하게 향미화된 시럽, 수성 또는 유성 혼탁액, 및 목화씨유, 참깨유, 코코넛유 또는 땅콩유와 같은 식용가능한 오일과의 향미화된 에멀젼 뿐만 아니라 엘릭서 및 유사한 제약상 비허클을 포함한다. 수성 혼탁액에 적합한 분산제 또는 혼탁화제는 합성 및 천연 검, 예를 들어 트래거캔스, 아카시아, 알기네이트, 텍스트란, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴을 포함한다.

<229> 불안증 치료에서, 적합한 투여량 수준은 1일 당 약 0.01 내지 250 mg/kg, 바람직하게는 1일 당 약 0.05 내지 100 mg/kg, 특히 1일 당 약 0.05 내지 5 mg/kg이다. 화합물은 1일 당 1 내지 4회의 요법으로 또는 연속식으로, 예를 들어 경피 패치의 사용을 통한 연속식으로 투여될 수 있다.

발명의 상세한 설명

반응식 1



<230>

<231> 참고 문헌¹로부터 이용가능한 브로마이드 1을 팔라듐 촉매의 존재하에 트리메틸실리아세틸렌과 반응시켜 트리메틸실릴 유사체 ^{2^{4,5,6}}을 제공하였다. 이 생성물을 메틸 요오다이드/수소화나트륨으로 메틸화시켜 N-메틸 벤조디아제핀 3을 수득하였다. 이를 플루오라이드-매개된 데실화 (desilation)하여 화합물 4 (QHII-066)를 수득하였다.

<232> QHII-066에 대한 절차

<233> 7-트리메틸실릴아세틸레노-5-페닐-1,3-디히드로벤조[e]-1,4-디아제핀-2-온 ^{4,5,8} 2.

<234> 트리에틸 아민 (30 mL) 및 CH_3CN (20 mL) 중 화합물 1¹ (1 g, 3.17 mmol, 참고 문헌 1로부터 이용가능함)과 트리메틸실릴아세틸렌 (622.7 mg, 6.34 mmol) 및 비스 (트리-페닐포스핀)-팔라듐 (II) 아세테이트 (118 mg, 0.16 mmol)의 혼합물을 가열하여 질소하에 환류시켰다. 12시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, 잔사를 $NaHCO_3$ (30 mL)의 포화 수용액으로 처리하고, CH_2Cl_2 (3x50 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 감압하에 용매의 제거후, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤, $EtOAc/헥산:1/1$)를 통해 정제하여 황색 분말로서 화합물 3을 수득하였다 (791 mg, 75 %):

mp: 190-191.5 °C; IR (KBr) 3011,

2281, 1686, 1610, 1486, 1325, 1249, 839, 700 cm⁻¹; 1H NMR (CDCl₃) δ 0.21 (s, 9H), 4.31 (s, 2H), 7.09 (d, 1H, J=8.25 Hz), 7.21-7.61 (br, 7H), 10.17 (s, 1H); MS (CI) m/e <235> (상대적 강도) 333 (M⁺+1, 100).

<236> 이 물질을 다음 단계에 사용하였다.

<237> 1-메틸-7-트리메틸실릴아세틸레노-5-페닐-1,3-디히드로벤조[e]-1,4-디아제핀-2-온 3.⁷

<238> 화합물 2 (485 mg, 1.46 mmol)의 혼합물을 0°C에서 건조 THF (20 mL)에 용해시키고, NaH (광유중 60 %, 70 mg, 1.75 mmol)을 한 부분으로 용액에 가하였다. 그 후, 슬러리를 0°C에서 20분 동안 교반하고, CH₃I (311 mg, 2.19 mmol)를 혼합물에 가하고, 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, THF를 감압하에 제거하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 [헥산/EtOAC(1:4)]로 정제하여 백색 고형물로서 표제 화합물 3 (303 mg, 60 %)을 수득하였다.

mp: 177-178 °C; IR (KBr) 2954, 2147, 1687, 1612, 1491, 1382, 1115, 1075, 839, 700 cm⁻¹; 1H NMR (CDCl₃) δ (ppm), 3.18 (s, 3H), 3.54 (d, 1H, J=10.8 Hz), 4.60 (d, 1H, J=10.8 Hz), 7.05 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J=8.58 Hz), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.37-7.42 (m, 3H); MS (EI) m/e 346 (M⁺, 90), 318 (100), 303(19), 165(22), 151(20). 분석. C₂₁H₂₂N₂OSi에 대한 이론치 : C, 72.79; H, 6.40; N, 8.08; 실측치 : C, 72.50; H, 6.68; N, 8.04.

<240> 1-메틸-7-아세틸레노-5-페닐-1,3-디히드로-벤조[e]-1,4-디아제핀-2-온 4 (QHII-066).⁷

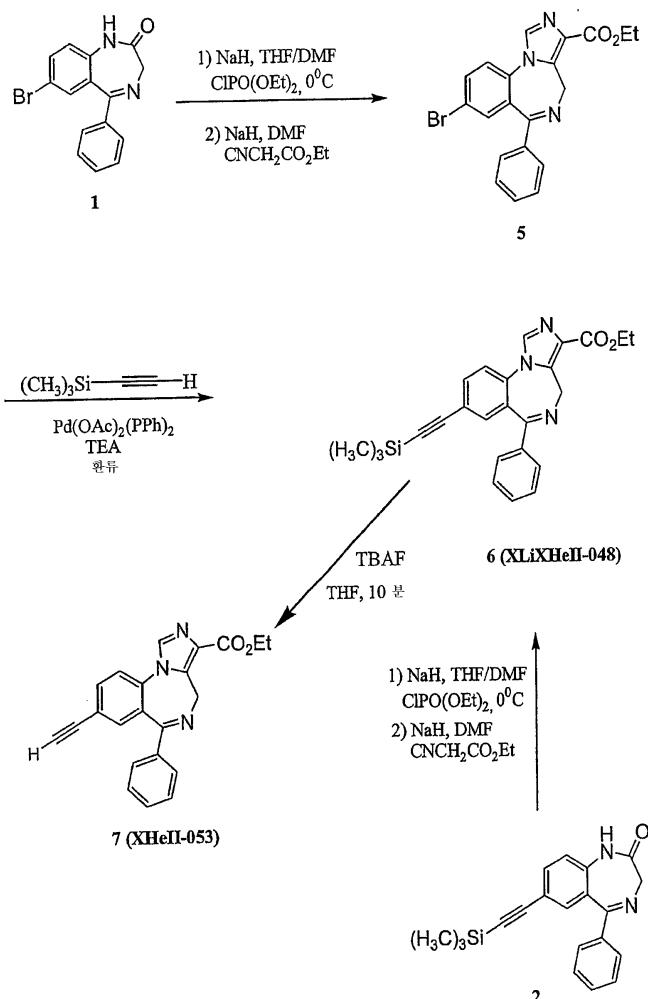
<241> THF (30 mL) 중 화합물 3 (100 mg)의 용액을 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1M)로 처리하였다. 물 (30 mL)을 가하기 전에 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 EtOAC (3x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하였다 (Na₂SO₄). 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 잔사를 세척 컬럼 (실리카겔, EtOAc/헥산:4/1)에 통과시켜 연황색 결정으로서 화합물 4 (QHII-066) (71 mg, 90 %)을 수득하였다.

mp: 163-165 °C; IR (KBr) 2965,

1680, 1605, 1387, 1121, 833, 747 cm⁻¹; 1H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 3.38 (s, 3H), 3.75 (d, 1H, J=10.8Hz), 4.80 (d, 1H, J=10.9Hz), 5.28 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H, J=8.5Hz, 2.0Hz); MS (EI) m/e (상대적 강도) 274 (M⁺, 100), 259 (12), 246 (100), 189 (12), 122(19), 105 (42). 분석. C₁₈H₁₄N₂O₂•2/3H₂O, 이론치 : C, 75.51; H, 4.89; N, 9.78.

<242> 실측치 : C, 75.59; H, 5.17; N, 9.62.

반응식 2



<243>

<244>

브로마이드 1을 수소화나트륨의 존재하에 디에틸포스포로클로라이데와 반응시킨 후, 에틸 이소시아노아세테이트를 첨가하여 에스테르 5를 수득하였다. 이를 표준 조건하에 트리메틸실릴아세틸레노 화합물 6 (XLIXHeII-048)로 전환시켰다 (Pd-매개, 헥크형 (Heck-type) 커플링)⁸. 플루오라이드를 사용한 화합물 6의 처리에 의해 표제 화합물 7 (XHeII-053)을 수득하였다.

<245>

XHe-II-053에 대한 절차

<246>

에틸 8-브로모-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 5

<247>

상기 벤조디아제핀 5를 문헌의 절차²에 유사한 화합물 1¹로부터 백색 고형물로서 수율 45 %로 수득하였다. 화합물 2:

mp: 174-175°C; IR (KBr) 2978, 1712,

1609, 1491 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.44 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.09 (d, 1H, J = 12.1

Hz), 4.38-4.49 (m, 2H), 6.08 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 7.40-7.53 (m, 6H), 7.60 (d, 1H, J =

2.2 Hz), 7.82 (dd, 1H, J = 8.6 Hz and 2.2 Hz), 7.95 (s, 1H); MS (EI) m/e (상대적

강도) 411 (34), 410 (M⁺, 8), 409 (34), 365 (61), 363 (61), 337 (100), 335 (100),

285 (21), 232, (17). 분석. C₂₀H₁₆BrN₃O₂에 대한 이론치: C, 58.55; H, 3.93; N, 10.24.

<248>

실측치: C, 58.30, H, 3.91; N, 9.90.

<249> 에틸 8-트리메틸실릴아세틸레닐-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 6
(XLiXHeII-048)^{4,5,8}

<250> 톨루엔 (20 mL)와 무수 TEA (50 mL)의 혼합 용매계중 브로마이드 5 (0.3 g, 0.73 mmol), 트리메틸실릴아세틸렌 (0.143 g, 1.46 mmol) 및 비스 (트리페닐포스핀)-팔라듐-(II)아세테이트 (55 mg, 0.073 mmol)의 혼합물을 가열하여 아르곤하에 환류시켰다. 환류하에 12시간 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 형성된 침전물을 여과하여 제거하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 NaHCO_3 (20 mL)의 포화 수용액으로 처리하고, CHCl_3 (3x25 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조하였다 (Na_2SO_4). 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤, EtOAc)에 의해 정제하여 백색 고형물로서 화합물 6 (XLiXHeII-048) (0.29 g, 93 %)을 수득하였다. 이 벤조디아제핀을 또한 동일한 절차 6 (XLiXHeII-048)에 의해 45 % 수율로 화합물 2로부터 수득할 수 있다.

mp: 170-172°C; IR (KBr) 2958, 2152, 1718 cm^{-1} ; ^1H

NMR (CDCl_3) δ 0.23 (s, 9H), 1.42 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.04 (d, 1H, J = 12.6 Hz),
4.41 (m, 2H, J = 7.2 Hz), 6.23 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 7.35-7.55 (m, 7H), 7.73 (dd, 1H, J
= 8.3 Hz, J = 1.9 Hz), 7.93 (s, 1H); MS (EI) m/e (상대적 강도) 427 (M^+ , 76), 412
(5), 381 (55), 353 (100) 303 (10), 287 (7). 분석. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}^{+1/3}$ EtOAc에 대한 이론치:
(5), 381 (55), 353 (100) 303 (10), 287 (7).

C, 69.22; H, 6.01; N, 9.20. 실측치: C, 68.87; H, 5.81; N, 9.37.

<251>

<252> 에틸 8-아세틸레닐-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 7 (XHeII-053)⁷

<253>

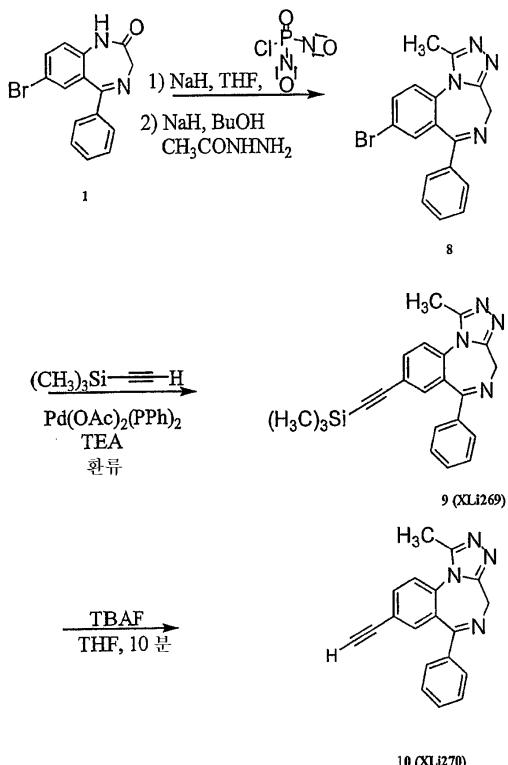
THF (15 mL)중 화합물 6 (XLiXHeII-048) (0.17 g, 0.41 mmol)의 용액을 $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.16 g, 0.62 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시킨 후, 혼합물을 H_2O (10 mL)에 가하고, EtOAc(3x25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조하였다 (Na_2SO_4). 용매를 감압하에 제거한 후, 잔사를 세척 컬럼 (실리카 젤, EtOAc)에 의해 정제하여 백색 고형물로서 화합물 7 (XHeII-053) (0.12 g, 85 %)을 수득하였다.

mp 237-239°C; IR (KBr) 3159, 3107, 2092, 1721, 1606 cm^{-1} ; ^1H

NMR (CDCl_3) δ 1.44 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.20 (s, 1H), 4.13 (d, 1H, J = 10.22 Hz),
4.41-4.48 (m, 2H), 6.11 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.42-7.63 (m, 7H), 7.81 (dd, 1H, J = 8.3
Hz and 1.8 Hz), 8.03 (s, 1H); MS (EI) m/e (상대적 강도) 355 (M^+ , 83), 309 (70),
281 (100), 253 (12), 231 (18), 178 (20). 분석. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 이론치: C,
71.63; H, 5.05; N, 11.39. 실측치: C, 71.27; H, 4.71; N, 11.03.

<254>

반응식 3



<255>

<256> 참고 문헌 1로부터 이용 가능한 브로마이드 1을 디-4-모르폴리노-포스핀산 클로라이드와 함께 교반한 후, 아세틸 히드라지드를 첨가하여 트리아졸로-벤조디아제핀 8을 수득하였다. 이 물질 8을 헥크형 커플링 반응 (TMS-C≡CH, Pd-매개) ^{4,7,8} 시켜 리간드 9를 수득하였다. 이 유사체를 반응식 3에 나타낸 바와 같이 플루오라이드 음이온과 교반하여 화합물 10 (XLi270)로 전환시켰다.

<257>

XLi270에 대한 절차

<258>

8-브로모-1-메틸-6-페닐-4H-s-트리아졸로[4,3-a][1,4]벤조디아제핀 8³

<259>

건조 THF (20 mL) 중 화합물 1¹ (1 g, 3.07 mmol)의 7-브로모-5-페닐-1,4-벤조디아제핀-2-온)의 용액을 얼음물 조에서 냉각시키고, 수소화나트륨 (152.2 mg)의 60 % 분산액을 한 부분으로 가하였다. 20분 후, 디-4-모르폴리닐포스핀산 클로라이드³ (943.9 mg, 4.76 mmol)를 0°C에서 가하고, 이를 30분 동안 교반하고, 실온으로 가온하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 그 후, 이 혼합물에 건조 부탄올 (5 mL) 중 아세틸히드라지드 (521.9 mg, 7.14 mmol)의 용액을 가하고, 교반을 10분 동안 실온에서 계속하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 부탄올 (10 mL)에 용해시키고, 5시간 동안 가열하여 환류시켰다. 부탄올을 감압하에 제거하고, 잔사를 CH₂Cl₂ (50 mL)와 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 물 층을 CH₂Cl₂ (3x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조하고 (Na₂SO₄), 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤)에 의해 정제하여 순수한 화합물 8 [539.5 mg (40 % 수율)]을 백색 고형물로서 수득하였다.

mp 268.5-270 °C; IR (KBr) 2358, 1607, 1538, 1484, 1311, 1000, 801, 697 cm⁻¹

^{1, 3} H NMR (CDCl₃) δ 2.82(s, 3H), 4.11(d, 1H, J=12.8Hz), 5.49 (d, 1H, J=12.8Hz),

7.21-7.68(m, 7H), 7.75 (dd, 1H, J=.58 Hz, J=1.5Hz); MS (EI) m/e (상대적 강도)

354 (34), (M⁺, 16), 352 (34), 325(33), 323 (34), 273 (63), 245 (31), 232 (19), 204

(100), 183(23), 177 (36), 151 (24). 분석. C₁₇H₁₃BrN₄에 대한 이론치: C, 57.81; H, 3.71;

N, 15.86. 실측치 C, 57.57; H, 3.64; N, 15.70.

<260>

- <261> 8-트리메틸실릴아세틸레닐-1-메틸-6-페닐-4H-s-트리아졸로[4,3-a][1,4]-벤조디아제핀 9.^{4,5,8} (XLi269)
- <262> EtN₃ (5 mL)와 CH₃CN (8 mL)의 혼합 용매계중 화합물 8 (8-브로모-1-메틸-6-페닐-4H-s-트리아졸로[4,3-a][1,4]-벤조디아제핀 (300 mg, 0.85 mmol), 트리메틸실릴아세틸렌 (208.5 mg, 2.12 mmol) 및 비스 (트리페닐포스핀)-팔라듐 (II) 아세테이트의 혼합물을 가열하여 질소하에 환류시켰다. 환류하에 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, H₂O (30 mL)를 가하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂ (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 감압하에 용매의 제거후, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤, EtOH/EtOAc)에 의해 정제하여 백색 고형물로서 벤조디아제핀 9 (185 mg, 60 %)를 수득하였다.

mp 229-233 °C; IR (KBr) 2957, 2156, 1609, 1537, 1491,

1424, 1315, 1249, 881, 844, 750 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.23 (s, 9H), 2.68 (s, 3H), 4.11 (d, 1H, J=12.5Hz), 5.49 (d, 1H, J=13.0Hz), 7.21-7.68(m, 7H), 7.75(dd, 1H, J=8.5Hz, J=1.5Hz); MS (EI) m/e (상대적 강도) 370 (M⁺, 80), 355 (44), 341 (60), 286 (34), 177 (51), 163 (52) 143 (100), 129 (19), 115 (28). 분석. C₂₂H₂₂N₄Si 에 대한

이론치 : C, 71.31; H, 5.98; N, 15.12. 실측치 : C, 70.90; H, 5.93; N, 15.08.

<263>

<264> 8-아세틸레닐-1-메틸-6-페닐-4H-s-트리아졸로[4,3-a][1,4]-벤조디아제핀 10 (XLi-270)⁷

<265> 무수 THF (20 mL)중 화합물 9[트리메틸실릴아세틸레닐-1-메틸-6-페닐-4H-s-트리아졸로[4,3-a]-[1,4]-벤조디아제핀 (106.4 mg, 0.288 mmol)]의 용액을 Bu₄NF (THF중 1.0 M, 112.8 mg, 0.431 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 혼합물을 H₂O (10 mL)에 가하고, CH₂Cl₂ (3x25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 감압하에 용매의 제거후, 잔사를 EtOAc로부터 결정화하여 벤조디아제핀 10 (XLi270) (66.8 mg, 80 % 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다.

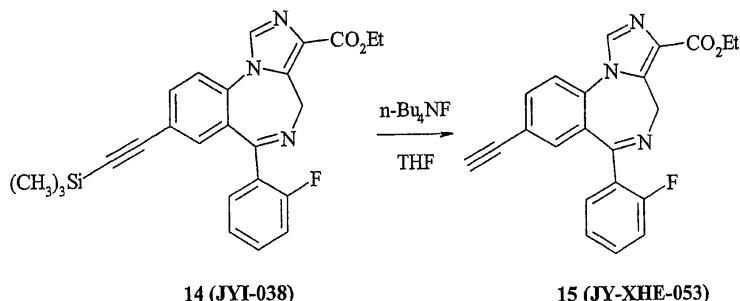
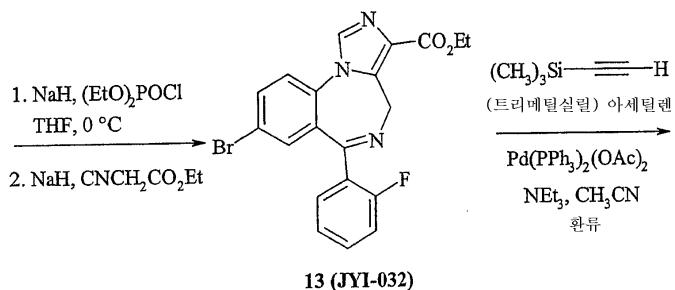
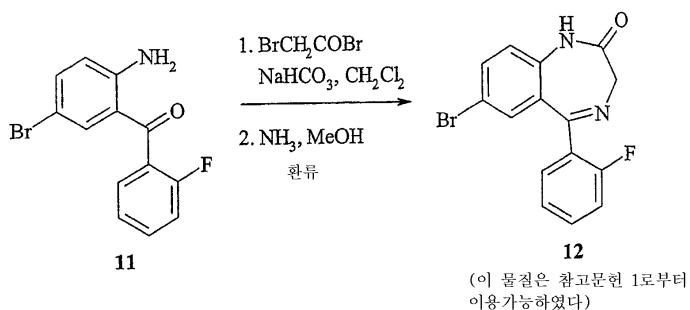
mp > 250°C (dec); IR (KBr) 3198, 2158, 1609, 1538, 1491,

1425, 1317, 1002, 838, 748, 695 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.78 (s, 3H), 3.15 (s, 1H), 4.11 (d, 2H, J=12.8Hz), 5.91 (d, 1H, J=12.8Hz), 7.35-7.85 (m, 8H); MS (EI) (상대적 강도) 298 (M⁺, 100), 269 (78), 230 (48), 228 (65), 201 (20), 127 (65), 115 (42), 101 (54). 분석. C₁₉H₁₄N₄•1/2 CH₃OH 에 대한 이론치 : C, 74.50; H, 5.13; N, 17.82. 실측치 :

C, 74.33; H, 4.83; N, 17.77,

<266>

반응식 4



<267>

<268>

반응식 4에 나타낸 바와 같이 7-브로모-2'-플루오로벤조디아제핀 12 (참고 문헌 1로부터 이용 가능함)를 수소화 나트륨 및 디에틸포스포로클로라이데이트와 반응시킨 후, 에틸 이소시아노아세테이트를 첨가하여 벤즈이미다조 중간체 13 (JYI-032)²을 수득하였다. 이 물질을 헥크형 커플링 반응⁸에서 트리메틸실릴아세틸렌과 함께 가열하여 트리메틸실릴 유사체 14 (JYI-038)를 수득하였다. 실릴기를 플루오라이드 음이온을 사용한 처리시 화합물 14로부터 제거하여 화합물 15인 XHeII-053의 2'-플루오로 유사체를 우수한 수율로 수득하였다.

<269>

절차:

<270>

에틸 8-브로모-6-(2'-플루오로페닐)-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 13 (JYI-032)

<271>

THF (50 mL) 중 화합물 12¹ (7.0 g, 21.0 mmol)의 용액을 얼음물에서 냉각시키고, 수소화나트륨 (1.0 g, 25.2 mmol)을 한 부분으로 가하였다. 30분 후, 디에틸 포스포로클로라이데이트 (5.62 g, 31.5 mmol)를 적가하고, 생성된 용액을 얼음조로부터 냉각과 함께 30분 동안 연속적으로 교반하였다. 얼음조 냉각과 함께 30분 동안 교반된 THF (10 mL) 중 에틸 이소시아노아세테이트 (4.22 g, 25.2 mmol) 및 수소화나트륨 (1.17 g, 29.4 mmol)의 용액을 가늘라를 통해 서서히 가하였다. 냉각과 함께 또다른 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 혼합물을 H₂O (10 mL)에 가하고, EtOAc (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (2x50 mL)로 세척하고, 건조하였다 (Na₂SO₄). 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/EtOAc:2/1)에 의해 정제하여 화합물 13 (JYI-032, 5.2 g, 58 %)을 백색 고형물로서 수득하였다.

mp 200-201.5 °C; IR (KBr) 2977,

1718, 1610, 1491, 1450 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.30 (t, 3 H, J = 4.2 Hz), 4.28 (bs, 1 H), 4.30 (q, 2 H, J = 4.2 Hz), 5.75 (bs, 1 H), 7.20 (t, 1 H, J = 5.6 Hz), 7.30 (t, 1 H, J = 4.5 Hz), 7.40 (s, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.85 (d, 1 H, J = 5.2 Hz), 7.96 (dd, 1 H, J = 5.2 Hz and 1.3 Hz), 8.44 (s, 1 H); MS (EI) *m/e* (상대적 강도) 428 (7), 381 (58), 355 (100), 303 (37), 274 (36), 247 (35), 234 (52), 154 (71), 127 (62). 분석. C₂₀H₁₅N₃O₂FBr

에 대한 이론치 : C, 56.09; H, 3.53; N, 9.81. 실측치 : C, 56.02; H, 3.51; N, 9.58.

<272>

에틸 8-트리메틸실릴아세틸레닐-6-(2'-플루오로페닐)-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 14 (JYI-038)

<274>

CH₃CN (80 mL)와 무수 트리에틸아민 (50 mL)의 혼합 용매계중 브로마이드 13 (JYI-032, 1.40 g, 3.3 mmol), 트리메틸실릴아세틸렌 (0.65 g, 6.6 mmol) 및 비스 (트리페닐포스핀)-팔라듐 (II) 아세테이트 (0.25 g, 0.33 mmol)의 혼합물을 가열하여 아르곤하에 환류시켰다. 환류하에 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 형성된 침전물을 여과시켜 제거하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 NaHCO₃ (40 mL)의 포화수용액으로 처리하고, CHCl₃ (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (2x20 mL)로 세척하고, 건조하였다 (Na₂SO₄). 감압하에 용매를 제거한 후, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤, 헥산/EtOAc:3/1)에 의해 정제하여 백색 고형물로서 화합물 14 (JYI-038, 1.2 g, 82 %)을 수득하였다.

mp 196-197.5 °C; IR (KBr) 2959, 2157, 1709, 1613, 1494, 1451,

1252 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.20 (s, 9 H), 1.32 (t, 3 H, J = 7.1 Hz), 4.18 (bs, 1 H), 4.32 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 5.78 (bs, 1 H), 7.25 (t, 1 H, J = 11.5 Hz), 7.30-7.35 (m, 4 H), 7.81 (d, 1 H, J = 6.6 Hz), 7.93 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 8.49 (s, 1 H); MS (EI) *m/e* (상대적 강도) 445 (37), 399 (51), 371 (100), 235 (71), 192 (66), 178 (75). 분석.

C₂₅H₂₄N₃O₂FSi에 대한 이론치 : C, 67.39; H, 5.42; N, 9.43. 실측치 : C, 66.98; H, 5.46; N,

9.19.

<275>

8-아세틸레노-6-(2'-플루오로페닐)-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 15 (JY-XHE-053)

<277>

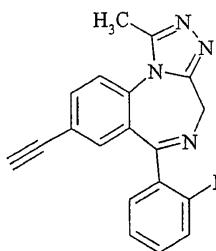
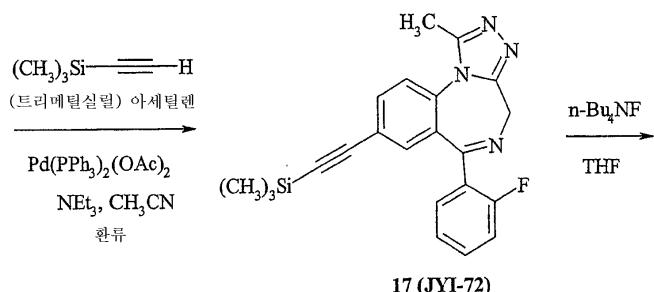
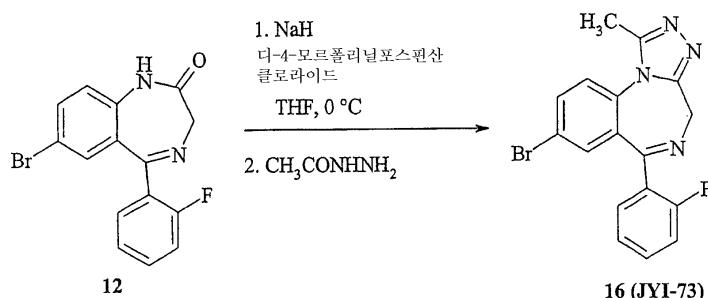
THF (5 mL)중 화합물 14 (JYI-038, 80 mg, 0.18 mmol)의 용액을 Bu₄NF (0.5 mL, THF중 1.0M 용액)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시킨 후, 혼합물을 H₂O (5 mL)에 가하고, EtOAC(3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (2x10 mL)로 세척하고, 건조하였다 (Na₂SO₄). 용매를 감압하에 제거한 후, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤, EtOAc)에 의해 정제하여 백색 고형물로서 화합물 15 (JY-XHE-053, 67 mg, 80 %)을 수득하였다.

mp 223.5-224.5 °C; IR (KBr) 3288, 2979, 1712, 1621, 1491, 1255, 1190 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.34 (t, 3 H, J = 7.1 Hz), 4.27 (bs, 1 H), 4.36 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 4.47 (s, 1 H), 5.80 (bs, 1 H), 7.22 (t, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.30-7.60 (m, 4 H), 7.85 (d, 1 H, J = 6.6 Hz), 7.92 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 8.83 (s, 1 H); MS (EI) *m/e* (상대적 강도) 373 (28), 327 (47), 299 (100), 249(22), 178 (50).

분석. C₂₂H₁₆N₃O₂F • ½ H₂O에 대한 이론치: C, 69.10; H, 4.48; N, 10.99. 실태치: C, 69.19; H, 4.39; N, 10.68.

<278>

반응식 5



<279>

<280>

공개된 절차³에 따라, 7-브로모-2'-플루오로벤조디아제핀 12를 수소화나트륨 및 디-4-모르폴리닐포스핀산 클로라이드와 함께 교반시킨 후, 아세트산 히드라지드를 첨가하여 반응식 5에 나타낸 바와 같이 트리아졸로벤조디아제핀 16 (JYI-73)을 수득하였다. 이 화합물 16을 트리메틸실릴아세틸렌으로 팔라듐-매개 헥크형 커플링 반응⁸시켜 8-트리메틸실릴 치환된 유사체 17 (JYI-72)를 수득하였다. 화합물 17로부터 실릴기를 제거하여 8-아세틸레노 트리아졸로벤조디아제핀 18 (JYI-70)을 수득하였다.

<281>

절차:

<282>

8-브로모-1-메틸-6-(2'-플루오로페닐)-4H-s-트리아졸로[4,3-a][1,4]벤조디아제핀 16 (JYI-73)

<283>

THF (50 mL)중 화합물 12 (JYI-032, 7.0 g, 21.0 mmol)의 용액을 열음물에서 냉각시키고, 수소화나트륨 (0.72 g, 18 mmol)을 한 부분으로 가하였다. 1시간 후, 디-4-모르폴리닐포스핀산 클로라이드 (4.84 g, 22.5 mmol)를 가하고, 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 연속적으로 교반하였다. 그 후, 이 혼합물에 n-BuOH (20 mL)중 아세트산 히드라지드 (2.47 g, 30 mmol)의 용액을 가하고, 실온에서 15분 동안 교반을 계속하였다. 용매를 증발

시키고, 잔사를 n-BuOH (25 mL)에 용해시키고, 가열하여 2시간 동안 환류시켰다. n-부탄올을 증발시키고, 잔사를 CH_2Cl_2 와 염수사이에 분배하였다. CH_2Cl_2 층을 건조시키고, 감압하에 제거한 후, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 16 (JYI-73, 2.2 g, 40 %)을 백색 고형물로서 수득하였다.

mp 213-214 °C; IR (KBr) 1610, 1484, 1426, 1314 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.56 (s, 3 H), 4.28 (d, 1 H, J = 12.9 Hz), 5.26 (d, 1 H, J = 12.9 Hz), 7.24 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.29 (t, 1 H, J = 7.2 Hz), 7.35 (s, 1 H), 7.43-7.60 (m, 2 H), 7.83 (d, 1 H, J = 8.7 Hz), 7.98 (dd, 1 H, J = 8.7 Hz 및 2.3 Hz); MS (EI) m/e (상대적 강도) 371 (5), 341 (34), 222 (100), 195 (19), 181 (28), 111 (72). 분석. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{FBr}$ 에 대한 이론치: C, 55.01; H, 3.26; N, 15.09. 실측치: C, 54.76; H, 3.29; N, 14.74.

<284>

<285>

8-트리메틸실릴아세틸레닐-1-메틸-6-(2'-플루오로페닐)-4H-s-트리아졸로[4,3-a][1,4]벤조디아제핀 17 (JYI-72)

<286>

CH_3CN (80 mL)와 무수 트리에틸아민 (50 mL)의 혼합 용매계중 브로마이드 16 (JYI-73, 1.40 g, 3.8 mmol), 트리메틸실릴아세틸렌 (0.65 g, 6.6 mmol) 및 비스 (트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 아세테이트 (0.25 g, 0.33 mmol)의 혼합물을 가열하여 아르곤하에 환류시켰다. 환류하에 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 형성된 침전물을 여과시켜 제거하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 NaHCO_3 (40 mL)의 포화 수용액으로 처리하고, CHCl_3 (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (2x10 mL)로 세척하고, 건조하였다 (Na_2SO_4). 감압하에 용매를 제거한 후, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc)에 의해 정제하여 회색 고형물로서 화합물 17 (JYI-72, 1.15 g, 77 %)을 수득하였다.

mp 218-219 °C; IR (KBr) 2958, 2157, 1612, 1537, 1493, 1452, 1317, 1249 cm^{-1}

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.21 (s, 9 H), 2.56 (s, 3 H), 4.23 (s, 1 H, J = 12.9 Hz), 7.26 (t, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.29-7.83 (m, 6 H); MS (EI) m/e (상대적 강도) 388 (65), 373 (14), 359 (77), 304 (44), 152 (100). 분석. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{SiF} \bullet 0.7 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 이론치: C,

65.87; H, 5.62; N, 13.94. 실측치: C, 65.88; H, 5.34; N, 13.94.

<287>

<288>

8-아세틸레노-1-메틸-6-(2'-플루오로페닐)-4H-s-트리아졸로[4,3-a][1,4]벤조디아제핀 18 (JYI-70)

<289>

THF (20 mL) 중 화합물 17 (JYI-72, 2.0 g, 5 mmol)의 용액을 Bu_4NF (4 mL, THF 중 1.0M 용액)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시킨 후, 혼합물을 H_2O (20 mL)에 가하고, CH_2Cl_2 (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (2x15 mL)로 세척하고, 건조하였다 (Na_2SO_4). 용매를 감압하에 제거한 후, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc/MeOH:100/1)에 의해 정제하여 연황색 고형물로서 화합물 18 (JYI-70, 1.1 g, 70 %)을 수득하였다.

mp >250 °C (dec); IR (KBr) 3205, 1612, 1493, 1426, 1317 cm^{-1}

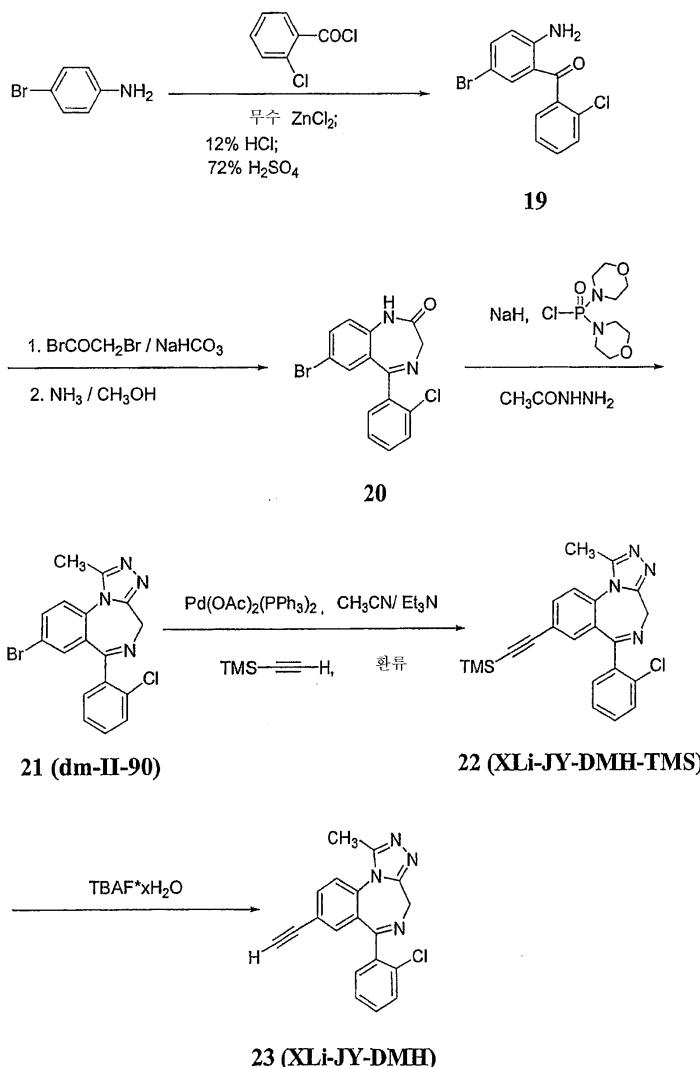
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.54 (s, 3 H), 4.22 (d, 1 H, J = 12.9 Hz), 4.39 (s, 1 H), 5.26 (d, 1 H, J = 12.9 Hz), 7.22 (t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.32-7.55 (m, 4 H), 7.97 (m, 2 H); MS (EI) m/e (상대적 강도) 316 (72), 287 (100), 246 (69), 153 (16), 127 (62). 분석.

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{F} \bullet 0.6 \text{CH}_3\text{OH}$ 에 대한 이론치: C, 70.16; H, 4.37; N, 16.55. 실측치: C, 69.98; H,

4.31; N, 16.70.

<290>

반응식 6



<291>

<292> 문현⁹에서의 개선된 조건에 따라 간단한 출발 물질 4-브로모아닐린 및 2-클로로벤조일 클로라이드로부터 2-아미노-5-브로모-2'-클로로벤조페논 19를 수득하였다. 참고 문현 1로부터 이용가능한 벤조디아제핀 20을 수소화나트륨 및 디-4-모르폴리노포스핀산 클로라이드와 함께 교반한 후, 아세틸히드라지드를 첨가하여 트리아졸로벤조디아제핀 21 (dm-II-90)³을 수득하였다. 화합물 21 (dm-II-90)과 트리메틸실릴아세틸렌을 헥크형 커플링 반응^{4,7,8} 시켜 리간드 22 (XLi-JY-DMH-TMS)를 수득하였다. 이 화합물을 반응식 6에 나타낸 바와 같이 플루오라이드 음이온과 교반시 아세틸렌 23 (XLi-JY-DMH)⁷로 전환시켰다.

<293>

2-아미노-5-브로모-2'-클로로벤조페논 19⁹

<294>

응축기 및 온도계가 장착된 2L 플라스크에서 열음물 조를 사용하여 2-클로로벤조일 클로라이드 (177 mL, 1.4 mol)를 냉각시키고, 4-브로모아닐린 (100 g, 0.58 mol)을 냉각된 용액에 가하였다. 혼합물을 120°C로 가열하고, TLC에 의한 분석 (EtOAc:헥산, 1:4)이 4-브로모아닐린이 소비되었다는 것을 나타낼 때까지 상기 온도에서 1시간 동안 유지하였다. 용액을 160°C로 가열하고, 무수 ZnCl₂ (95 g, 0.70 mol, 불꽃 건조됨)를 한 부분으로 가하였다. 온도를 195°C로 증가시키고, 더이상 기포가 방출되지 않을 때까지 상기 온도에서 3시간 동안 교반을 유지하였다. 혼합물을 120°C로 냉각시키고, 수성 HCl (12 %, 350 mL)를 서서히 적가하였다. 혼합물을 환류하여 20분 동안 유지한 후, 수성층을 부었다. 수성 HCl을 사용한 이 절차를 4회 반복하였다. 그 후, 물 (350 mL)을 가하고, 혼합물을 20분 동안 환류하여 유지한 후, 물을 부었다. 고형물이 더 이상 덩어리가 아닐 때까지 이를 수회 반복하였다. 그 후, H₂SO₄ (72 %, 700 mL)를 잔사에 가하고, 반응 혼합물이 균일한 암색 용

액이 될 때까지 혼합물을 약 1시간 동안 가열하여 환류시켰다. 고온 산성 용액을 교반하면서 열음과 물의 혼합물에 부었다. 생성된 침전물을 여과하고, 고형물의 pH 값이 약 6일 때까지 다량의 냉각수로 세척하였다. 그 후, 고형물을 열음물에 혼탁시키고, 수성 NaOH (40 %, 290 mL)를 주의깊게 가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과하고, 열음물로 세척하였다. 열음물중 고형물의 혼탁액을 액적으로 수성 H₂SO₄ (40 %)를 사용하여 주의깊게 대략 pH=3으로 조정하였다. 잔류한 고형물을 여과하고, 물로 중성으로 세척하였다. 황색 고형물 19 (66.1 g, 37.0 %)를 건조시키고, 추가 정제없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (s, br, 2H), 6.65 (d, 1H, J=8.82 Hz), 7.26-7.8 (m, 6H).

<295> 8-브로모-5-(2'-클로로페닐)-1-메틸-4H-s-트리아졸로[4,3-a]-1,4-벤조디아제핀 21 (dm-II-90)³

건조 THF (250 mL)중 벤조디아제핀 20 (20 g, 57 mmol, 참고 문헌 1로부터 이용가능함)의 용액을 -5°C로 냉각시키고, 수소화나트륨 (3.66 g, 92 mmol)의 60 % 분산액을 한 부분으로 가하였다. 혼합물을 교반과 함께 실온으로 가온시키고, 더이상 기포가 방출되지 않을 때까지 실온에서 교반을 계속하였다. 혼탁액을 -5°C로 냉각시킨 후, 디-4-모르폴리닐포스핀 (21.8 g, 86 mmol)를 가하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반하고, 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 추가 1.5시간 동안 교반하였다. 그 후, 이 혼합물에 부탄올 (60 mL)중 아세틸하드라지드 (9.42 g, 114 mmol)의 용액을 가하고, 교반을 실온에서 10분 동안 계속하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 부탄올 (100 mL)에 용해시키고, 2시간 동안 환류시켰다. 부탄올을 감압하에 제거하고, 잔사를 CH₂Cl₂ (200 mL)와 H₂O (100 mL) 사이에 분배하였다. 수성충을 4회 추출하고, 유기충을 합하였다. 유기충을 염수로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 감압하에 제거한 후, 잔사를 EtOAc-Et₂O로부터 결정화하여 순수한 트리아졸로벤조디아제핀 21 (dm-II-90, 14 g, 63.2 %)을 황색 고형물로서 수득하였다.

mp 265-267 °C [lit 274-275 °C]⁽¹⁰⁾; IR (KBr) 3120 (br.), 1686, 1479, 1386, 1014, 827, 747 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (s, 1H), 4.18 (d, 1H, J=12.9Hz), 5.56 (d, 1H, J=12.9Hz), 7.36 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H, J=2.1Hz, 8.7 Hz); MS (EI) m/e (상대적 강도) 386 (M⁺, 45), 357 (100); 분석. C₁₇H₁₂N₄BrCl•0.5H₂O에 대한 이론치: C, 51.65; H, 3.32; N, 14.18; 실측치 C, 51.95; H, 2.97; N, 13.91.

<298> 8-트리메틸실릴아세틸레닐-5-(2'-클로로페닐)-1-메틸-4H-s-트리아졸로-[4,3-a]-1,4-벤조디아제핀 22 (XLi-JY-DMH-TMS)^{4,7,8}

화합물 21 (7.75 g, 20 mmol), 아세토니트릴 (600 mL), 트리에틸아민 (500 mL) 및 비스 (트리페닐포스핀)-팔라듐 (II) 아세테이트 (1.2 g, 1.6 mmol)의 혼합물을 탈기하였다. 그 후, 트리-메틸실릴아세틸렌 (5.65 mL, 40 mmol)을 가하고, 용액을 다시 탈기하였다. 그 후, TLC에 의한 분석이 출발 물질이 사라진 것을 나타낼 때까지 용액을 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 H₂O (50 mL)와 EtOAc(2x200 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기충을 염수로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 잔사를 실리카 젤상에서 플래쉬 크로마토그래피 (CHCl₃)하여 정제하여 트리메틸실릴 유사체 22 (XLi-JY-DMH-TMS, 3 g, 37.0 %)을 백색 고형물로서 수득하였다.

mp 265-267 °C; IR (KBr) 2930, 1618, 1554, 1497, 1429, 1316, 885, 847 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.24 (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 4.15 (d, 1H, J=12.9 Hz), 5.52 (d, 1H, J=12.9 Hz), 7.35-7.45 (m, 5H), 7.61 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H, J=1.8 Hz, 8.4 Hz); MS (EI) m/e (상대적 강도) 404 (M⁺, 90), 375 (100); 분석. C₂₂H₂₁N₄SiCl에 대한 이론치: C, 65.33; H, 5.24; N, 13.86. 실측치: C, 64.99; H, 4.98; N, 13.79.

<301> 8-아세틸레닐노-5-(2'-클로로페닐)-1-메틸-4H-s-트리아졸로-[4,3-a]-1,4-벤조디아제핀 23 (XLi-JY-DMH)⁷

<302> THF (250 mL)중 벤조디아제핀 22 (1.25 g, 31 mmol)의 용액을 -30°C로 냉각시키고, Bu₄NF · xH₂O (0.97 g, 37

mmol)로 처리하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, TLC에 의한 분석 (실리카 젤, EtOAc:EtOH 4:1)은 출발 물질이 사라진 것을 나타내었다. 그 후, 물 (70 mL)을 가하고, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 그 후, 혼합물을 EtOAc(2x200 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조하였다 (Na_2SO_4). 용매를 감압하에 제거한 후, 잔사를 에틸 에테르, 에틸 아세테이트 및 클로로포름으로 계속하여 세척하였다. 건조한 후, 표제 화합물 23 (XLi-JY-DMH)을 백색 고형물로서 수득하였다 (1.0 g, 97.3 %).

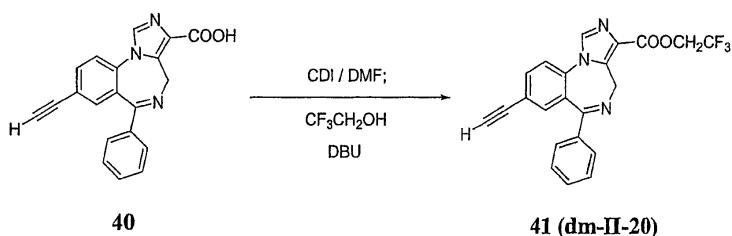
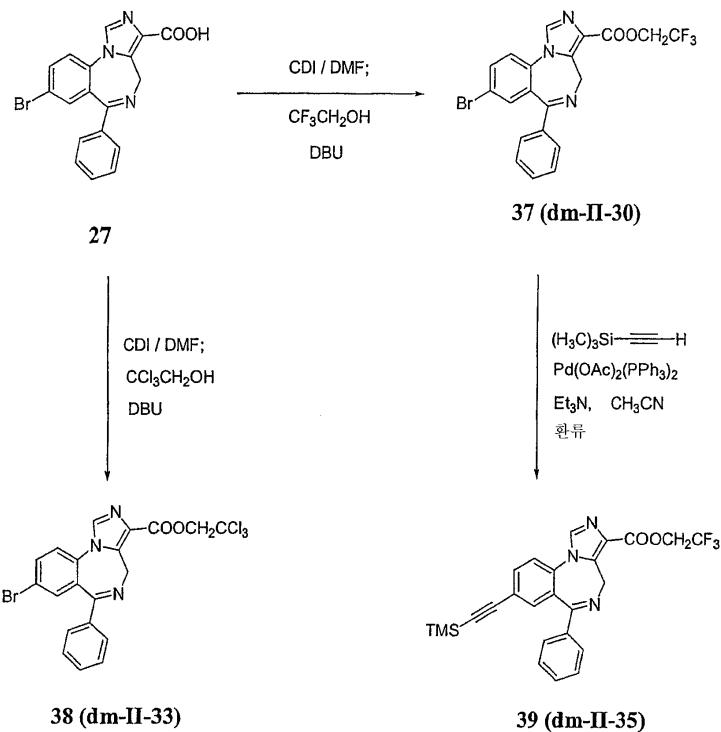
mp >250 °C (dec); IR (KBr) 3185, 1623, 1543, 1497,

1429, 756 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.65 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 4.18 (d, 1H, $J=12.9$ Hz), 5.54 (d, 1H, 12.9 Hz), 7.34 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.6 (m, 1H), 7.75

(dd, 1H, $J=1.8$ Hz, 8.4 Hz); MS (EI) m/e (상대적 강도) 332 (M^+ , 78) 303 (100).

<303>

반응식 7



<304>

<305> 에스테르 37 (dm-II-30), 38 (dm-II-33) 및 41 (dm-II-20)를 하기 "에스테르의 제조를 위한 일반적 절차"에 기재된 일반적 절차에 따라 각각 출발 산 및 상이한 알코올로부터 제조하였다. 브로마이드 37을 표준 조건하에 트리메틸아세틸레닐 화합물 39 (dm-II-35)로 전환시켰다 (Pd -매개된 헥크형 커플링)^{4,7,8} (반응식 7).

<306> 에스테르의 제조를 위한 일반적 절차

<307> 산을 DMF (10 mL/mmol S.M.)에 용해시키고, CDI (1.2 eq)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 후, 알코올 (10 eq) 및 DBU (1 eq)를 가하였다. 교반을 모든 출발 물질이 TLC (EtOAc:EtOH 4:1)에 의한 측정시 사라질 때까지 유지하였다. 그 후, 반응 혼합물을 물을 첨가하여 켄칭하였다. 침전된 고형물을 여과하

고, 에틸 에테르로 세척하였다. 이를 에스테르 38을 위한 실리카 젤 또는 중성 산화알루미늄상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 정제하였다.

<308> 트리플루오로에틸 8-브로모-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 37 (dm-II-30)

<309> 산 27 및 2,2,2-트리플루오로에탄올로부터의 백색 고형물 (69.1 %):

mp 202-204 °C; IR

(KBr) 3114, 1711, 1608, 1495, 1368, 1288, 1158 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ

4.10 (d, 1H, $J=12.6$ Hz), 4.68 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 6.02 (d, 1H, $J=12.6$ Hz), 7.41-7.54 (m, 6H), 7.62 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.83 (dd, 1H, $J=2.1$ Hz, 8.4 Hz), 7.97 (s, 1H);

MS (EI) m/e (상대적 강도) 463 (M^+ , 14), 465 (14).

<310> 트리클로로에틸 8-브로모-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 38 (dm-II-33)

<312> 산 27 및 2,2,2-트리클로로에탄올로부터의 백색 고형물 (90.9 %):

mp 113-116 °C; IR

(KBr) 3434, 1728, 1610, 1493, 1270, 1146, 1128 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ

4.11 (d, 1H, $J=12.6$ Hz), 4.91 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 5.19 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 6.12 (d, 1H, $J=12.6$ Hz), 7.41-7.54 (m, 6H), 7.61 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.83 (dd, 1H, $J=2.1$ Hz,

8.4 Hz); MS (EI) m/e (상대적 강도) 511 (M^+ , 45).

<314> 트리플루오로에틸 8-트리메틸실릴아세틸레닐-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 39 (dm-II-35)

<315> 백색 고형물 (49.8 %):

mp 107-110 °C; IR (KBr) 2961, 1734, 1611, 1560, 1497,

1251, 1159, 1120, 846 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.25 (s, 9H), 4.08 (d, 1H, $J=12.3$ Hz), 4.69 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 5.98 (d, 1H, $J=12.3$ Hz), 7.39-7.57 (m, 7H),

7.76 (dd, 1H, $J=1.8$ Hz, 8.4 Hz); MS (EI) m/e (상대적 강도) 481 (M^+ , 100).

<316> 트리플루오로에틸 8-아세틸레닐-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 41 (dm-II-20)

<318> 산 40 및 2,2,2-트리플루오로에탄올로부터의 백색 고형물 (36.9 %):

mp 188-190 °C; IR

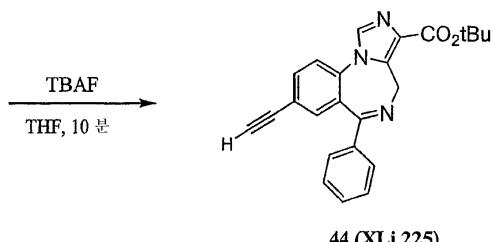
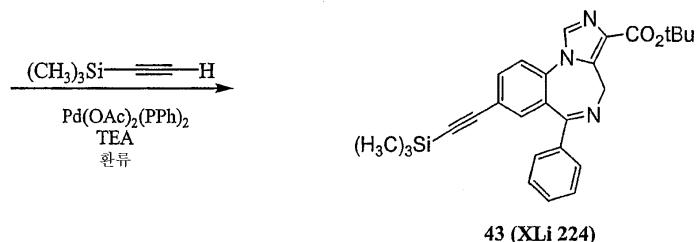
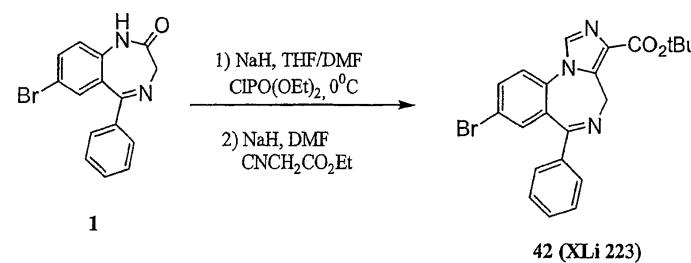
(KBr) 3443, 3277, 1710, 1600, 1492, 1366, 1280, 1156 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz,

CDCl_3) δ 3.18 (s, 1H), 4.08 (d, 1H, $J=12.5$ Hz), 4.67 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.98 (d, 1H, $J=12.5$ Hz), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H, $J=1.5$ Hz, 8.5 Hz); MS (EI) m/e (상대적 강도) 409 (M^+ , 28). 분석. $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3$.

0.25H₂O에 대한 이론치 : C, 63.82; H, 3.72; N, 10.16. 실험치 : C, 63.89; H, 3.37; N,

9.94.

반응식 8



<320>

<321>

브로마이드 1을 수소화나트륨의 존재하에 디에틸포스포로클로라이데이트와 반응시킨 후, t-부틸 이소시아노아세테이트를 첨가하여 에스테르 42를 수득하였다. 이를 표준 조건하에 트리메틸실릴아세틸레노 화합물 43로 전환시켰다 (Pd-매개, 헥크형 커플링)⁸. 플루오라라이드를 사용한 화합물 43의 처리에 의해 표제 화합물 44를 수득하였다.

<322>

XLi 225에 대한 절차

<323>

t-부틸 8-브로모-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 42

<324>

상기 벤조디아제핀 42를 문헌의 절차²와 유사한 화합물 1¹로부터 백색 고형물로서 40 % 수율로 수득하였다. 42 (XLi 223):

mp: 222°-223°C; IR (KBr) 2975, 2358, 1717, 1608, 1557, 1277, 1073, 908, 696, 652

cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60 (s, 9H), 4.03 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 6.08 (d, 1H, J = 12.4

Hz), 7.35-7.52 (m, 7H), 7.58 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.80 (dd, 1H, J = 2.22 Hz 및 8.55

<325>

Hz), 7.93 (s, 1H);

<326>

t-부틸-8-트리메틸실릴아세틸레닐-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]-디아제핀-3-카르복실레이트 43 (XLi 224).^{4,5,8}

<327>

CH₃CN (15 mL)과 무수 TEA (25 mL)의 혼합 용매계중 브로마이드 42 (1 g, 2.28 mmol), 트리메틸실릴아세틸렌 (559 mg, 5.69 mmol) 및 비스 (트리페닐포스핀)-팔라듐 (II) 아세테이트 (55 mg, 0.073 mmol)의 혼합물을 가열하여 아르곤하에 환류시켰다. 환류하에 6시간 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 형성된 침전물

을 여과시켜 제거하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 NaHCO_3 (20 mL)의 포화 수용액으로 처리하고, CHCl_3 (3x25 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 감압하에 용매의 제거 후, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤, EtOAc)를 통해 정제하여 백색 고형물로서 화합물 43 (XLi224)을 수득하였다 (710 mg, 68.9 %).

mp:234°-

236°C; IR (KBr) 2973, 2357, 2154, 1719, 1611, 1493, 1366, 1250, 1152, 1075, 946,

880 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.23 (s, 9H), 1.64 (s, 9H), 4.05 (d, 1H, J = 12.7 Hz),

6.06 (d, 1H, J = 12.4), 7.37-7.53 (m, 7H), 7.73 (dd, 1H, J = 1.95 and 8.25 Hz), 7.92 (s,

1 H); MS (EI) m/e (상대적 강도) 427 (M^+ , 76), 412 (5), 381 (55), 353 (100) 303

(10), 287 (7).

<328>

t-부틸 8-아세틸레닐-6-페닐-4H-벤조[f]օ[미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 44 (XLi225).⁷

<330>

THF (15 mL) 중 화합물 43 (128 mg, 0.281 mmol)의 용액을 $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (100.04 mg, 0.38 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시킨 후, 혼합물을 H_2O (10 mL)에 가하고, EtOAc (3x15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조하였다 (Na_2SO_4). 용매를 감압하에 제거한 후, 잔사를 세척 컬럼 (실리카 젤, EtOAc)에 의해 정제하여 백색 고형물로서 화합물 44 (XLi225) (92 mg, 85.4 %)을 수득하였다.

mp:221°-

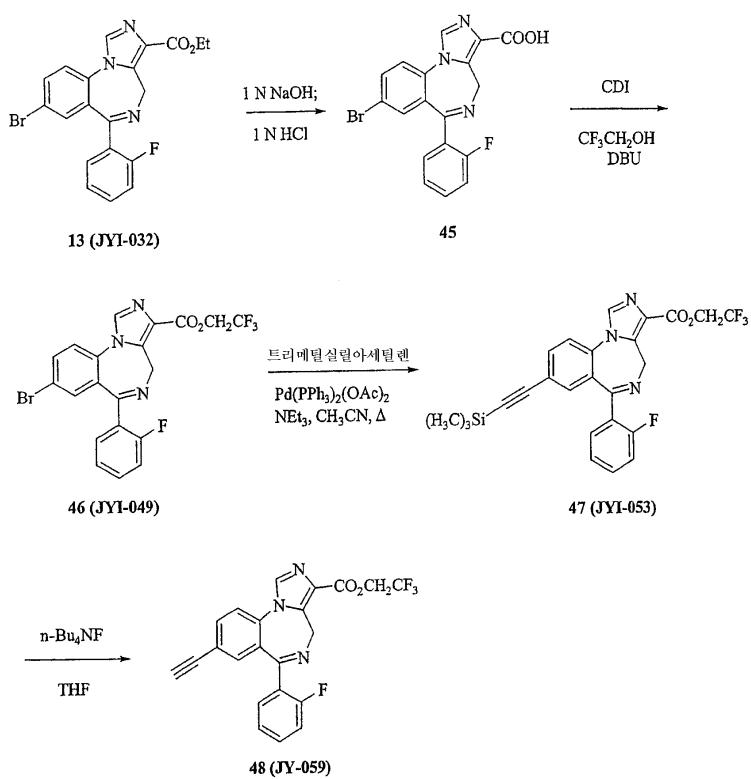
223°C; IR (KBr) 3159, 3107, 2092, 1721, 1606 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.62 (s,

9H), 3.21 (s, 1H), 4.12 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 6.07 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 7.35-7.53 (m,

7H), 7.73 (dd, 1H, J = 1.8 Hz 및 8.3 Hz), 7.92 (s, 1H).

<331>

반응식 9



<332>

<333> 7-브로모-2'-플루오로벤조디아제핀 13을 EtOH 중의 2 N 수성 수산화나트륨으로 가수분해시키고, 1 N HCl을 가하여 pH 4로 산성화시켜 산 화합물 45를 수득하였다. 에스테르 13으로부터 수득된 산을 DMF 중의 CDI와 함께 교반한 후, 트리플루오로에탄올 및 DBU와 함께 교반하여 에스테르 46 (JYI-049)을 수득하였다. 이 물질 46을 헥타입 (Heck-type) 커플링 반응액⁸으로 트리메틸실릴아세틸렌과 함께 가열하여 트리메틸실릴 유사체 47 (JYI-053)을 수득하였다. 테트라부틸암모늄 플루오라이드 처리로 화합물 47로부터 실릴기를 제거하여 70 % 수율로 화합물 48 (JYI-059)을 수득하였다.

<334> 절차

<335> 8-브로모-6-(2'-플루오로페닐)-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실산 45

<336> 에스테르 13 (1.0 g, 2.36 mmol)을 EtOH (80 mL)에 용해시키고, 2 N 수성 NaOH (8 mL)를 용액에 가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. EtOH를 감압하에 제거하고, 용액을 냉각시켰다. 1 N HCl을 적가하여 pH 4로 조절하였다. 혼합물을 여과하고, 고형물을 냉수 및 에틸 에테르로 세척하였다. 고형물을 건조시켜 백색 고형물로서 화합물 45 (0.96 g, 97 %)를 수득하였다.

mp 280°C (dec); IR

(KBr) 3419, 1740, 1611, 1491 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.11 (bs, 1 H), 5.99 (bs, 1 H), 7.20 (t, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.32 (t, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.38 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.55 (m, 2 H), 7.84 (d, 1 H, J = 8.7 Hz), 7.95 (dd, 1 H, J = 8.6, 1.9 Hz), 8.35 (s, 1 H). MS

(EI) *m/e* (상대적 강도) 400 (72), 399 (85), 381 (100), 355 (82).

<337>

<338> 트리플루오로에틸-8-브로모-6-(2'-플루오로페닐)-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 46 (JYI-049)

<339> 카르복실산 45 (0.89 g, 2.23 mmol)를 무수 DMF (20 mL)에 용해시킨 후, CDI (0.72 g, 4.45 mmol)를 실온에서 가하고, 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 DMF (1 mL) 중의 트리플루오로에탄올 (0.49 mL, 6.68 mmol) 및 DMF (1 mL) 중의 DBU (0.37 mL, 2.45 mmol)를 가하고, 밤새 계속 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤, 헥산/EtOAc: 3/1)하여 백색 고형물로서 화합물 46 (JYI-049, 0.81 g, 76 %)을 수득하였다.

mp 223-224°C; IR (CHCl₃) 3063, 1732, 1611,

1492 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.16 (bs, 1 H), 4.80 (bs, 2 H), 6.07 (bs, 1 H), 7.06 (dt, 1 H, J = 8.3, 0.9 Hz), 7.30 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H), 7.68 (dt, 1 H, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.80 (dd, 1 H, J = 8.6, 2.1 Hz), 8.11 (s, 1H). MS (EI) *m/e* (상대적 강도) 483 (38), 383 (64), 355 (100). 분석 C₂₀H₁₂N₃O₂F₄Br에 대한 이론치: C, 49.81; H, 2.51; N, 8.71. 실측치:

C, 49.97; H, 2.44; N, 8.68.

<340>

<341> 트리플루오로에틸-8-트리메틸실릴아세틸레닐-6-(2'-플루오로페닐)-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 47 (JYI-053)

<342> CH₃CN (25 mL) 및 무수 트리에틸아민 (25 mL)의 혼합 용매계 중의 브로마이드 46 (JYI-049, 482 mg, 1.0 mmol), 트리메틸실릴아세틸렌 (0.28 mL, 2.0 mmol) 및 비스 (트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 아세테이트 (75 mg, 0.1 mmol)의 혼합물을 아르곤하에 가열하여 환류시켰다. 환류하에 12시간 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 형성된 침전물을 여과로 제거하였다. 여액을 감압하에 농축하고, 잔사를 NaHCO₃ 포화 수용액 (40 mL)으로 처리하고, CHCl₃ (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (2x50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤, 헥산/EtOAc: 3/1)로 정제하여 회색 고형물로서 화합물 47 (JYI-053, 360 mg, 76 %)을 수득하였다.

mp 220-221°C; IR (CHCl₃) 2960, 1741, 1612, 1496 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.25 (s, 9 H), 4.12 (bs, 1 H), 4.82 (bs, 2 H), 6.10 (bs, 1 H), 7.06

(t, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.30 (m, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.56 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.67 (m, 1

H), 7.73 (dd, 1 H, J = 8.3, 1.8 Hz), 8.02 (s, 1 H); MS (EI) *m/e* (상대적 강도) 499 (52),

399 (45), 371 (100), 235 (21), 178 (36). 분석 C₂₃H₂₁N₃O₂F₄Si 에 대한 이론치 : C,

60.11; H, 4.24; N, 8.41. 실측치: C, 60.27; H, 4.22; N, 8.33.

<343>

트리플루오로에틸-8-아세틸레노-6-(2'-플루오로페닐)-4H-벤조[f]이미다조-[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 48 (JYI-059)

<345>

THF (15 mL) 중의 화합물 47 (JYI-053, 475 mg, 1.0 mmol)의 용액을 Bu₄NF (2 mL, THF 중의 1.0M 용액)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반한 후, 혼합물을 H₂O (5 mL)에 가하고, EtOAC(3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (2x10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정하여 담황색 고형물로서 화합물 48 (JYI-059, 299 mg, 70 %)을 수득하였다.

mp 192-193°C; IR (CHCl₃) 3295, 3052, 1741, 1612,

1494, 1277, 1159 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.14 (s, 1 H), 4.17 (bs, 1 H), 4.78 (bs 2

H), 4.47 (s, 1 H), 6.05 (bs, 1 H), 7.05 (dt, 1 H, J = 8.3, 0.8 Hz), 7.30 (m, 1 H), 7.48

(m, 2 H), 7.60 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.68 (dt, 1 H, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.76 (dd, 1 H, J =

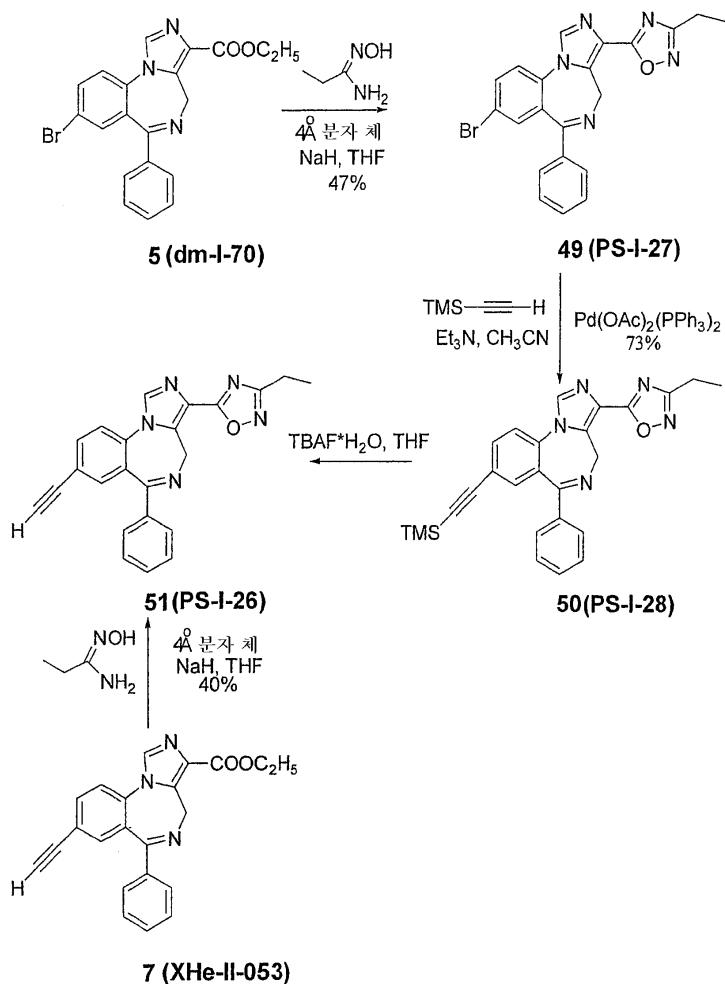
10.1, 1.8 Hz), 8.02 (s, 1 H); MS (EI) *m/e* (상대적 강도) 427 (37), 327 (26), 299 (100)

, 178 (50). 분석 C₂₂H₁₃N₃O₂F₄ 에 대한 이론치 : C, 61.83; H, 3.07; N, 9.83. 실측치:

C, 61.94; H, 3.03; N, 9.68.

<346>

반응식 10



7 (XHe-II-053)

<347>

에틸 아미도 옥심 (59.5 mg, 0.676 mmol)을 질소하에 무수 THF (15 mL) 중의 4 Å 분자체 분말 (75 mg)의 교반 혼탁액에 가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후, NaH (광유 중 60 %, 27 mg, 0.676 mmol)를 혼합물에 가하였다. 혼합물을 30분 더 교반한 후, THF (20 mL) 중의 상기 에스테르 7 (XHeII-053, 120 mg, 0.338 mmol)를 가하였다. 생성된 혼합물을 8시간 동안 가열하여 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 아세트산 (40.6 mg, 0.676 mmol)을 가하였다. 용액을 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여액을 CH₂Cl₂ (50 mL)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, K₂CO₃로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증발시켜 담황색 고형물을 수득하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카 젤, EtOAc/헥산, 2:3)로 정제하여 백색 고형물로서 화합물 51 (PS-I-26, 52 mg, 40 %)을 수득하였다.

mp: 221-222°C ; IR (KBr) 3297, 3105, 1631, 1570, 1495,

1310, 938 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.8Hz), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.53-7.37 (m, 5H), 6.12 (d, 1H, J=12.9Hz), 4.21 (d, 1H, J=12.9Hz), 3.20 (s, 1H), 2.88 (m, 2.83 (ABq, 2H, J=7.6Hz), 1.41 (t, 3H, J=7.6Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171.8, 170.6, 168.8, 139.1, 136.6, 135.8, 135.4 (2C), 135.1, 130.7, 129.3 (2C), 128.3 (2C), 128.1, 124.7, 122.7,

121.6, 81.2, 80.0, 44.7, 19.7, 11.5; MS (m/z) 379 (100).

<349>

화합물 49 (PS-I-27)를 화합물 XLI 343에 대해 사용된 절차와 유사하게 화합물 5 (dm-I-70)으로부터 47 % 수율로 백색 고형물로서 수득하였다.

mp: 210°C; IR (KBr) 3106,

1631, 1563, 1493, 1147, 931, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.25\text{Hz}$), 7.63–7.38 (m, 7H), 6.13 (d, 1H, $J=12.9\text{Hz}$), 4.21 (d, 1H, $J=12.9\text{Hz}$), 3.20 (s, 1H), 2.88 및 2.83 (ABq, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 1.41 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$); MS (m/z) 435 (100).

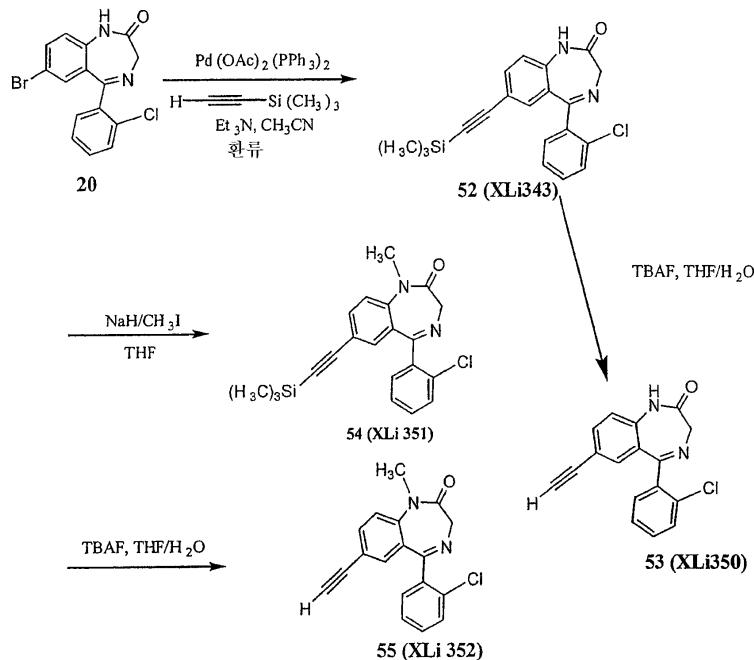
<351>

<352> 아세토니트릴 (30 mL) 및 트리에틸아민 (80 mL) 중의 화합물 49 (PS-I-27, 0.5 g, 1.15 mmol)의 혼탁액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 아세테이트 (0.086 g, 0.115 mmol)를 가하였다. 용액을 탈기시키고, 트리메틸실릴아세틸렌 (0.33 mL, 2.3 mmol)을 가하였다. 혼합물을 가열하여 환류시키고, 밤새 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔사를 CH_2Cl_2 에 용해시키고, NaHCO_3 포화 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc :헥산 2:3)로 정제하여 담황색 고형물로서 트리메틸실릴 유사체 50 (PS-I-28, 380 mg, 73 %)을 수득하였다.

194°C ; IR (KBr) 3106, 2960, 2149, 1630, 1567, 1493, 938, 851, 701 cm^{-1} ; ^1H NMR (300Hz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H, $J=1.86, 8.34\text{Hz}$), 7.61-7.38 (m, 7H), 6.11 (d, $J=12.78\text{Hz}$), 4.19 (d, $J=12.78\text{Hz}$), 2.88 및 2.83 (ABq, 2H, $J=7.56\text{Hz}$), 1.41 (t, 3H, $J=7.56\text{Hz}$), 0.25 (s, 9H). : mp: 193-

<353>

반응식 11



<354>

<355> 참고 문헌 9 및 10으로부터 이용가능한 브로마이드 20을 팔라듐 촉매의 존재하에 트리메틸실릴아세틸렌과 반응시켜 트리메틸실릴 유사체 52를 수득하였다. 이 생성물을 요오드화메틸/수소화나트륨으로 메틸화하여 N-메틸벤조디아제핀 54 (XLi 351)를 수득하였다. 이것을 플루오라이드-매개 탈실릴화하여 화합물 53 (XLi 350) 및 화합물 55 (XLi 352)를 수득하였다.

<356> 화합물 XLi 350 및 XLi 352에 대한 절차

<357> 7-트리메틸실릴아세틸레노-5-페닐-(2'-클로로페닐)-1,3-디히드로벤조[e]-1,4-디아제핀-2-온 52 (XL 343) 4.5.8

<358> 트리에틸 아민 (10 mL) 및 CH₃CN (16 mL) 중의 참고 문헌 9 및 10로부터 이용가능한 화합물 20¹ (500 mg, 1.43 mmol)과 트리메틸-실릴아세틸렌 (126 mg, 1.28 mmol) 및 비스 (트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 아세테이트 (64.3 mg, 0.086 mmol)의 혼합물을 질소하에 가열하여 환류시켰다. 6시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고,

여과하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, 잔사를 NaHCO_3 포화 수용액 (15 mL)으로 처리하고, CH_2Cl_2 (3x20 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤, $\text{EtOAc}/\text{헥산}:1/1$)로 정제하여 황색 분말로서 화합물 52 (310 mg, 59 %)를 수득하였다.

mp: 225.8-

228.2°C; IR (KBr) 2953, 2358, 1685, 1616, 1490, 1328, 1248, 1058, 1011, 841, 746 cm^{-1} , ^1H $\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$ 0.21 (s, 9H), 4.38 (s, 2H), 7.41 (d, 1H, $J=8.37$ Hz), 7.19-7.52 (br, 7H), 8.11(s, 1H); MS (EI) m/e (상대적 강도) 366 (M^+ , 100), 331(59), 229(18), 161(26).

<359>

<360> 7-아세틸레노-5-페닐-(2'-클로로페닐)-1,3-디히드로-벤조[e]-1,4-디아제핀-2-온 53 (XLi 350)⁷

<361>

THF (30 mL) 중의 화합물 52 (150 mg, 0.408 mmol)의 용액을 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1M)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 물 (30 mL)을 가하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (3x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 잔사를 세척 컬럼 (실리카 젤, $\text{EtOAc}/\text{헥산}:4/1$)에 통과시켜 담황색 결정으로서 화합물 55 (110 mg, 95.2 %)를 수득하였다.

mp:

215°C; IR (KBr) 3290, 1685, 1615, 1491, 1328, 731 cm^{-1} , ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.06 (s, 1H), 4.40(s, 3H), 7.03-7.61 (m, 7H), 7.58-7.86 (m, 2H), 7.99 (s, 1H); MS (EI) m/e (상대적 강도) 294 $(M^+, 100), 266(75), 265(87), 259(83), 231(40), 201(24), 176(23)$.

<362>

<363> 1-메틸-7-트리메틸실릴아세틸레노-5-페닐-(2'-클로로페닐)-1,3-디히드로-벤조[e]-1,4-디아제핀-2-온 54 (XLi 351)⁷

<364>

화합물 52 (300 mg, 0.82 mmol)의 혼합물을 0 °C에서 무수 THF (40 mL)에 용해시키고, NaH (광유 중 60 %, 50 mg, 1.25 mmol)를 용액에 한번에 가하였다. 이어서, 슬리리를 0 °C에서 20분 동안 교반하고, CH_3I (139 mg, 0.98 mmol)를 혼합물에 가하고, 실온까지 가온하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, THF를 감압하에 제거하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 [$\text{헥산}/\text{EtOAc}(1:4)$]로 정제하여 백색 고형물로서 표제 화합물 54 (260 mg, 83 %)를 수득하였다.

mp: 196.9-198°C; IR (KBr) 2953, 1676,

1611, 1489, 1346, 1125, 1078, 913, 742 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 0.21 (s, 9H) 3.46 (s, 3H),3.54 (d, 1H, $J=10.9$ Hz), 4.60 (d, 1H, $J=10.8$ Hz), 7.20-7.43 (m, 5H), 7.58-7.65 (m, 3H). MS(EI) m/e (상대적 강도) 380($M^+, 8$), 366(10), 308(100), 280(88), 273(97), 245(61).

<365>

<366> 1-메틸-7-아세틸레노-5-페닐-(2'-클로로페닐)-1,3-디히드로-벤조[e]-1,4-디아제핀-2-온 55 (XLi 352)⁷

<367>

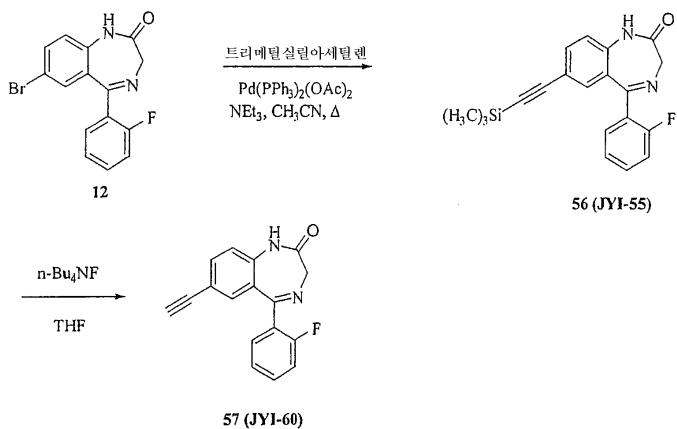
THF (30 mL) 중의 화합물 54 (100 mg, 0.262 mmol)의 용액을 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중의 1M)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 물 (30 mL)을 가하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (3x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 잔사를 세척 컬럼 (실리카 젤, $\text{EtOAc}/\text{헥산}:4/1$)에 통과시켜 담황색 결정으로서 화합물 55 (71 mg, 90 %)를 수득하였다.

mp:

95.6-98.1°C; IR (KBr) 2953, 1677, 1489, 1346, 1091, 791, 749 cm⁻¹, ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 3.05(s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.83 (d, 1H, J=10.5Hz), 4.87 (d, 1H, J=9.33Hz), 5.28 (s, 1H), 7.20-7.43 (m, 5H), 7.58-7.86 (m, 2H); MS (EI) *m/e* (상대적 강도) 308(M⁺, 100), 294(19), 280(82), 273(99), 249(28), 245(61), 229(29), 201(32), 189(43).

<368>

반응식 12



<369>

<370> 7-트리메틸실릴아세틸레노-5-(2'-플루오로페닐)-1,3-디히드로벤조[e]-1,4-디아제핀-2-온 56 (JYI-55)

<371>

CH₃CN (60 mL) 및 무수 트리에틸아민 (40 mL)의 혼합 용매계 중 브로마이드 12 (1.6 g, 5.0 mmol), 트리메틸실릴-아세틸렌 (3.0 mL, 21.0 mmol) 및 비스 (트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 아세테이트 (375 mg, 0.5 mmol)의 혼합물을 아르곤하에 가열하여 환류시켰다. 3시간 동안 환류하에 교반한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 형성된 침전물을 여과로 제거하였다. 여액을 감압하에 농축하고, 잔사를 NaHCO₃ 포화 수용액 (100 mL)으로 처리하고, CHCl₃ (3x200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (2x100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/EtOAc:2/1)로 정제하여 회색 고형물로서 화합물 56 (JYI-55, 794 mg, 47 %)을 수득하였다.

mp 168.5-169.5°C; IR (CHCl₃) 3202, 3113,

2955, 1686, 1612, 1490 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.22 (s, 9 H), 4.38 (s, 2 H), 7.04-7.33 (m, 3 H), 7.34 (s, 1 H), 7.45-7.53 (m, 1 H), 7.56-7.62 (m, 2 H), 8.73 (bs, 1 H). MS (EI) *m/e* (상대적 강도) 350 (94), 322 (100), 167 (41), 153 (37). 분석 C₂₀H₁₉N₂OSi에 대한 이론치: C, 68.54; H, 5.46; N, 7.99. 실측치: C, 68.23; H, 5.40; N, 8.34.

<372>

<373> 7-아세틸레노-5-(2'-플루오로페닐)-1,3-디히드로벤조[e]-1,4-디아제핀-2-온 57 (JYI-60)

<374>

THF (200 mL) 중의 화합물 56 (JYI-55, 700 mg, 2.0 mmol)의 용액을 Bu₄NF (2 mL, THF 중의 1.0M 용액)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 혼합물을 H₂O (5 mL)에 가하고, EtOAc(3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (2x10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/EtOAc:2/1)로 정제하여 담황색 고형물로서 화합물 57 (JYI-60, 400 mg, 72 %)을 수득하였다.

mp 208-209.5°C; IR (CHCl₃) 3290, 3110, 2930, 1685, 1612, 1489 cm⁻¹; ¹H

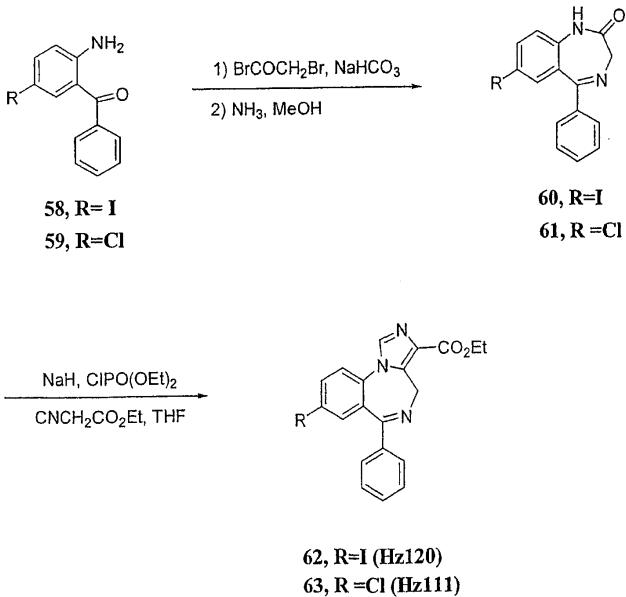
NMR (CDCl₃) δ 3.04 (s, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 7.06-7.28 (m, 3 H), 7.38 (s, 1 H), 7.44-7.51 (m, 1

H), 7.59-7.62 (m, 2 H), 9.43 (bs, 1 H). MS (EI) m/e (상대적 강도) 278 (80), 250 (100). 분석

C₁₇H₁₁N₂OF에 대한 이론치: C, 73.37; H, 3.98; N, 10.07. 실측치: C, 73.64; H, 3.92; N, 9.78.

<375>

반응식 13



<376>

<377> 2-아미노-5-요오도-벤조페논을 문헌¹¹에 따라 p-요오도니트로벤젠 및 폐닐아세토니트릴로부터 제조하였다. 2-아미노-5-클로로-벤조페논은 아크로스 (Acros)사에서 시판된다. 반응식 13에서 보이는 바와 같이, 벤조디아제핀 60을 수소화나트륨의 존재하에 디에틸포스포로클로리데이트와 반응시킨 후, 에틸 이소시아노아세테이트를 가하여 에스테르 62 (Hz120)를 수득하였다.

<378>

에틸 8-요오도-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 62

<379>

무수 THF (36 mL) 중의 벤조디아제핀 60 (3 g, 8.3 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시키고, 수소화나트륨 (0.70 g, 17.4 mmol)의 60 % 분산액을 한번에 가하였다. 혼합물을 교반하면서 실온으로 가온하고, 더 이상 거품이 발생되지 않을 때까지 실온에서 계속 교반하였다. 혼탁액을 0 °C로 냉각시킨 후, 디에틸포스포로클로리데이트 (2.29 g, 13.3 mmol)를 가하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반하고, 실온으로 가온하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 더 교반하였다. 다른 플라스크에, 광유 중 수소화나트륨 (0.70 g, 17.4 mmol)의 60 % 분산액을 무수 THF (36 mL) 중에 가하고, 0 °C로 냉각시켰다. 에틸 이소시아노아세테이트 (1.13 g, 9.94 mmol)를 가하고, 더 이상 거품이 발생되지 않을 때까지 계속 교반하였다. 이 혼합물을 0 °C에서 상기 혼합물에 옮겼다. 이어서, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, HOAc (3.2 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (200 mL) 및 H₂O (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카 젤, 구배 용출, EtOAc:헥산 1:4, 1:1, 4:1)로 정제하여 담갈색 고형물로서 43 % 수율의 에스테르 62 (Hz120)를 수득하였다.

mp: 221-222°C; IR (KBr) 2977, 1717, 1608, 1489 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.31 (t, 3H, J =

7.1 Hz), 4.10 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 4.29 (q, 2H, J = 6.7 Hz), 5.75 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 7.40-7.50

(m, 5H), 7.63 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.13 (dd, 1H, J = 1.9, 8.5 Hz), 8.36 (s,

1H); MS (EI) m/e (상대적 강도) 458 (23), 457 (M⁺, 100), 411 (62), 384 (29), 383 (100), 257 (29).

분석 C₂₀H₁₆IN₂O₂에 대한 이론치 : C, 52.53; H, 3.53; N, 9.19. 실측치 : C, 52.57, H, 3.73;

N, 8.64.

<381> 에틸 8-클로로-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 63

<382> 이 에스테르 63을 화합물 62에 대해 사용된 절차와 유사하게 61로부터 52 % 수율로 백색 고형물로서 수득하였다.

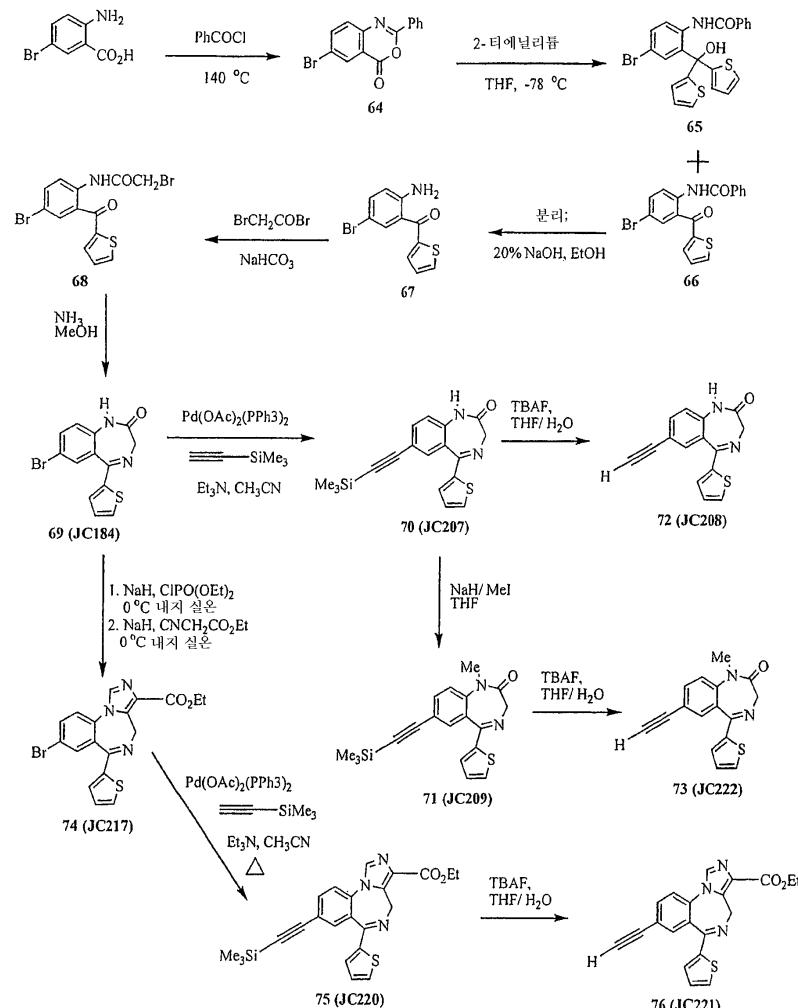
mp: 174-175 °C (문헌¹² 174-175 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ

1.32 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.13 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 4.32 (q, 2H, J = 6.7 Hz), 5.76 (d, 1H, J = 12.3

Hz), 7.37-7.50 (m, 6H), 7.86-8.38 (m, 2H), 8.74 (s, 1H).

<383>

반응식 14



<384>

6-브로모-2-페닐-4H-벤조[2,3-d]-1,3-옥사진-4-온 64

<386>

2-아미노-5-브로모벤조산 (5 g, 23.1 mmol)을 140 °C에서 3시간 동안 염화 벤조일 (237 mL, 2.04 mol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 형성된 결정을 여과로 수거하고, 헥산으로 세척하여 담갈색 바늘형으로서 화합물 64 (6.8 g, 97 %)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.51-7.2 (m, 4H), 7.9 (dd, 1H, J=2.3, 8.6 Hz), 8.30-8.33 (m, 2H),

8.8 (d, 1H, J=2.2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 158.19, 157.35, 145.75, 139.58, 132.82, 130.97,

129.77, 128.82, 128.73, 128.29, 121.37, 118.27; MS (EI) m/e (상대적 강도) 303 (M⁺, 36),

301 (M⁺, 36), 259 (14), 257 (14), 226 (6), 224 (6), 178 (9), 170 (9), 168 (9), 151 (4), 105 (100).

<387>

4-브로모-2-(2'-티에닐카르보닐)-N-벤조일아닐린 66 및 비스-(2'-티에닐)-[5-브로모-2-(N-벤조일)-아미노]페닐

메탄올 65

<389> 벤족사지논 64 (5.0 g, 16.6 mmol)를 무수 THF (250 mL)에 용해시키고, -78 °C로 45분 동안 냉각시켰다. 2-티에닐리튬 (THF 중 1M 용액 18.21 mL)을 35분에 걸쳐 적가하고, 반응물을 -78 °C에서 1.2시간 동안 교반하였다. 이어서, NH₄Cl 포화 수용액 (25 mL) 및 Et₂O (30 mL)를 가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤, 헥산/EtOAc: 1:0, 49:1, 20:1, 11:1, 5:1)로 정제하여 황색 결정으로서 화합물 66 및 알코올 65를 수득하였다.

66: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.23 (dd, 1H), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.66 (dd, 1H, J=0.99, 3.8 Hz), 7.82 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.99-8.02 (m, 3H), 7.75 (d, 1H, J=9.0 Hz), 11.2 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 188.82, 165.45, 143.24, 138.79, 136.57, 135.90, 135.51, 134.25, 134.03, 132.17, 128.81, 128.31, 127.26, 125.65, 123.45, 114.95; MS (EI) m/e (상대적 강도) 387 (M⁺, 12), 385 (M⁺, 12), 276 (18), 274 (18), 201 (7), 172 (7), 105 (100). 65: ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.20 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.96-7.01 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 7H), 7.65 (d, 2H, J=7.23 Hz), 8.43 (d, 1H, J=8.8 Hz), 9.92 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 165.04, 148.94, 136.44, 135.49, 134.49, 132.34, 131.59, 131.40, 128.40, 127.20, 126.89, 126.58, 124.18, 116.00, 79.35, 76.92, 76.50; MS (EI) m/e (상대적 강도) 471 (M⁺, 54), 469 (M⁺, 51), 453 (100), 451 (93), 348 (98), 346 (92), 316 (54), 314 (58), 282 (20), 280 (19), 267 (88), 235 (12), 234 (12), 223 (15), 222 (17), 201 (56), 173 (20), 172 (12), 158 (10), 129 (10).

<390> 5-브로모-2-(2'-티에닐카르보닐)아닐린 67

<392> 아미드 66 (2 g, 635 mmol)을 EtOH (150 mL)에 용해시키고, 20 % NaOH 용액 (30 mL)을 가하였다. 혼합물을 5시간 동안 가열하여 환류시키고, EtOH를 감압하에 제거하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 세척 컬럼 (실리카 젤, 헥산/EtOAc: 11:1 내지 4:1)으로 정제하여 담황색 고형물로서 화합물 67을 수득하였다.

¹H

NMR (DMSO-*d*₆) δ 6.28 (br s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H, J=3.8, 5.0 Hz), 7.42 (dd, 1H, J=2.4, 8.9 Hz), 7.61 (dd, 1H, J=1.1, 3.8 Hz), 7.69 (dd, 1H, J=2.4 Hz), 8.04 (dd, 1H, J=1.1, 5.0 Hz); ¹³C NMR (DMSO) δ 187.42, 150.09, 143.87, 136.46, 134.75, 134.41, 133.93, 128.78, 119.36, 119.17, 104.95; MS (EI) m/e (상대적 강도) 283 (M⁺, 59), 282 (M⁺, 87), 281 (M⁺, 59), 280 (M⁺, 79), 250 (23), 248 (23), 201 (13), 199 (49), 197 (48), 172 (25), 170 (23), 145 (13), 140 (1), 111 (100), 101 (33).

<393> 4-브로모-2-(2'-티에닐카르보닐)-N-브로모아세틸아닐린 68

<395> 티에닐아닐린 67 (3.3 g, 11.7 mmol) 및 NaHCO₃ (2.9 g, 34.5 mmol)을 무수 CHCl₃ (180 mL)에 혼탁시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 무수 CHCl₃ (30 mL) 중의 브로모아세틸 브로마이드 (1.12 mL, 12.9 mmol)의 용액을 0 °C에서 20분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, CHCl₃ 용액을 수성 NaHCO₃ (5 %)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. CHCl₃을 감압하에 제거하고, Et₂O를 플라스크에 가하였다. 용액을 초음파 처리하고, 여과하여 담색 고형물로서 화합물 68을 수득하였다.

mp: 144.0-146.5°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.01 (s, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.85 (br s, 1H); MS (EI) m/e (상대적 강도) 405 (M^+ , 69), 404 (40), 403 (M^+ , 100), 401 (M^+ , 66), 324 (39), 322 (38), 310 (33), 308 (33), 292 (32), 283 (65), 282 (72), 281 (65), 280 (67), 266 (10), 264 (10), 250 (34), 248 (35), 226 (55), 224 (55), 201 (43), 199 (27), 197 (27), 173 (32), 111 (73).

<396>

<397> 7-브로모-5-(2'-티에닐)-1,3-디히드로벤조[e][1,4]디아제핀 69 (JC184)

<398>

브로모아세틸 아미드 68 (0.236 g, 0.586 mmol)을 MeOH (50 mL) 중의 무수 암모니아의 포화 용액에 용해시키고, 혼합물을 6시간 동안 가열하여 환류시켰다. MeOH 를 감압하에 제거한 후, EtOAc 를 잔사에 가하였다. 용액을 초음파 처리한 후, 여과하여 담색 고형물로서 화합물 69 (JC184)를 수득하였다.

MS (EI) m/e (상대적 강도) 322

<399>

(68, 54), 320 (M^+ , 53), 294 (100), 292 (98), 211 (24), 185 (31), 140 (21).

<400>

상기 물질을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

<401>

7-트리메틸실릴아세틸레닐-5-(2'-티에닐)-1,3-디히드로벤조[e][1,4]디아제핀 70 (JC207)

<402>

CH_3CN (20 mL) 및 Et_3N (30 mL) 중의 화합물 69 (1 g, 3.12 mmol)의 혼합물을 탈기시키고, 질소하에 가열하여 환류시켰다. 이어서, 비스 (트리페닐포스핀)-팔라듐 (II) 아세테이트 (0.26 g, 0.347 mmol)를 신속히 가한 후, TMS 아세틸렌 (0.76 g, 7.78 mmol)을 가하였다. 혼합물을 환류하에 4시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 물 (25 mL) 및 EtOAc (25 mL)를 잔사에 가하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켜 유기금속 화합물을 제거하였다. 그 후, 여액을 EtOAc 로 추출하고, 유기상을 합하여, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤, 헥산/ EtOAc : 11:1, 5:1)로 정제하여 담황색 고형물로서 화합물 70 (JC207)을 수득하였다.

mp: 198.5-201°C; MS (EI) m/e (상대적 강도) 338 (M^+ , 68), 337 (M^+ , 28), 310 (100),

<403>

295 (13), 161 (13), 147 (33), 105 (17).

<404>

상기 물질을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

<405>

7-아세틸레닐-5-(2'-티에닐)-1,3-디히드로벤조[e][1,4]디아제핀 72 (JC208)

<406>

THF (30 mL) 중의 화합물 70 (150 mg, 0.457 mmol)의 용액을 0 °C에서 5분 동안 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1M)로 처리하였다. 후속적으로, 물 (20 mL)을 가하여 반응물을 켄칭하고, THF를 감압하에 제거하였다. 이어서, 잔류 수용액을 EtOAc 로 추출하고, 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매 제거시, Et_2O 를 잔사에 가하고, 초음파 처리한 후, 여과하여 상아색 고형물로서 표제 화합물 72 (JC208, 111 mg, 91 %)를 수득하였다.

mp: 214-216°C; MS (EI) m/e (상대적 강도) 266 (M^+ , 61), 265 (M^+ , 30), 238 (100), 237

<407>

(49), 210 (13), 209 (10), 164 (6), 153 (7), 139 (7).

<408>

상기 물질을 다음 단계에서 사용하였다.

<409>

1-N-메틸-7-트리메틸실릴아세틸레닐-5-(2'-티에닐)-1,3-디히드로벤조[e][1,4]디아제핀 71 (JC209)

<410>

티오피어 70 (500 g, 1.52 mmol)을 0 °C에서 무수 THF (25 mL)에 용해시키고, NaH (광유 중 60 %, 76 mg, 1.50 mmol)를 용액에 한번에 가하였다. 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반한 후, MeI (0.14 mL, 2.25 mmol)를 가하고, 빙조를 실온으로 가온하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 후, THF를 감압하에 제거하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 젤, 헥산/ EtOAc 8:1, 4:1)로 정제하여 백색 고형물로서 표제 화합물 71 (JC209)을 수득하였다.

mp: 171.3-173.6°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.26 (br s, 9H), 3.38 (s, 3H), 4.71 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H, $J=3.7$, 5.0 Hz), 7.17 (dd, 1H, $J=1.1$, 3.7 Hz), 7.30 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H, $J=1.1$, 5.0 Hz), 7.65 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.5 Hz), 7.75 (d, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm) 170.12, 163.22, 143.65, 143.14, 134.69, 133.12, 131.38, 130.14, 127.77, 127.47, 121.01, 119.10, 103.01, 95.66, 56.38, 34.67; MS (EI) m/e (상대적 강도) 352 (M^+ , 71), 351 (M^+ , 60), 337 (10), 324 (100), 309 (24), 168 (28), 154 (38).

<411>

1-N-메틸-7-아세틸레노-5-(2'-티에닐)-1,3-디히드로벤조[e][1,4]디아제핀 73 (JC222)

<413>

화합물 72 (JC208)를 제조하기 위한 동일한 절차를 화합물 73 (JC222)에 적용하여 담갈색 고형물을 수득하였다.

<414>

mp: 218.3-220.4°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.16 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.78 (d, 1H, $J=11.07$ Hz), 4.72 (d, 1H, $J=5.9$ Hz), 7.08 (dd, 1H, $J=3.8$, 5.0 Hz), 7.31 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.49 (dd, 1H, $J=1.0$, 5.0 Hz), 7.67 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.5 Hz), 7.79 (d, 1H, $J=1.9$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm) 171.04, 170.07, 163.12, 143.49, 134.79, 133.50, 131.34, 130.25, 127.85, 127.46, 121.16, 117.99, 81.83, 78.30, 56.34, 34.69. MS (EI) m/e (상대적 강도) 281 (13), 280 (M^+ , 60), 279 (51), 253 (19), 252 (100), 251 (2), 235 (11), 209 (10).

<415>

에틸 8-브로모-6-(2'-티에닐)-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3- 카르복실레이트 74 (JC217)

<416>

무수 THF (30 mL)를 벤조디아제핀 69 (1.27 g, 3.96 mmol)를 함유하는 플라스크에 가하고, 용액을 0 °C로 냉각시키고, NaH (광유 중 60 %, 0.191 g, 4.76 mmol)를 신속하게 가하였다. 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반한 후, 빙조로부터 제거하여 실온에서 1시간 더 교반하였다. 혼합물을 0 °C로 다시 예비 냉각시킨 후, ClPO (OEt)₂ (1.06 g, 6.35 mmol)를 가하였다. 용액을 실온으로 가온된 빙조에서 3시간 더 교반하였다. 한편, 무수 THF (10 mL)를 NaH (광유 중 60 %, 0.229 g, 5.72 mmol)을 함유하는 제2 플라스크에 가하였다. 제2 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 후, $\text{CNCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 를 적가하고, 용액을 0 °C에서 30분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 다시 예비 냉각시키고, 두 용액을 아르곤하에 캐뉼라를 통해 합하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 빙수로 켄칭하고, EtOAc 로 후처리하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산:EtOAc 4:1, 1:1, 1:3)로 정제하여 상아색 고형물로서 표제 화합물 74 (JC217) (500 mg, 30 % 수율)를 수득하였다.

<417>

mp: 204.0-205.3°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.45 (t, 3H, $J=7.1$, 14.3 Hz), 4.07 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 4.44 (dd, 2H, $J=3.8$, 4.7 Hz), 5.98 (d, 1H, $J=12.8$ Hz), 7.05 (d, 1H, $J=1.0$ Hz), 7.07 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H, $J=2.2$, 8.5 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, $J=2.2$ Hz); MS (EI) m/e (상대적 강도) 418 (M^+ , 15), 417 (M^+ , 68), 416 (M^+ , 15), 415 (M^+ , 64), 407 (22), 344 (26), 343 (100), 342 (30), 341 (93), 293 (15), 291 (21), 262 (18), 235 (15), 211 (12), 154 (10), 127 (11).

<418>

에틸 8-트리메틸실릴아세틸레노-6-(2-티에닐)-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 75 (JC220)

<419> 화합물 70 (JC207)을 제조하기 위한 동일한 절차를 화합물 75 (JC220)에 적용하여 상아색 고형물을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.29 (s, 9H), 1.45

(t, 3H, J=7.1, 14.3 Hz), 4.0 (d, 1H, J=18.1 Hz), 4.45 (dd, 2H, J=7.2, 8.5 Hz), 5.97 (d, 1H, J=12.8 Hz), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H, J=1.2, 5.0 Hz), 7.52 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.77 (dd, 1H, J=1.9, 8.3 Hz), 7.90 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.93 (s, 1H). MS (EI) m/e (상대적 강도) 433 (M⁺, 74), 387 (49), 359 (100), 277 (28), 262 (19), 235 (24), 172 (19), 129 (17).

<420>

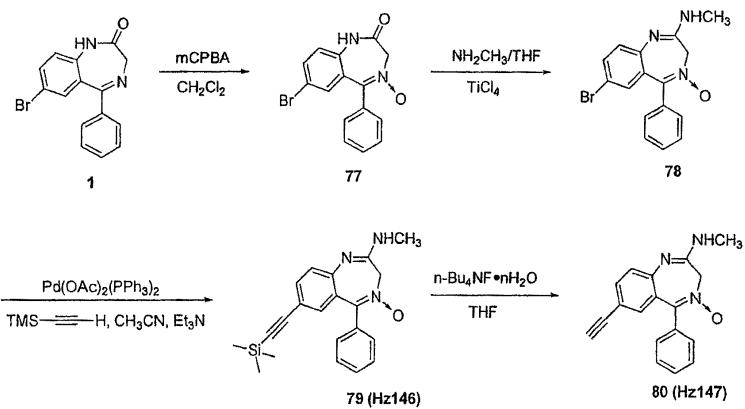
에틸 8-아세틸레노-6-(2'-티에닐)-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실레이트 76 (JC221)

<422> 화합물 72 (JC208)를 제조하기 위한 동일한 절차를 화합물 76 (JC221)에 적용하여 상아색 고형물을 수득하였다.

mp: >198°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43 (t, 3H, J=4.3, 11.4 Hz), 3.25 (s, 1H), 4.10 (d, 1H, J=12.8 Hz), 4.40-4.49 (m, 2H), 5.99 (d, 1H, J=12.9 Hz), 7.50 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.81 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.95 (s, 1H); MS (EI) m/e (상대적 강도) 361 (M⁺, 24), 315 (35), 287 (100), 237 (26), 178 (30), 153 (21), 126 (18). MS (EI) m/e (상대적 강도) 361 (M⁺, 29), 315 (41), 287 (100), 237 (31), 178 (40), 153 (26), 126 (21).

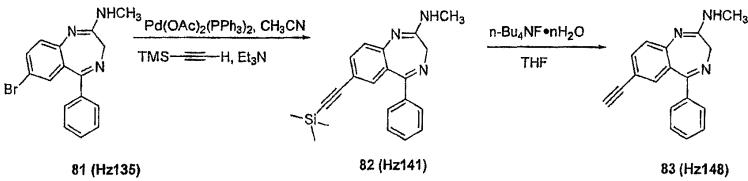
<423>

반응식 15



<424>

반응식 16



<425>

<426>

벤조디아제핀 1을 3-클로로퍼옥시벤조산 (mCPBA)으로 산화시켜 화합물 77을 형성시킨 후, 메틸아민을 가하여 아미딘 78을 수득하였다. 반응식 15에서 보는 바와 같이, N-옥시드 78을 팔라듐 촉매의 존재하에 트리메틸실릴아세틸렌과 반응시켜 트리메틸실릴 유사체 79 (Hz146)를 수득하였고, 플루오라이드-매개 탈실릴화하여 화합물 80 (Hz147)을 수득하였다. 연관된 경로로, 브로마이드 81을 트리메틸실릴아세틸렌 82 (Hz141)로 전환시켰다. 이어서, 이 유사체를 mCPBA를 사용하여 표적 화합물 79 (Hz146)으로 변환시키거나, 플루오라이드 처리로 중요 표적 화합물 (Hz148)으로 변환시켰다 (반응식 16).

<427>

7-브로모-4-옥시-5-페닐-1,3-디히드로-벤조[e][1,4]디아제핀-2-온 77

<428>

브로마이드 1 (1.88 g, 5.95 mmol)을 CH₂Cl₂ (50 mL)에 용해시키고, mCPBA (최대 77 %) (1.76 g)를 실온에서

가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (80 mL)로 희석시키고, NaHCO_3 의 포화 용액 (50 mL), 물 (50 mL) 및 염수 (40 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc)로 정제하여 백색 고형물로서 화합물 77을 90 % 수율로 수득하였다.

mp: 230-231 $^{\circ}\text{C}$ (문헌¹³ 230-231 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.69 (s, 2H), 7.16 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.45 (m, 3H), 7.54 (dd, 1H, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.64 (dd, 2H, J = 7.3, 3.6 Hz), 10.02 (s, 1H).

<429> (7-브로모-4-옥시-5-페닐-3H-벤조[e][1,4]디아제핀-2-일)-메틸-아민 78

메틸아민 (50 mL, THF 중 2 M)을 100 mL 둥근 바닥 플라스크 중의 화합물 77 (1.9 g, 5.7 mmol)에 가하였다. 혼합물을 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨 후, TiCl_4 (0.54 g, 2.86 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (5 mL)로 켄칭하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 끓은 NH_4OH 로 세척하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 구배 용출, EtOAc, EtOAc:MeOH 10:1)로 정제하여 백색 고형물로서 화합물 78을 86 % 수율로 수득하였다.

mp: 236-237

$^{\circ}\text{C}$ (문헌¹⁴ 242-243 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.21 (s, 9H), 2.91 (s, 3H), 4.17 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 7.13-7.66 (m, 9H).

<432> (7-트리메틸실릴아세틸레닐-4-옥시-5-페닐-3H-벤조[e][1,4]디아제핀-2-일)-메틸-아민 79 (Hz146)

<433> 트리메틸실릴아세틸레닐 유사체 79 (Hz146)를 단락 <249> 내지 <251>에서 사용된 절차와 유사하게 화합물 78로부터 58 % 수율로 담회색 고형물로서 수득하였다.

mp: 239-240

$^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) 3229, 3060, 2952, 2149, 1616, 1593, 1462, 1238, 868 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.89 (d, 3H, J = 4.4 Hz), 4.14 (d, 1H, J = 10.6 Hz), 4.78 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.66 (m, 2H); MS (EI) m/e (상대적 강도)

<435> 361 (M^+ , 48), 344 (100), 303 (31), 165(33).

<436> (7-아세틸레닐-4-옥시-5-페닐-3H-벤조[e][1,4]디아제핀-2-일)-메틸-아민 80 (Hz147)

<437> 7-아세틸레노 표적물 80을 단락 <252> 내지 <254>에서 사용된 절차와 유사하게 화합물 79로부터 90 % 수율로 담황색 고형물로서 수득하였다.

mp: 213-214 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) 3242, 3068,

2977, 1619, 1589, 1460, 1414 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.89 (d, 2H, J = 3.7 Hz), 2.98 (s, 1H), 4.13 (bs, 1H), 4.78 (bs, 1H), 7.18-7.71 (m, 9H); MS (EI) m/e (상대적 강도) 289 (M^+ , 47), 272 (100), 231 (42).

<439> (7-브로모-5-페닐-3H-벤조[e][1,4]디아제핀-2-일)-메틸-아민 81 (Hz135).

<440> 브로마이드 81을 반응식 15에서 사용된 절차와 유사하게 화합물 1로부터 화합물 70 % 수율로 백색 고형물로서 수득하였다.

mp: 234-235 °C; IR (KBr) 3253, 3076, 1609, 1571, 1415, 1326, 1230

cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.62 (s, 3H), 3.56 (bs, 1H), 4.68 (bs, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.36-7.81 (m, 7H); MS (EI) m/e (상대적 강도) 329 (80), 328 (M⁺, 100), 327 (82), 326 (92), 220 (38), 219(48), 218(46), 205 (38).

<441>

<442> (7-트리메틸실릴아세틸레닐-5-페닐-3H-벤조[e][1,4]디아제핀-2-일)-메틸- 아민 82 (Hz141)

<443> 트리메틸실릴아세틸레닐 유사체 82 (Hz141)를 단락 <249> 내지 <251>에서 사용된 절차와 유사하게 화합물 81로부터 73 % 수율로 담황색 고형물로서 수득하였다.

mp: 210-211 °C;

IR (KBr) 3257, 3079, 2956, 2150, 1619, 1610, 1580, 1416, 1237, 880, 843 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.22 (s, 9H), 2.59 (d, 3H, J = 3.5 Hz), 3.56 (bs, 1H), 4.66 (bs, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.39-7.65 (m, 7H); MS (EI) m/e (상대적 강도) 345 (M⁺, 100), 344

<444>

<445> (7-아세틸레닐-4-옥시-5-페닐-3H-벤조[e][1,4]디아제핀-2-일)-메틸아민 83 (Hz148)

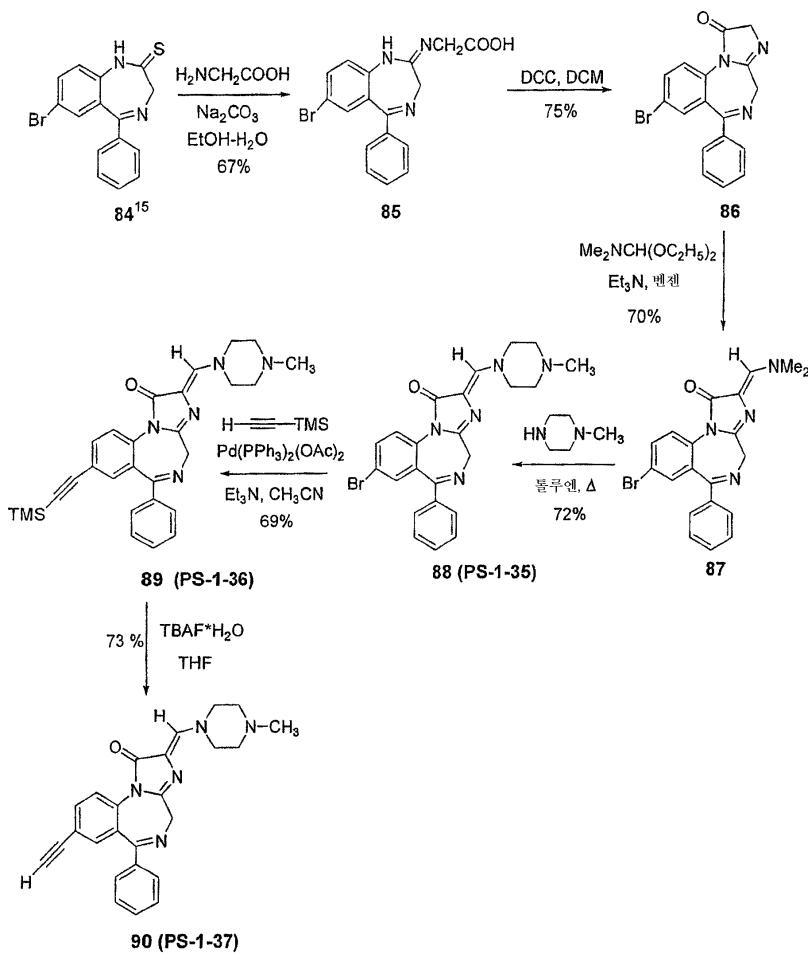
<446> 7-아세틸레노 유사체 83 (Hz148)을 단락 <249> 내지 <251>에서 사용된 절차와 유사하게 화합물 82로부터 92 % 수율로 백색 고형물로서 수득하였다.

mp: 226-227 °C; IR (KBr) 3275, 3245,

3075, 2102, 1618, 1599, 1580, 1467, 1416, 1333, 1235 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.65 (d, 3H, J = 4.4 Hz), 2.97 (s, 1H), 3.57 (bs, 1H), 4.65 (bs, 1H), 6.20 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.42-7.58 (m, 7H). MS (EI) m/e (상대적 강도) 273 (M⁺, 100), 272 (98).

<447>

반응식 17



<448>

EtOH (38 mL)-H₂O (16 mL) 중의 7-브로모-1,3-디히드로-5-페닐-2H-1,4-벤조디아제핀-2-티온 84¹⁵ (1.6 g, 4.83 mmol), 글리신 (1.81 g, 24.2 mmol) 및 Na₂CO₃ (1.84 g, 17.4 mmol)의 혼탁액을 환류하여 5시간 동안 교반하고, 물 (100 mL)에 부은 후, 여과하여 잔류하는 소량의 7-브로모-1,3-디히드로-5-페닐-2H-1,4-벤조디아제핀-2-온을 제거하였다. 여액을 CHCl₃로 추출하였다. CHCl₃ 추출물을 제거하고, 수성층을 2N HCl로 pH 4로 조절한 후, CHCl₃ (3x25 mL)으로 추출하였다. CHCl₃ 용액을 증발시켜 황색 고형물로서 순수한 산 화합물 85 (1.2 g, 67 %)를 수득하였다. 산 화합물 85 (350 mg, 0.941 mmol)를 무수 CH₂Cl₂ (10 mL)에 혼탁시키고, DCC (223 mg, 1.08 mmol)를 가하였다. 생성된 혼탁액을 40 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 0 °C로 냉각시켰다. 혼탁액을 여과하고, 용매를 진공하여 제거하여 갈색 오일로서 8-브로모-2,4-디히드로-6-페닐-1H-이미다조[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-1-온 3을 수득하였다. 고리화된 생성물 86 (약 250 mg)을 무수 벤젠 (6 mL)에 용해시키고, 디메틸 포름아미드 디에틸아세탈 (130 mg, 0.883 mmol) 및 트리에틸아민 (89 mg, 0.883 mmol)을 가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 용매를 진공하여 제거한 후, 잔사를 EtOAc-MeOH로 결정화하여 화합물 87 (200 mg, 70 %)을 수득하였다. 무수 톨루엔 (5 mL) 중의 화합물 87 (180 mg, 0.440 mmol)의 용액을 1-메틸 피페라진 (1 mL)으로 처리하고, 5시간 동안 가열하여 환류시켰다. 용매를 진공하여 제거하여 검을 수득하고, 이것을 CH₂Cl₂-Et₂O로부터 결정화하여 화합물 88 (PS-1-35, 146 mg, 72 %)을 수득하였다.

mp >250 °C; IR (KBr) 3324, 2932, 2787, 1692,

1624, 1475, 1402, 1297, 1137, 933 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.95 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.72 (dd, 1H, J=2.3Hz, J=8.8Hz), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.49-7.37 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 5.01 (d, 1H, J=12Hz), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.16 (d, 1H, J=12Hz), 3.50-3.58 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); MS (m/z) 465 (100).

<450>

아세토니트릴 (4 mL) 및 트리에틸아민 (3 mL) 중의 화합물 88 (PS-I-35, 140 mg, 0.302 mmol)의 혼탁액에 비스(트리페닐포스핀)-팔라듐 (II) 아세테이트 (22.6 mg, 0.03 mmol)를 가하였다. 용액을 탈기시키고, 트리메틸실릴아세틸렌 (0.1 mL, 0.7 mmol)를 가하였다. 혼합물을 가열하여 환류시키고, 밤새 교반하였다. 진공하에 용매를 제거한 후, 잔사를 CH₂Cl₂에 용해시키고, NaHCO₃의 포화 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂CO₃로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:MeOH 9:1)로 정제하여 담황색 고형물로서 트리메틸실릴 유사체 89 (PS-I-36, 100 mg, 69 %)를 수득하였다.

mp >250

°C; IR (KBr) 3436, 2936, 2794, 2154, 1682, 1625, 1489, 1136, 847 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.0 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.68 (dd, 1H, J=1.9Hz, J=8.5Hz), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.37-7.49 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 4.99 (d, 1H, J=12Hz), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.13 (d, 1H, J=12.4Hz), 3.48-3.58 (m, 2H), 2.4-2.6 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 0.23 (s, 9H); MS (m/z) 482 (100).

<452>

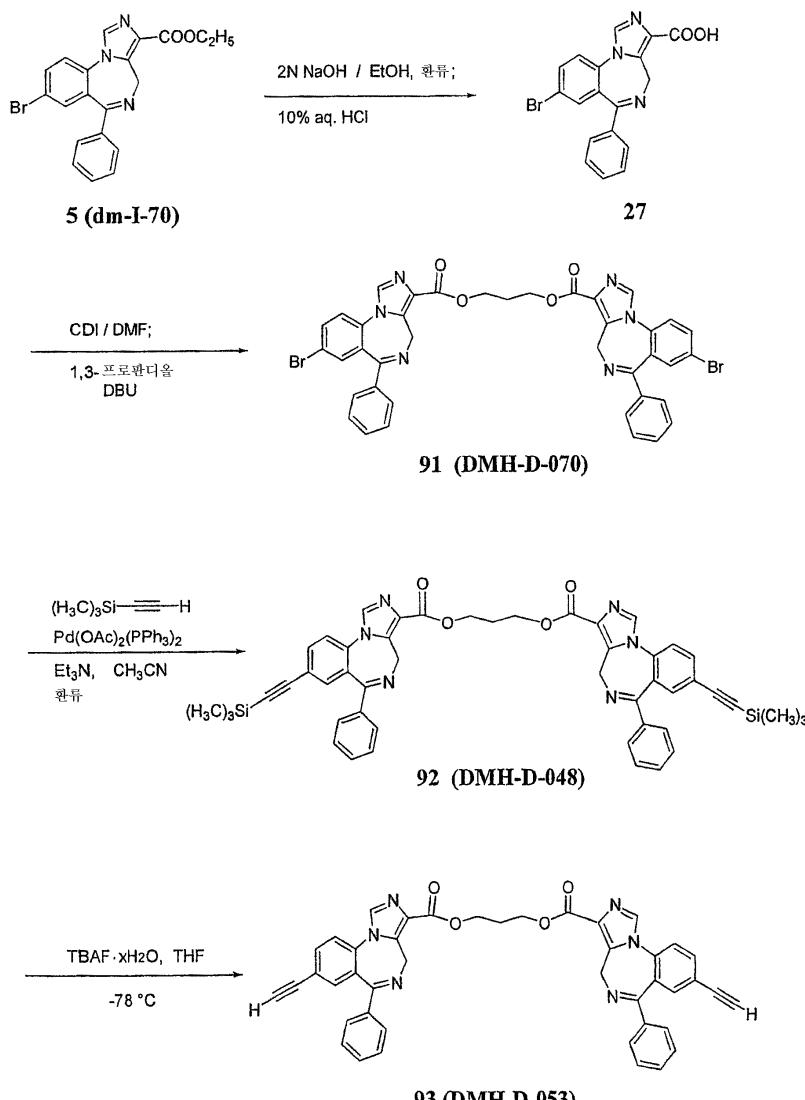
THF (15 mL) 중의 트리메틸실릴 유사체 89 (PS-I-36, 65 mg, 0.135 mmol)의 용액을 -5 °C에서 5분 동안 테트라부틸암모늄 플루오라이드 수화물 (45 mg, 0.175 mmol)과 함께 교반하였다. 이어서, H₂O (5 mL)를 용액에 가하여 반응물을 켄칭하고, 저온에서 1.5시간 동안 계속 교반하였다. 용액을 EtOAC(3x40 mL)로 추출하고, 유기층을 물로 세척하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 에틸 에테르를 잔사에 가하여 고형물을 침전시켰다. 혼합물을 여과하고, 고형물을 CHCl₃-Et₂O (약 1:15)로 세척하여 아세틸 표적물 90 (PS-I-37, 40 mg, 73 %)을 수득하였다.

mp 223-224 °C; IR (KBr) 3298, 2935, 2786, 1695, 1628, 1364, 1136, 1002, 778 cm⁻¹

¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.04 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.71 (dd, 1H, J=1.9Hz, J=8.5Hz), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 5.0 (d, 1H, J=12.1Hz), 4.5-4.6 (m, 1H), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.16 (d, 1H, J=12.1Hz), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.4-2.6 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); MS (m/z) (100).

<454>

반응식 18



<455>

<456>

에스테르 5 (dm-I-70)로부터 수득된 산 화합물 27을 DMF 중의 CDI와 함께 교반한 후, 1,3-프로판디올 및 DBU와 함께 교반하여 화합물 91 (DMH-D-070, dm-I-70의 이량체)을 수득하였다. 이것을 표준 조건 (Pd -매개, 헥-타입 커플링)하에서 트리메틸실릴아세틸레닐 화합물 92 (DMH-D-048, XLiXHe048의 이량체)로 전환시켰다^{4,7,8}. 비스아세틸렌 93 (DMH-D-053, XHeII-053의 이량체)은, 반응식 18에서 보이는 바와 같이 트리메틸실릴 화합물 92를 풀루오라이드 음이온으로 처리하여 용이하게 수득하였다⁷.

<457>

8-브로모-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실산 27

<458>

에스테르 5 (2 g)를 EtOH (50 mL)에 용해시키고, 수성 수산화나트륨 (10 mL, 2N)을 용액에 가하였다. 혼합물을 반시간 동안 가열하여 환류시켰다. EtOH를 감압하에 제거하고, 용액을 냉각시켰다. 10 % 수성 HCl을 적가하여 pH 4로 조절하였다. 혼합물을 여과하고, 고형물을 물 및 에틸 에테르로 세척하였다. 고형물을 건조시켜 화합물 27 (1.8 g, 96.6 %)를 수득하였다.

mp >250

$^\circ\text{C}$; IR (KBr) 3450 (b), 2844, 1707, 1615, 1493, 1166, 700 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ 4.14 (d, 1H, $J=12.6\text{Hz}$), 5.79 (d, 1H, 12.6Hz), 7.41-7.54 (m, 6H), 7.88 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 8.03

(dd, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, $J=2.1\text{Hz}$), 8.47 (s, 1H); MS (EI) m/e (상대적 강도) 381 (M^+ , 20), 383 (19).

<459>

<460> 1,3-비스 (8-브로모-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복시)프로필 디에스테르 91 (DMH-D-070)

<461> 카르복실산 27 (2 g, 5.2 mmol)을 DMF (20 mL)에 용해시킨 후, CDI (1.02 g, 6.3 mmol)를 실온에서 가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 1,3-프로판디올 (0.19 mL, 2.6 mmol) 및 DBU (0.78 mL, 5.2 mmol)를 혼합물에 가하고, 밤새 계속 교반하였다. 그 후, 반응 용액을 빙수조에서 냉각시킨 후, 물을 가하여 고형물을 침전시켰다. 이 물질을 실리카 겔 (구배 용출, EtOAc:EtOH 20:1, 15:1, 10:1) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물로서 비스브로마이드 화합물 91 (DMH-D-070) (1.3 g, 61.9 %)을 수득하였다.

mp 187.5-189 °C; IR
(KBr) 3112, 2968, 1708, 1610, 1559, 1491, 1269, 1160, 1123, 1073 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.35 (m, 2H), 4.08 (d, 2H, J=12.6Hz), 4.55 (m, 4H), 6.05 (d, 2H, J=12.6Hz), 7.37-7.53 (m, 12H), 7.6 (d, 2H, J=2.1Hz), 7.81 (dd, 2H, J=2.1Hz, 8.6 Hz), 7.93 (s, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.2, 44.9, 61.4, 120.7, 124.2, 128.3, 129.0, 129.3, 129.6, 130.6, 134.1, 134.4, 134.7, 135.0, 138.9, 138.9, 162.6, 167.9; MS (FAB, NBA) m/e (상대적 강도) 803 (M⁺+1, 15); 분석 C₃₉H₂₈N₆O₄Br₂에 대한 이론치 : C, 58.23; H, 3.51; N, 10.45. 실측치 : C, 57.92; H, 3.43; N,

10.29.

<462>

<463> 1,3-비스 (8-트리메틸실릴아세틸레닐-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]-디아제핀-3-카르복시)프로필 디에스테르 92 (DMH-D-048)^{4,7,8}.

<464> 아세토니트릴 (50 mL) 및 트리에틸아민 (65 mL) 중의 비스브로마이드 91 (1.005 g, 1.25 mmol)의 혼탁액에 비스 (트리페닐포스핀)-팔라듐 (II) 아세테이트 (0.15 g, 0.2 mmol)를 가하였다. 용액을 탈기시키고, 트리메틸실릴아세틸렌 (0.7 mL, 5 mmol)을 가한 후, 다시 탈기시켰다. 혼합물을 가열하여 환류시키고, 교반을 밤새 유지하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔사를 CH₂Cl₂에 용해시키고, 물로 세척하였다. 3-메캅토프로필 관능화된 실리카 겔 (0.6 g)을 유기층에 가하고, 1시간 동안 계속 교반하였다. 실리카 겔/Pd 착체를 여과로 제거하고, 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 (구배 용출, EtOAc:EtOH 20:1, 15:1, 10:1) 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물로서 비스트리메틸실릴 이량체 92 (DMH-D-048, 680 mg, 60.8 %)를 수득하였다.

mp 169-
172 °C; IR (KBr) 3449, 2950, 1725, 1720, 1715, 1496, 1250, 1160, 1080, 847 cm⁻¹; ¹H NMR
(300 MHz, CDCl₃) δ 0.25 (s, 18H), 2.35 (m, 2H), 4.05 (d, 2H, J=12.6Hz), 4.55 (m, 4H), 6.02 (d, 2H, J=12.6Hz), 7.37-7.55 (m, 14H), 7.75 (dd, 2H, J=1.8Hz, 8.4Hz), 7.94 (s, 2H); ¹³C NMR
(75.5 MHz, CDCl₃) δ -0.3, 28.3, 44.9, 61.4, 97.4, 102.3, 122.4, 122.6, 128.0, 128.3, 129.0, 129.4, 130.5, 134.1, 134.9, 135.1, 139.0, 139.2, 139.2, 162.6, 168.5; MS(FAB, NBA) m/e(상대적 강도) 839 (M⁺+1, 100); 분석 C₄₉H₄₆N₆O₄Si₂에 대한 이론치 : C, 70.14; H, 5.53; N, 10.02.

실측치 : C, 69.97; H, 5.35; N, 9.77.

<465>

<466> 1,3-비스 (8-아세틸레닐-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3- 카르복시)프로필 디에스테르 93 (DMH-D-053)⁷

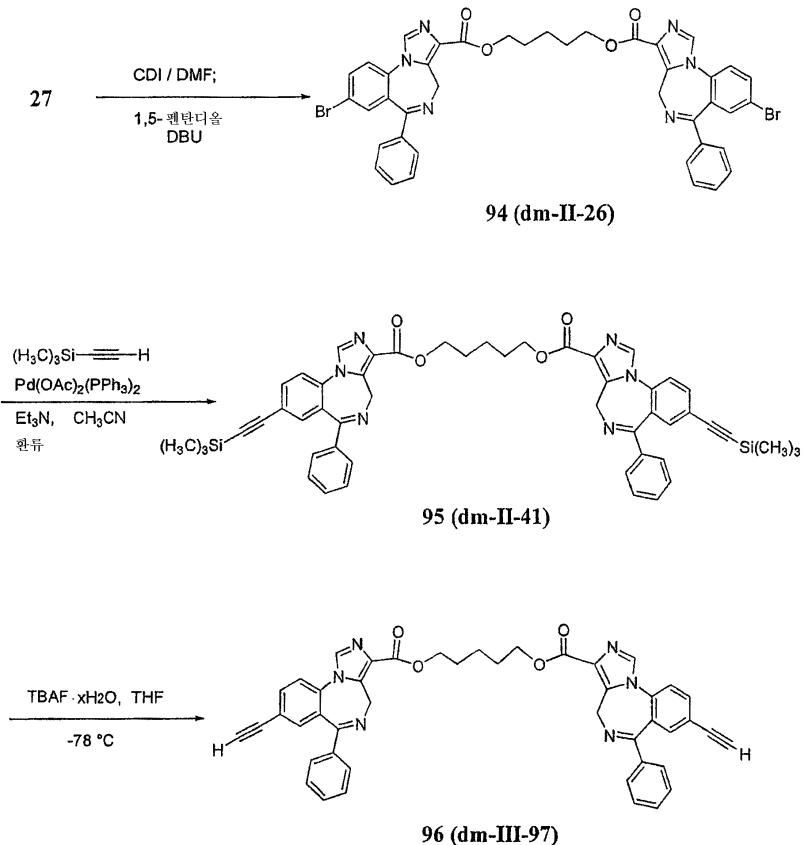
<467> THF (70 mL) 중의 비스트리메틸실릴 이량체 92 (330 mg, 0.4 mmol)의 용액을 -78 °C에서 5분 동안 테트라부틸암모늄 플루오라이드 수화물 (250 mg, 0.96 mmol)과 함께 교반하였다. 이어서, H₂O (35 mL)를 용액에 가하여 반응물을 켄칭하고, 저온에서 1.5시간 동안 계속 교반하였다. 용액을 EtOAc(3x100 mL)로 추출하고, 유기층을 물로 세척하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 에틸 에테르를 잔사에 가하여 고형물을 침전시켰다. 혼합물을 여과하고, 고형물을 CHCl₃-Et₂O (약 1:15)로 세척하여, 황색 고형물로서 비스아세틸레닐 이량체 93 (DMH-D-053,

220 mg, 80 %)을 수득하였다.

mp 172-175 °C; IR (KBr) 3450, 3280, 2950, 1720, 1715, 1495, 1250, 1120, 1050cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.35 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 4.08 (d, 2H, J=12.3Hz), 4.56 (m, 4H), 6.04 (d, 2H, J=12.6Hz), 7.36-7.59 (m, 14H), 7.78 (dd, 2H, J=8.4Hz, 1.7Hz), 7.95 (s, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.8, 45.4, 61.9, 80.2, 81.3, 121.4, 122.7, 128.1, 128.3, 129.0, 129.3, 130.5, 134.2, 135.2, 135.3, 135.6, 138.9, 139.2, 162.6, 168.5; MS (FAB, NBA) *m/e* (상대적 강도) 695 (M⁺+1, 100).

<468>

반응식 19



<469>

<470>

이량체 DMH-D-070, DMH-D-048 및 DMH-D-053의 유사체인, 5-탄소 링커 비스브로마이드 94 (dm-II-26), 비스트리메틸실릴아세틸레닐 이량체 95 (dm-II-41) 및 비스아세틸렌 이량체 96 (dm-II-97) 각각을 1,3-프로판디올 대신에 1,5-펜坦디올을 사용하여, 이량체 91 (DMH-D-070), 92 (DMH-D-048) 및 93 (DMH-D-053)의 제조를 위해 사용된 동일한 조건하에 산 화합물 27로부터 제조하였다 (반응식 19).

<471>

1,5-비스 (8-브로모-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복시)펜틸 디에스테르 94 (dm-II-26)

<472> 황색 분말 (63.2 %).

mp 172-175°C; IR (KBr) 3112, 2970, 1721, 1609, 1490, 1267, 1158, 1075, 754, 697 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.62 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 4.07 (d, 2H, $J=12.6\text{Hz}$), 4.39 (m, 4H), 6.05 (d, 2H, $J=12.6\text{Hz}$), 7.37-7.53 (m, 12H), 7.58 (d, 2H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.78 (dd, 2H, $J=2.1\text{Hz}$, 8.6 Hz), 7.92 (s, 2H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 22.5, 28.4, 44.9, 64.5, 120.7, 124.2, 128.3, 129.2, 129.3, 129.6, 130.6, 134.0, 134.5, 134.6, 135.0, 138.8, 138.9, 162.8, 167.9; MS (FAB, NBA) m/e (상대적 강도) 831 (M^++1 , 5). 분석 $\text{C}_{41}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4\text{Br}_2\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$

에 대한 이론치: C, 58.95; H, 3.89; N, 10.07; 질량치: C, 58.69; H, 3.74; N, 9.70.

<473>

<474> 1,5-비스 (8-트리메틸실릴아세틸레닐-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]-디아제핀-3-카르복시)펜틸 디에스테르 95 (dm-II-41)

<475>

황색 고형물 (58.1 %).

mp 154-156°C; IR (KBr) 3426, 2955, 1727, 1720, 1612, 1495, 1251, 1174, 1076, 846 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.25 (s, 18H), 1.63 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 4.05 (d, 2H, $J=12.6\text{Hz}$), 4.39 (m, 4H), 6.03 (d, 2H, $J=12.6\text{Hz}$), 7.40-7.54 (m, 14H), 7.75 (dd, 2H, $J=1.8\text{Hz}$, 8.4Hz), 7.93 (s, 2H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ -0.3, 22.5, 28.4, 44.9, 64.5, 97.4, 102.3, 122.4, 122.6, 128.0, 128.3, 129.2, 129.4, 130.5, 134.1, 135.0, 135.1, 135.1, 138.9, 139.3, 162.8, 168.5; MS (FAB, NBA) m/e (상대적 강도) 867 (M^++1 , 100).

<476>

<477> 1,5-비스 (8-아세틸레닐-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복시)펜틸 디에스테르 96 (dm-III-97)

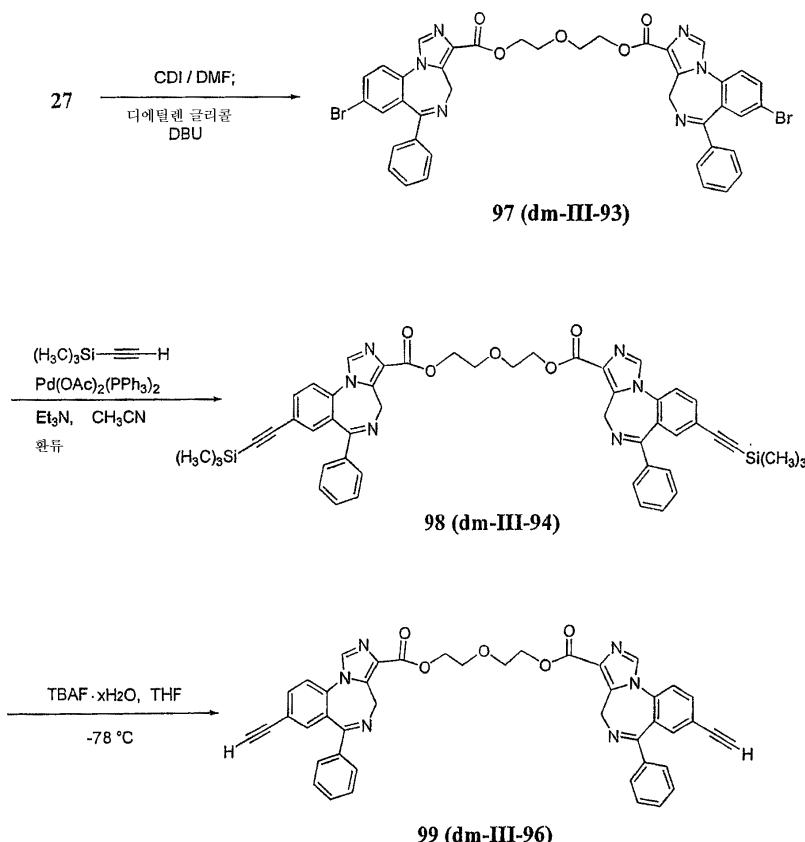
<478>

황색 고형물.

mp 150-153 °C; IR (KBr) 3290, 2953, 1718, 1611, 1493, 1253, 1172, 1120, 1076 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.62 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 3.18 (s, 2H), 4.07 (d, 2H, $J=12.3\text{Hz}$), 4.38 (m, 4H), 6.04 (d, 2H, $J=12.3\text{Hz}$), 7.36-7.58 (m, 14H), 7.77 (dd, 2H, $J=8.4\text{Hz}$, 1.6Hz), 7.94 (s, 2H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 22.5, 28.4, 44.9, 64.5, 79.8, 81.3, 121.3, 122.7, 128.1, 128.3, 129.2, 129.3, 130.5, 134.1, 135.2, 135.3, 135.6, 138.8, 139.2, 162.8, 168.5; MS (FAB, NBA) m/e (상대적 강도) 723 (M^++1 , 13).

<479>

반응식 20



<480>

<481>

이량체의 수용성을 향상시키기 위해, 산소 함유 5-원자 링크된 이량체 97 (dm-III-93), 98 (dm-III-94) 및 99 (dm-III-96)는, 1,3-프로판디올을 디에틸렌 글리콜로 대체하여, 이량체 DMH-D-070, DMH-D-048 및 DMH-D-053 각각을 제조하는데 사용된 동일한 조건하에 산화합물 27로부터 설계하고 제조하였다 (반응식 20).

<482>

비스 (8-브로모-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복시)디에틸렌 글리콜 디에스테르 97 (dm-III-93)

<483>

황색 고형물 (93.7 %).

mp 165-168°C; IR (KBr) 3060, 2956, 1725, 1610, 1558, 1491, 1267,

1161, 1123, 1074 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (t, 4H, $J=4.8$ Hz), 4.06 (d, 2H, $J=12.6$ Hz), 4.54 (m, 4H), 6.05 (d, 2H, $J=12.6$ Hz), 7.39-7.50 (m, 12H), 7.57 (d, 2H, $J=2.7$ Hz), 7.80 (dd, 2H, $J=2.1$ Hz, 8.4 Hz), 7.90 (s, 2H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 44.9, 63.6, 69.0, 120.7, 124.2, 128.3, 129.0, 129.3, 129.6, 130.6, 134.1, 134.4, 134.6, 135.0, 138.9, 139.0, 162.5,

167.9; MS (FAB, NBA) m/e (상대적 강도) 833 (M^++1 , 5).

<484>

비스 (8-트리메틸실릴아세틸레닐-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복시)디에틸렌 글리콜 디에스테르 98 (dm-III-94)

<486> 황색 고형물 (49.5 %).

mp 205-208°C; IR (KBr) 3433, 2960, 1730, 1700, 1612, 1493, 1255, 1169, 1120, 1071, 847 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.25 (s, 18H), 3.93 (t, 4H, J=5.4Hz), 4.04 (d, 2H, J=12.6Hz), 4.55 (m, 4H), 6.04 (d, 2H, J=12.6Hz), 7.37-7.53 (m, 14H), 7.74 (dd, 2H, J=1.2Hz, 8.4Hz), 7.91 (s, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ -0.3, 45.0, 63.6, 69.0, 97.5, 102.4, 122.5, 122.7, 128.1, 128.3, 129.0, 129.4, 130.5, 134.2, 135.0, 135.1, 135.2, 139.1, 139.3, 162.7, 168.6; MS (FAB, NBA) *m/e* (상대적 강도) 869 (M⁺+1, 100).

<487>

비스 (8-아세틸레닐-6-페닐-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복시) 디에틸렌 글리콜 디에스테르 98 (dm-III-96)

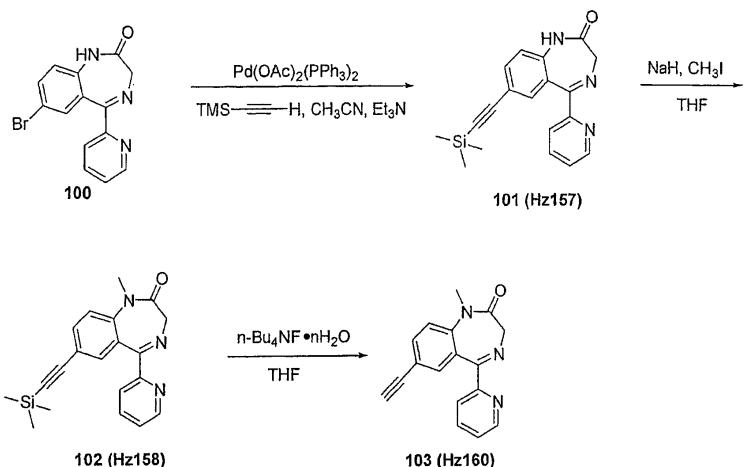
<489>

황색 고형물 (81.6 %).

mp 173-177°C; IR (KBr) 3432, 3280, 1720, 1715, 1496, 1254, 1175, 1120, 1074cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.12 (s, 2H), 3.93 (t, 4H, J=4.5Hz), 4.06 (d, 2H, J=12.6Hz), 4.55 (m, 4H), 6.05 (d, 2H, J=12.6Hz), 7.38-7.56 (m, 14H), 7.75 (dd, 2H, J=8.4Hz, 1.8Hz), 7.91 (s, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 45.0, 63.6, 69.0, 79.8, 81.3, 121.3, 122.7, 128.1, 128.3, 129.0, 129.3, 130.5, 134.2, 135.2, 135.3, 135.6, 139.0, 139.1, 162.6, 168.4; MS (FAB, NBA) *m/e* (상대적 강도) 725 (M⁺+1, 63).

<490>

반응식 21



<491>

<492> 벤조디아제핀 100 (브롬아제팜)^{16,17}을 팔라듐 촉매의 존재하에 트리메틸실릴아세틸렌과 반응시켜 트리메틸실릴 유사체 101 (Hz157)을 수득하고, 이를 요오드화메틸/수소화나트륨으로 메틸화시켜 유사체 102 (Hz158)를 수득하였다. 이것을 플루오라이드-매개 텔실릴화하여 유사체 103 (Hz160)을 수득하였다.

<493>

7-트리메틸실릴아세틸레닐-5-페리딘-2-일-1,3-디히드로-벤조[e][1,4]디아제핀-2-온 (Hz157)

<494>

트리메틸실릴아세틸레닐 유사체 101 (Hz157)을 단락 <249> 내지 <251>에서 사용된 절차와 유사하게 화합물 100 으로부터 76 % 수율로 담회색 고형물로서 수득하였다.

mp: 242 - 243 °C; IR

(KBr) 2956, 2155, 1690, 1616, 1492, 1332, 1248, 1018, 842, 754 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.23 (s, 9H), 4.39 (s, 2H), 7.06 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.41 (ddd, 1H, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.57 (dd, 1H, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.83 (td, 1H, J = 7.7, 1.7 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.41 (bs, 1H), 8.68 (d, 1H, J = 4.2 Hz); MS (EI) m/e (상대적 강도) 334 (35), 333 (M^+ , 100), 332 (57), 318 (21), 304 (31).

<495>

7-트리메틸실릴아세틸레닐-1-메틸-5-파리딘-2-일-1,3-디히드로-벤조[e][1,4]디아제핀-2-온 (Hz158)

<497>

트리메틸실릴아세틸레닐 유사체 102 (Hz158)를 단락 <252> 내지 <254>에서 사용된 절차와 유사하게 화합물 101로부터 74 % 수율로 담회색 고형물로서 수득하였다.

mp: 194 - 195 °C; IR (KBr) 2956, 2154, 1682, 1614, 1491, 1335, 1249, 881, 844, 747 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.24 (s, 9H), 3.42 (s, 3H), 3.84 (d, 1H, J = 10.6 Hz), 4.89 (d, 1H, J = 10.6 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.40 (m, 1H), 7.46 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.63 (dd, 1H, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.84 (td, 1H, J = 7.7, 1.7 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.68 (d, 1H, J = 4.3 Hz);

MS (EI) m/e (상대적 강도) 348 (28), 347 (M^+ , 100), 346 (44), 318 (34), 291 (23).

<498>

7-아세틸레닐-1-메틸-5-파리딘-2-일-1,3-디히드로-벤조[e][1,4]디아제핀-2-온 (Hz160)

<500>

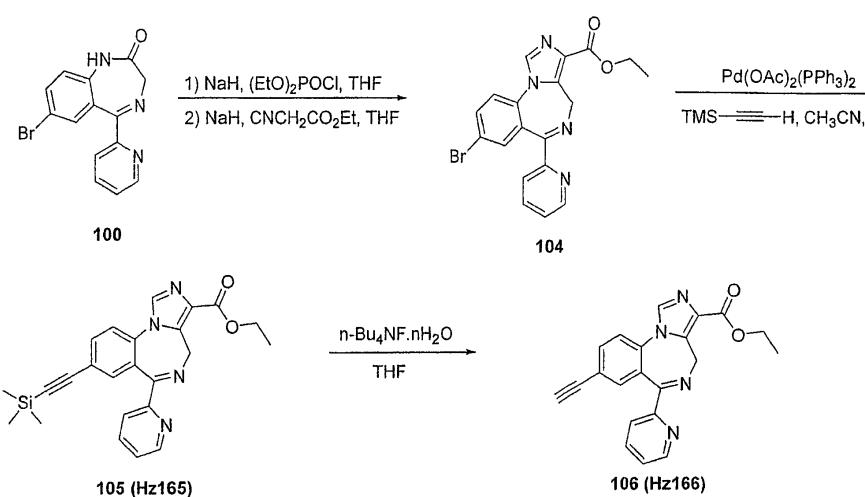
7-아세틸레노 유사체 103 (Hz160)을 단락 <252> 내지 <254>에서 사용된 절차와 유사하게 화합물 102로부터 63 % 수율로 백색 고형물로서 수득하였다.

mp: 190 - 191 °C; IR (KBr)

3286, 3233, 1678, 1614, 1491, 1344, 1126, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.07 (s, 1H), 3.86 (d, 1H, J = 10.6 Hz), 4.93 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.39 (m, 1H), 7.51 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.65 (dd, 1H, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.83 (td, 1H, J = 7.7, 1.7 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.65 (d, 1H, J = 4.7 Hz); MS (EI) m/e (상대적 강도) 275 (M^+ , 100), 274 (35), 246 (43), 219 (30).

<501>

반응식 22



<502>

벤조디아제핀 100 (브롬아제팜)을 디에틸포스포로클로리데이트와 반응시킨 후, 에틸 이소시아노아세테이트를 첨가하여 에스테르 104를 수득하였다. 이어서, 이것을 팔라듐 촉매의 존재하에 트리메틸실릴아세틸렌과 반응시켜

트리메틸실릴 유사체 105 (Hz165)를 수득하고, 플루오라이드-매개 탈실릴화하여 유사체 106 (Hz166)을 수득하였다.

<504> 8-트리메틸실릴아세틸레닐-6-페리딘-2-일-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실산 에틸 에스테르 105 (Hz165)

<505> 트리메틸실릴아세틸레닐 유사체 105 (Hz165)를 단락 <249> 내지 <251>에서 사용된 절차와 유사하게 화합물 104로부터 73 % 수율로 백색 고형물로서 수득하였다.

mp: 205-206 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.25 (s, 9H), 1.44 (t, 3H, J = 7.1

Hz), 4.14 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.44 (m, 2H), 6.11 (d, 1H, J = 10.9 Hz), 7.38 (ddd, 1H, J = 7.5, 4.8, 1.1 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.74 (dd, 1H, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.83 (td, 1H, J = 7.7, 1.7 Hz), 7.93 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.61 (m, 1H).

<506> 8-아세틸레닐-6-페리딘-2-일-4H-벤조[f]이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-3-카르복실산 에틸 에스테르 106 (Hz166)

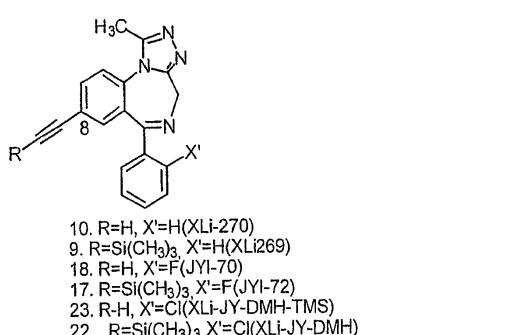
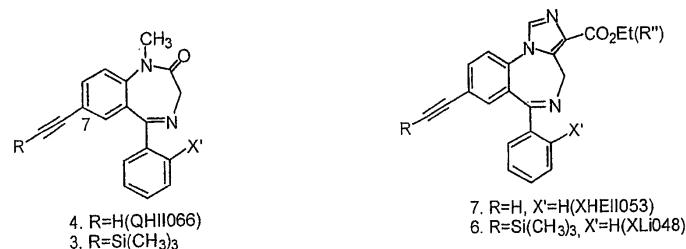
<507> 7-아세틸레노 유사체 106 (Hz166)을 단락 <252> 내지 <254>에서 사용된 절차와 유사하게 화합물 105로부터 98 % 수율로 백색 고형물로서 수득하였다.

mp: 243-

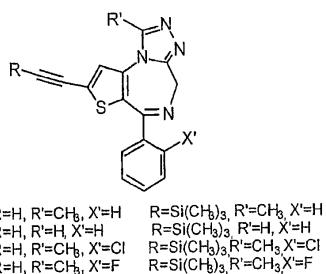
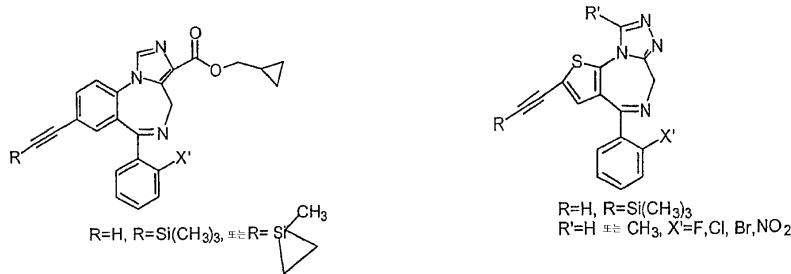
244 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.17 (s, 1H), 4.17 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 4.45 (m, 2H), 6.13 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 7.38 (ddd, 1H, J = 7.5, 4.8, 1.1 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.83 (td, 1H, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.93 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.59 (m, 1H).

<509> 본 발명의 범위에 포함되는 일부 예시 화합물은 하기와 같다.

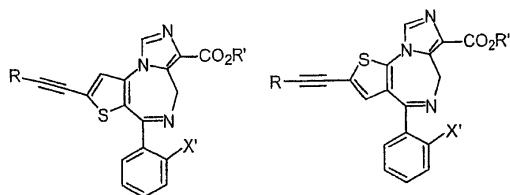
<511> 일반적으로, C(7)이 아세틸렌 치환체 또는 트리메틸실릴 아세틸렌으로 치환된 5-페닐 유사 치환체를 갖는 임의의 1,4-벤조디아제핀 또는 6-페닐기를 갖는 C(8)에서 상응하는 치환체를 갖는 임의의 트리아졸로 벤조디아제핀(알프라졸람 넘버링 시스템). 예를 들어, 본 발명자들은 임의의 벤조디아제핀이 C(7) 또는 C(8) 치환체가 아세틸렌 또는 트리메틸실릴아세틸렌 치환체로 치환된, 디아제핀, 알프라졸람, 메타졸람 및 트리아졸람 유사체 (및 다른 관련된 화합물)에 구조적으로 관련된 임의의 벤조디아제핀을 청구한다.



<513> 일반적으로, 본 발명자들은 $X' = F, Cl, Br, NO_2$ 및 (또는) $R'' = CH_3$, 이소프로필, t -부틸, 이속사졸인 상기 1 내지 4의 모든 유사체들을 고려한다. 또한, $R = t$ -부틸, 이소프로필, 시클로프로필인 $R-C=C-$ 의 모든 유사체들을 고려한다. 본 발명자들은 1,4-벤조디아제핀 또는 관련 트리아졸로-1,4-벤조디아제핀의 C(7) 또는 C(8)에서의 할로겐 원자의 치환으로 공지된 약제와 비교하여 진정/최면/근육 이완 활성이 크게 감소되거나 또는 일부 경우에 진정 최면 활성이 전혀 없는 항불안 활성이 제공된다고 믿는다.



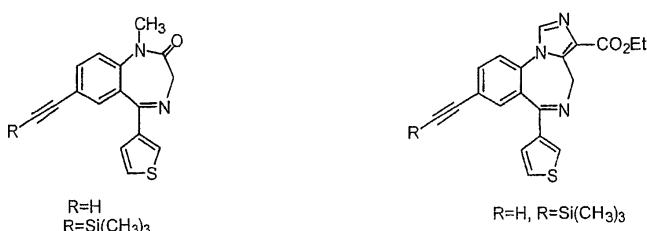
<514>



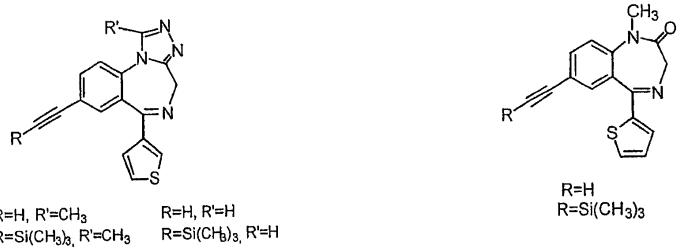
<515>

<516> 상기 식에서, $R = t$ -부틸, 이소프로필, 이속사졸, $CH_2-\text{cyclopropyl}$ 인 모든 화합물.

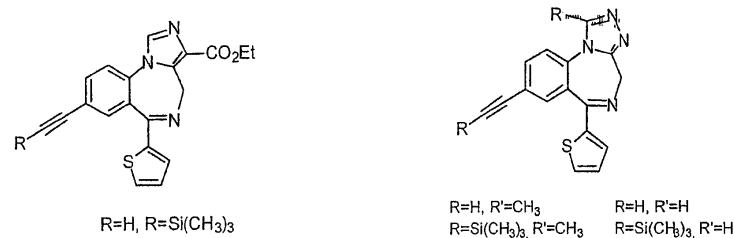
<517> 상기 식에서, CO_2R' 인 (R' = CH_3, CH_2CH_3, iPr)로 치환된 모든 화합물.



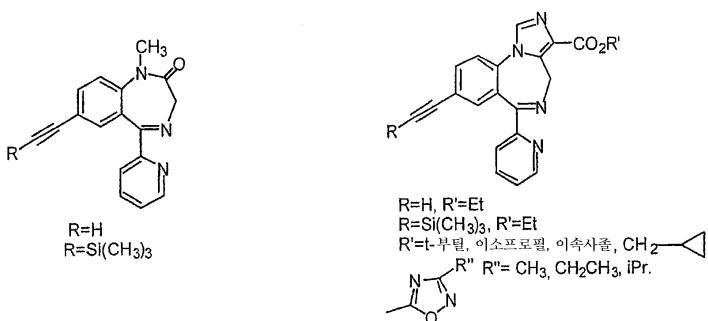
<518>



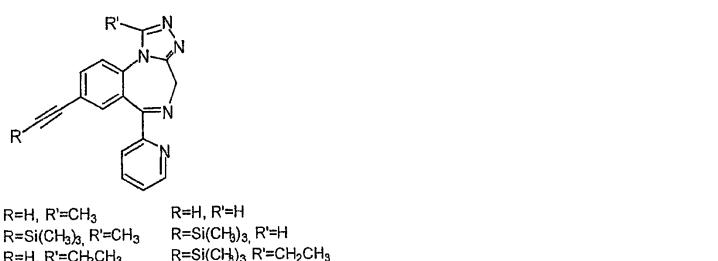
<519>



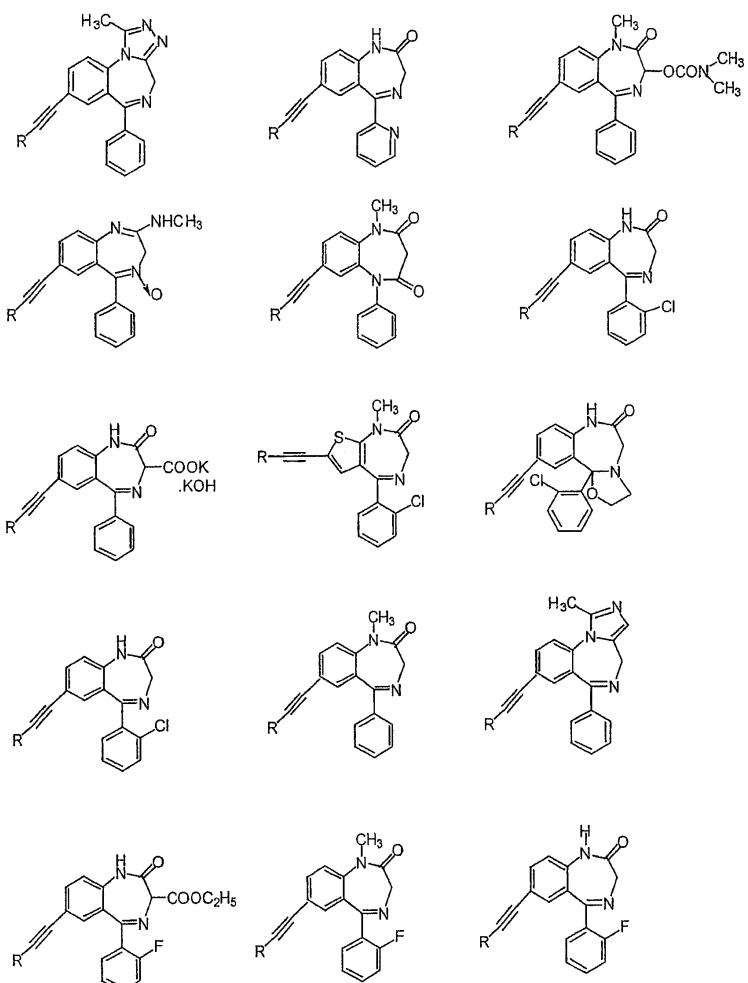
<520>



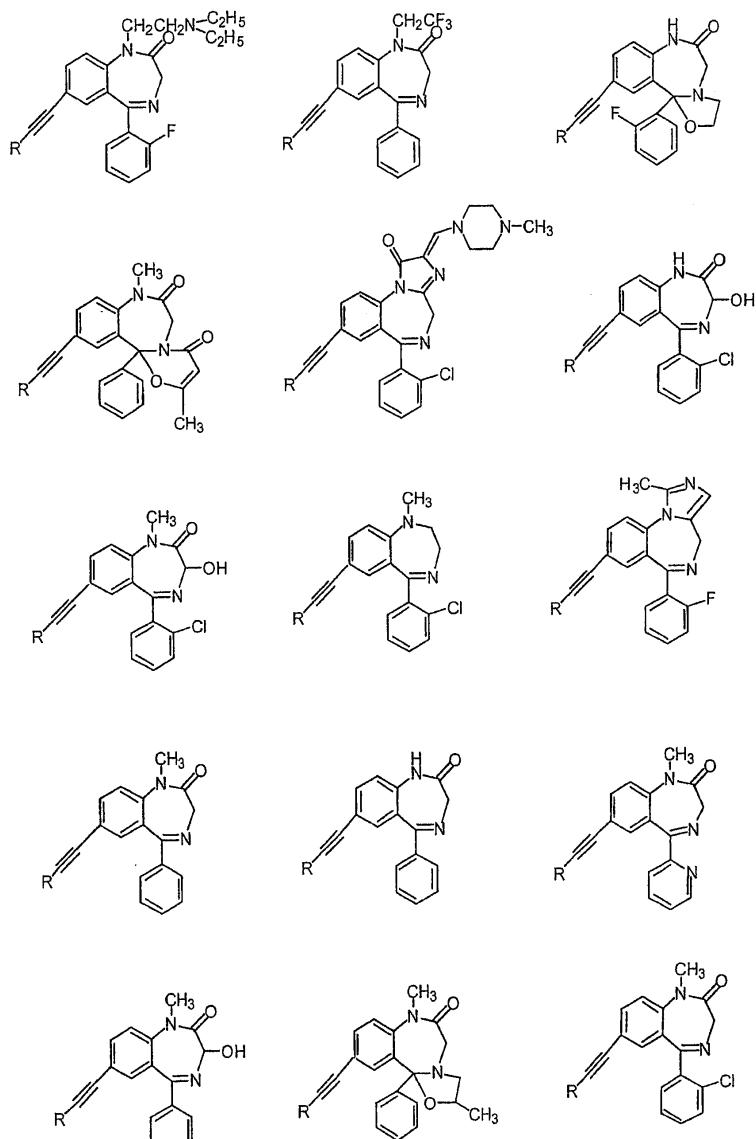
<521>



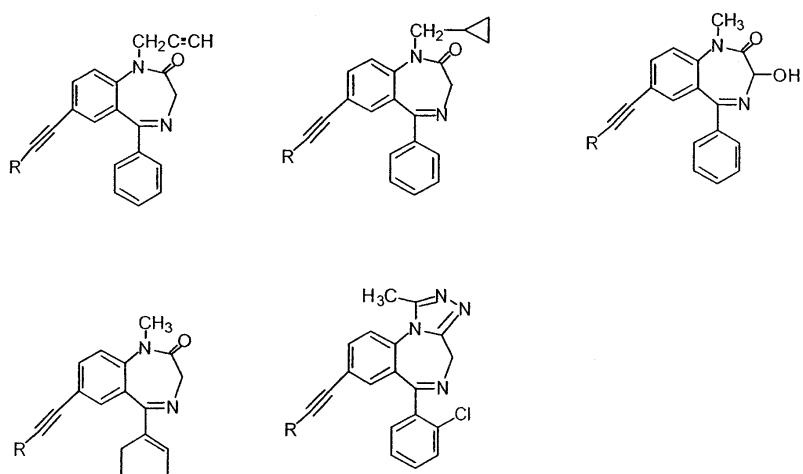
<522>



<523>

R=H 또는 R=(CH₃)₃Si

<524>

R=H 또는 R=(CH₃)₃Si

<525>

<526> <실험 방법>

<527> 래트의 상황 불안증 모델

체중이 180 내지 200 g인 수컷 스프라그-돌리 (Sprague-Dawley) 래트를 찰스 리버 실험실 (Charles River Laboratories, 미국 매사추세츠주 월밍تون 소재)로부터 구입하였다. 래트를 개별적으로 항온 (21 ± 2 °C) 및 항습 (50 ± 10 %)으로 유지되는 집락실 (colony room)내의 매달린 철사 우리에 넣었다. 집락실을 1 일 당 12시간 동안 조명하였다 (0600 시간 조명). 래트는 연구 전반에 걸쳐 임의로 음식 및 물에 접근하였다. 0600 시간과 1300 시간 사이에 거동 연구를 수행하였다. 테스트: 최초로 다까하시 (Takahashi) 등에 의해 기재된 바와 같이 (1989) 방어적 금단 방법의 변형을 수행하였다. 테스트 장치는, 코너로부터 40 cm에 개방 말단이 있고 한 쪽 벽에 대해 세로로 배치된 실린더 직류전기치료 챔버 (길이 14 cm, 직경 10 cm)를 포함하는 불투명 플렉시유리 개방 영역 (길이 106 cm x 폭 92 cm x 높이 50 cm)으로 구성되었다. 개방 영역을 60 와트 백열 전구로 조명하고, 조명을 파워스텝 변압기에 의해 실린더로의 유입시 관독치가 23 렉스가 되도록 적정하였다. 래트를 테스트하기 전에 연속 5 내지 6 일 동안 매일 대략 1분 동안 등쪽면을 온화하게 치는 처리에 길들였다. 이러한 생소한 환경에서의 탐색 거동에 대한 테스트를 개시하기 위해, 각각의 래트를 실린더내에 배치한 후, 바닥에 고정하였다. (처치 지시에 대해 알지 못하는) 숙련된 관찰자에 의해 인접한 방 안에서 비디오 모니터로 15분 동안 거동을 조사하였다. 사지 모두를 개방 영역에 배치함으로써 지정된, 실린더로부터 빠져나오는 잠복기를 각각의 래트에 대해 기록하였다. 각각의 래트를 테스트한 후, 플렉시유리 챔버 및 실린더를 1.0 % 빙초산으로 세척하여 후각 신호가 이어서 테스트되는 래트의 거동에 영향을 주지 않도록 하였다. 약물 투여: 모든 약물을 거동 테스트 20 내지 60분 전에 경구 투여하였다. 데이터 분석: 결과를 평균 \pm 1 SEM으로 나타내었다. 모든 데이터를 분산 분석 (ANOVA)한 후, 적절한 경우 피셔의 최소 유의차 검정 (Fisher's Least Significant Difference Test, Kirk, 1968)을 사용하여 개별 평균 비교를 수행하였다. 유의 수준을 $p < 0.05$ 로 설정하였다.

<529> 펜틸렌테트라졸 유도된 발작으로부터의 보호

실험시 체중이 20 내지 22 g인 수컷 CF1 마우스를 찰스 리버 실험실 (미국 매사추세츠주 월밍تون 소재)로부터 구입하였다. 펜틸렌테트라졸 (시그마 케미칼사 (Sigma Chemical Co.))을 125 mg/kg으로 피하 투여하였다. 펜틸렌테트라졸 투여 30분 및 60분 후 생존 동물의 수를 기록하였다. 약물 투여: 모든 약물을 펜틸렌테트라졸 투여 60분 전에 경구 투여하였다. 데이터 분석: 데이터를 사망으로부터 보호된 동물의 백분율로서 나타내었다. 데이터를 카이 제곱 통계 분석하였다. 유의 수준을 $p < 0.05$ 로 설정하였다.

<531> 전기쇼크 유도된 발작으로부터의 보호

실험시 체중이 20 내지 22 g인 수컷 CF1 마우스를 찰스 리버 실험실 (미국 매사추세츠주 월밍تون 소재)로부터 구입하였다. 우고 바실 (Ugo Basile) ECT, 유닛 7801 발작 장치 (이탈리아, 우고 바실) 및 0.9 % 식염수에 침지된 각막 전극을 사용하여 전기쇼크를 적용하였다. 마우스에 30 mA의 쇼크를 0.3 초 동안 가하였다. 약물 투여: 모든 실험 화합물을 전기쇼크 적용 60분 전에 경구 투여하였다. 데이터 분석: 데이터를 뒷다리 펌근 성분의 발작으로부터 보호된 동물의 백분율로서 나타내었다. 데이터를 카이 제곱 통계 분석하였다. 유의 수준을 $p < 0.05$ 로 설정하였다.

<533> 래트의 개방 영역 운동 활성

실험 시작시 체중이 250 내지 290 g인 수컷 스프라그-돌리 래트를 찰스 리버 실험실 (미국 매사추세츠주 월밍تون 소재)로부터 구입하였다. 동물을 항온 (21 ± 2 °C) 및 항습 (50 ± 10 %)으로 유지되는 집락실내에 4 마리의 그룹으로 넣었다. 집락실을 1일 당 12시간 동안 조명하였다 (0600 시간 조명). 래트는 임의로 음식 및 물에 접근하였다. 테스트 장치는, 바닥으로부터 2.5 cm 상부, 2.5 cm 간격의 16개 포토빔의 차단을 검출하는 디지스캔 활동도 모니터 (미국 오하이오주 콜럼버스 소재의 옴니텍 일렉트로닉스 (Omnitech Electronics))가 장착된 플렉시유리 챔버 (42 x 42 x 30 cm)로 구성되었다. 수평 활동도를 60분 동안 모니터링하였다. 약물 투여: 모든 약물을 거동 테스트 20 내지 60분 전에 경구 투여하였다. 데이터 분석: 결과를 평균 \pm 1 SEM으로 나타내었다. 모든 데이터를 분산 분석 (ANOVA)한 후, 적절한 경우 피셔의 최소 유의차 검정 (Kirk, 1968)을 사용하여 개별 평균 비교를 수행하였다. 유의 수준을 $p < 0.05$ 로 설정하였다.

<535> 래트의 회전자막대 수행

실험 시작시 체중이 180 내지 200 g인 수컷 스프라그-돌리 래트를 찰스 리버 실험실 (미국 매사추세츠주 월밍تون 소재)로부터 구입하였다. 동물을 항온 (21 ± 2 °C) 및 항습 (50 ± 10 %)으로 유지되는 집락실내에 4 마리의

그룹으로 넣었다. 집락실을 1일 당 12시간 동안 조명하였다 (0600 시간 조명). 래트는 임의로 음식 및 물에 접근하였다. 초기 속도 2 rpm으로부터 최고 속도 20 rpm으로 가동되는 직경 6 cm, 바닥으로부터 24 cm 상부의 표준 가속 회전자막대 트레드밀 (이탈리아 코메리오-바레세 소재의 우고 바실, 또는 미국 오하이오주 콜럼버스 소재의 콜럼버스 인스트루먼츠 (Columbus Instruments))을 사용하여 근육 협동운동 또는 균형 정도 (즉, 운동실 조)를 측정하였다. 각각의 동물이 회전 막대 상에서 유지되는 시간을 최대 5분까지 자동 기록하였다. 각각의 래트는 3 회 사전테스트 순화 시도하였고, 3번째 시도로부터의 잠복기를 이용하여 후속 약물 테스트에 대해 래트를 평형화하였다. 약물 투여: 모든 약물을 거동 테스트 20 내지 60분 전에 경구 투여하였다. 데이터 분석: 결과를 평균 \pm 1 SEM으로 나타내었다. 모든 데이터를 분산 분석 (ANOVA)한 후, 적절한 경우 피셔의 최소 유의 차 검정 (Kirk, 1968)을 사용하여 개별 평균 비교를 수행하였다. 유의 수준을 $p < 0.05$ 로 설정하였다.

<537> 래트의 클로르디아제폭시드의 판별 자극 효과

<538> 실험 시작시 체중이 240 내지 300 g인 수컷 스프라그-돌리 래트를 찰스 리버 실험실 (미국 매사추세츠주 월밍تون 소재)로부터 구입하였다. 래트를 개별적으로 항온 (21 내지 23 °C) 및 항습 (50 \pm 10 %)으로 유지되는 집락실 내의 매달린 철사 우리에 넣고, 1일 당 12시간 동안 조명하였다 (0600 시간 조명). 래트를 연구 전반에 걸쳐 1일 당 12 g의 실험실용 설치류 음식 펠렛 (미국 뉴저지주 프렌치타운 소재의 바이오 서브 (Bio-Serv))으로 제한하면서 음식 및 물은 제한하지 않았다. 모든 훈련 및 테스트를 매주 월요일부터 금요일까지 수행하였다.

<539> 12 모델 E10-10 코울보우른 (Coulbourn) 조작 챔버 (28 x 26 x 31 cm)를 평차단, 소리 감소된 팬 배기 챔버내에 넣었다. 각각의 조작 챔버에, 측벽으로부터 3 cm, 금속 격자 바닥으로부터 3 cm, 하나의 45 mg 음식 펠렛 (더스트리스 프리시전 펠렛츠 (Dustless Precision Pellets), 미국 뉴저지주 프렌치타운 소재의 바이오 서브)을 전달하는 중앙에 배치된 디퍼로부터 5 cm에 장착된 15 g (0.15 N)과 동일한 하향력이 요구되는 2개의 비-후퇴성 레버를 장착하였다. LAB LINC 인터페이스를 사용하여 실험 챔버를 마이크로 (Micro) PDP11/73 컴퓨터에 연결하였다. SKED-11 작동 시스템 (미국 미시간주 칼라마주 소재의 스테이트 시스템 (State System))을 사용하여 거동을 기록하고 조절하였다. 판별 훈련: 래트를 조작 챔버에 길들인 후, 고정비 (Fixed Ratio) 1 (FR 1) 스케줄의 강화에 대한 반응 레버 사이에서 매일 왕복운동하도록 훈련시켰다. 레버가 잘 압착되면 레버 교환을 유지하면서 임시 강화를 점차 FR 10 스케줄로 증가시켰다. 다음으로, 래트가 약물 (5.0 mg/kg, 복강내 투여, 클로르디아제폭시드)과 약물 비히클 (0.9 % 식염수)을 판별하도록 훈련시켰다. 래트의 절반에게 좌측 레버를 "약물-정답"으로, 우측 레버를 "식염수-정답"으로 무작위 지정하였다. 나머지 동물에 대해서는 레버를 역으로 지정하였다. 래트를 약물로 예비처리한 날에 약물-정답 레버에 대한 매 10 회 반응을 강화시키고, 식염수 주사 후에 반대 레버에 대한 매 10 회 반응을 강화시켰다. 각각 2 주 동안, 약물을 5 일 투여하고, 식염수를 5 일 투여하되, 연속 3 일 초과로 약물 또는 비히클을 투여하지 않도록 제한하였다. 각각의 래트가 10 회 연속 기간 중 9 회 동안 최초 음식 제공 전에 3 회 이하의 오답 반응을 하는 기준에 도달할 때까지 판별 기간을 지속하였다. 테스트 기간: 테스트 기준이 충족되면, 자극 치환 테스트를 매주 금요일에 수행하였다. 테스트 기간을 10분 동안 지속하였다. 테스트 기간 동안, 레트가 최초 10 회 반응하여 강화 및 후속 FR 10 강화된 레버를 이 "선택된" 레버 압착에 대해 임시적으로 하였다. 래트가 최초 10 회 반응한 레버 (선택된 레버) 및 테스트 기간 동안 반응한 총 횟수를 기록하였다. 매주 월요일부터 목요일까지, 테스트 기준 충족이 보장되도록 훈련 기간을 수행하였다. 임의의 래트가 테스트 기준을 충족하지 않은 경우, 이 동물에 대한 테스트를 연기하고 수행 기준이 달성될 때까지 판별 훈련을 계속하였다. 데이터 분석: 약물 판별 결과를 클로르디아제폭시드-정답 레버를 선택한 동물의 백분율로 나타내었다.

<540> 참고 문헌:

<541> [Kirk RE (1968) Experimental Design: Procedures for the Behavioral Sciences. Brooks/Cole, Belmont, Calif];

<542> [Takahashi LK, Kalin NH, Vanden Burgt JA, Sherman JE (1989) Corticotropin-releasing factor modulates defensive-withdrawal and exploratory behavior in rats. Behav Neurosci 103: 648-654]

<543> <실험 결과>

<544> (하기) 표 1에는 3개의 상이한 모델 (운동 활동도 (LMA), 회전자막대 (RR) 및 약물 판별법 (DD)에 의해 측정된 클로르디아제폭시드 유사 자극 효과)에서 부작용을 발생하는 최저 유효 투여량에 대한 상황 불안증 (SA) 분석에서의 최저 항불안 유효 투여량의 비율을 나타내었다.

<545> (하기) 표 2에는 마우스의 간질 (펜틸렌테트라졸 유도된 발작) 모델에서 QH-ii-066, Xli-JY-DMH 및 XHe-ii-

053의 유효 투여량 (mg/kg, 경구 투여)을 디아제팜, 트리아졸람 및 DM-i-070의 경우와 비교하여 나타내었다.

<546> 실시예 1 - 래트의 상황 불안증

래트를 적어도 5 내지 6 일 동안 매일 처리하였다. 그 후, 래트를 조명 개방 영역내의 어두운 실린더에 넣었다. 그 후, 래트가 어두운 실린더를 빠져나오는 시간을 측정하였다. 비히를 처리된 동물은 10 내지 15분 동안 어두운 실린더내에 있었다 (총 테스트 지속 시간은 15분임). 어두운 챔버를 빠져나오는 이러한 높은 잠복기는 불안증 고조 상태를 나타내는 척도이다. 항불안 효능이 있는 화합물은 어두운 챔버로부터 빠져나오는 잠복기를 감소시켰다. 표 1은 QH-ii-066, XLi-JY-DMH 및 XHe-ii-053이 진정 및 운동실조 효과를 발생시키는 투여량에 비해 100 배 초과로 낮은 투여량에서 상황 불안증 테스트에서 항불안 효과가 있다는 것을 나타낸다 (실시예 2 및 3 참조).

<548> 실시예 2 - 래트의 운동 활성

래트를 개방 영역내에 배치하고 래트가 이동한 총 거리를 측정하였다. 테스트 지속 기간은 60분이었다. 진정 효과를 발생시키는 화합물은 이동 거리를 감소시켰다. 표 1은 QH-ii-066, XLi-JY-DMH 및 XHe-ii-053이 디아제팜 또는 트리아졸람에 비해 진정 또는 최면 효과 발생에 있어 덜 효과적이라는 것을 나타낸다.

<550> 실시예 3 - 래트의 회전자막대 수행

래트를 서서히 회전하는 막대 상에 배치하고, 회전 속도를 점차 증가시켰다. 각각의 래트에 대해 막대 상에서의 시간을 기록하였다. 운동실조 (협동운동부전)를 발생시키는 화합물은 비히를 처리된 동물에 비해 막대 상에서의 시간을 감소시켰다. 표 1은 QH-ii-066, XLi-JY-DMH 및 XHe-ii-053이 디아제팜 또는 트리아졸람에 비해 운동실조 발생에 있어 덜 강력하다는 것을 나타낸다. 따라서, 상기 화합물은 부작용을 감소시키기 때문에 (진정 효과 감소 (실시예 2) 및 운동실조 감소 (실시예 3)), 임상적으로 보다 우수한 약물일 것이다.

<552> 실시예 4 - 래트의 약물 판별

약물을 투여한 경우 반응하고, 식염수를 투여한 경우 다르게 반응하도록 동물을 훈련시켰다. 동물은 "약물 상태"와 "무약물 상태"를 판별하도록 훈련되었다. 래트가 통상의 벤조디아제핀 클로르디아제폭시드 (CDP; "약물 상태")에 의해 유도된 상태와 비히를 (메토셀: "무약물 상태")에 의해 유도된 상태를 판별하도록 훈련시켰다. 표 1은 QH-ii-066, XLi-JY-DMH 및 XHe-ii-053은 디아제팜 또는 트리아졸람에 비해 CDP 유사 효과 발생에 있어 덜 강력하고, 따라서 CDP에 비해 감소된 약물 남용 가능성을 가질 수 있다는 것을 나타낸다.

<554> 실시예 5 - 마우스의 발작 보호

본 발명의 특정 화합물로 처리된 마우스에게 125 mg/kg의 펜틸렌테트라졸 (PTZ)을 투여하여 발작을 유도하였다. PTZ 투여 1시간내에 사망으로부터 보호된 동물의 백분율을 측정하였다. 표 2는 QH-ii-066 및 XLi-JY-DMH는 디아제팜 및 트리아졸람과 유사한 투여량에서 PTZ 유도된 발작에 대한 항경련 효과가 있다는 것을 나타낸다. 또한, 표 2는 XHe-ii-053이 PTZ 유도된 발작에 대해 효과적이라는 것을 나타낸다.

표 1

	항불안증/진정	항불안증/운동실조	항불안증/ 약물 남용 가능성
디아제팜 QH-ii-066	10 100	100 >100	5 30
트리아졸람 XLi-JY-DMH	300 10000	100 10000	30 1000
DM-i-070 XHe-ii-053	>100 >300	>100 >300	10 >300

<556>

표 2

	PTZ 밸작 (mg/kg, PO)
디아제팜	<10
QH-ii-066	<30
트리아졸람	<1.0
XLi-JY-DMH	<1.0
DM-i-070	<100
XHe-ii-053	≤100

<557>

산업상 이용 가능성

<558> 본 발명의 화합물 및 조성물은, 특히 불안 장애를 갖는 환자의 치료에 유용하다.

<참고 문헌>

1. Sternbach, L. H.; Fryer, R. I.; Metlesics, W.; Reeder, E.; Sach, G.; Saucy, G.; Stempel, A. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3788-3796.
2. Gu, Q.; Wang, G.; Dominguez, C.; Costa, B. R. ; Rice, K. C.; Skolnick, P. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1001-1006.
3. Ning, R. Y.; Fryer, R. I.; Madan, P. B.; Sluboski, B. C. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2724-2727.
4. Liu, R.; Zhang, P.; Skolnick, P.; McKernan, R; Cook, J. M. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1928-1934.
5. Austin, W. B.; Bilow, N.; Kelleghan, W. J.; Lau, K. S. Y. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2280-2286.
6. Sternbach, L. H.; Reeder, E.; Archer, G. A. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2456-2459.
7. He, X. *Ph.D. Thesis*, UW-Milwaukee, **2000**.
8. Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press, Orlando, Florida: Academic Press, **1985**.
9. Bogatskii, A. V.; Andronati, S. A.; Vikhlyaev, Yu. I.; Voronina, T. A.; Yakubovskaya, L.N.; Ben'ko, A. V.. *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)* **1977**, 11, 1520-1525
10. Vejdelek, Zdenek; Protiva, Miroslav. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1983**, 48, 1477-1482
11. Hester, J. B.; Ludens, J. H.; Emmert, D. E.; West, B. E. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1157-1163.
12. Fryer, R. I.; Kudzma, L. K; Gu, Z.; Lin, K. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3715-3719.
13. Patent, Hoffmann-LaRoche, 1963, DE 1145625.
14. Patent, Hoffmann-LaRoche, 1958, US 2893992.
15. G. A. Archer and L. H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, **29**, 231 (1964).
16. Fryer, R.I.; Zhang, P.; Rios, R. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 985-992.
17. US Pat. 3886141, 1975.

<560>