

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07D 487/04

(11) 공개번호 특1999-0087585  
(43) 공개일자 1999년 12월 27일

(21) 출원번호	10-1998-0707026
(22) 출원일자	1998년 09월 07일
번역문제출일자	1998년 09월 07일
(86) 국제출원번호	PCT/GB1997/00592
(86) 국제출원출원일자	1997년 03월 04일
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 가나 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴 오스트리아 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체크 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본
(30) 우선권주장	60/013,528 1996년 03월 08일 미국(US)
(71) 출원인	제네카 리미티드 돈 리사 로얄 영국 런던 더블유 1와이 6엘엔 스텐호프 게이트 15 브러쉬 켈리 앤
(72) 발명자	미국 델라웨어주 19850-5437 월밍턴 피. 오. 박스 15437 콩코드 파이크 1800 번지 제네카 인코포레이티드 챔펠라인 마르크 제롬 미국 델라웨어주 19850 월밍턴 콩코드 파이크 1800 번지 제네카 인코포레이티드 프라쯔 윌리암 잭슨 미국 델라웨어주 19850 월밍턴 콩코드 파이크 1800 번지 제네카 인코포레이티드 가르시아 다벤 포트 라우라 애니드 미국 델라웨어주 19850 월밍턴 콩코드 파이크 1800 번지 제네카 인코포레이티드 루이스 요셉 제임스 미국 델라웨어주 19850 월밍턴 콩코드 파이크 1800 번지 제네카 인코포레이티드 나영환, 이상섭
(74) 대리인	

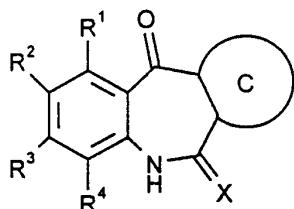
**심사청구 : 없음**

**(54) 신경학적 활성제로서의 아졸로벤즈아제핀 유도체**

**요약**

본 발명은 하기 화학식 1의 아졸로벤즈아제핀 유도체 및 이를 함유하는 약학 조성을 및 이것을 신경계 질환의 치료에 사용하는 방법에 관한 것이다.

화학식 1



상기 식 중,

X는 O 또는 S이고, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>은 각각 수소, 퍼플루오로저급알킬, 할로겐, 니트로 또는 시아노이고, C는 그것에 결합된 탄소원자와 함께 5 원 방향족 헤테로고리를 형성한다.

## 명세서

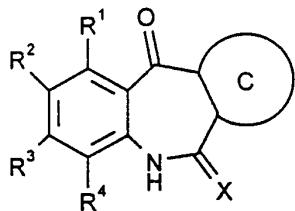
### 기술분야

본 발명은 아졸로벤즈아제핀 유도체, 이것을 함유하는 약학 조성물 및 이것을 신경계 질환을 치료하는 데 사용하는 방법에 관한 것이다.

### 발명의 상세한 설명

더욱 상세하게 설명하자면, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 또는 이것의 염기성 성분의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염 또는 이것의 산성 성분의 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염에 관한 것이다.

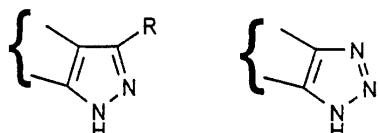
### 화학식 1



상기 식 중,

X는 O 또는 S이고,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>은 각각 수소, 퍼플루오로 저급 알킬, 할로겐, 니트로 또는 시아노이고,



C는 그것에 결합된 탄소원자와 함께 식

및

의 군 중에서 선택된 5 원 방향

족 헤테로고리 또는 이들의 호변이성질체를 형성하는 것으로서, 식 중, R은 시아노, -C(O)OR<sup>5</sup>(식 중, R<sup>5</sup>은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 시클로알킬 저급 알킬, 페닐, 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알키닐, 저급 알킬티오 저급 알킬, 할로 저급 알킬, 트리플루오로메틸 저급 알킬, 저급 알콕시 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 저급 알킬아미노, 시클로알킬아미노 또는 페닐 저급 알킬아미노임), -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>(식 중, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 각각 수소, 페닐, 페닐 저급 알킬, 저급 알콕시 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시 또는 시클로알킬이거나 또는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들에 결합된 질소 원자와 함께, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 티오모르폴리닐로 이루어진 군 중에서 선택된 5원 또는 6원 비방향족 헤테로고리를 형성함), 포르밀, 페닐카르보닐, 페닐, 저급 알킬카르보닐, 퍼플루오로저급 알킬, 저급 알콕시 카르보닐 저급 알킬, 카르복시 저급 알킬 또는 페닐 저급 알킬카르보닐이며, 이때 상기 페닐, 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알키닐, 페닐 저급 알킬 아미노, 페닐카르보닐 또는 페닐 저급 알킬카르보닐기는 페닐기가 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 히드록시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 동일하거나 상이한 1개 내지 3개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며,

단, C가 그것에 결합된 탄소원자와 함께 트리아졸 고리를 형성하는 경우, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 또는 R<sup>4</sup> 중 하나 이상은 수소가 아니어야 한다.

화학식 I의 화합물은 글루타메이트와 같은 여기(excitatory) 아미노산이 NMDA 수용체 복합체에 대하여 갖는 효과의 길항물질로서 작용한다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 이 화합물은 신경계 질환의 치료에 유용하다.

상기 화학식 I의 범주에 드는 화합물로는,

식 중, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 C가 전술한 바와 같으며,

R은 시아노, -C(O)OR<sup>5</sup>(식 중, R<sup>5</sup>은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 시클로알킬 저급 알킬, 페닐, 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알키닐, 저급 알킬티오 저급 알킬, 할로 저급 알킬, 트리플루오로메틸

저급 알킬, 저급 알킬아미노, 시클로알킬아미노 또는 페닐 저급 알킬아미노임),  $-C(O)NR^6R^7$  (식 중,  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각 수소, 페닐, 페닐 저급 알킬, 저급 알콕시 저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시 또는 시클로알킬이거나 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들에 결합된 질소 원자와 함께 모르폴리닐기를 형성함), 포르밀, 페닐카르보닐, 페닐, 저급 알킬카르보닐, 퍼플루오로저급 알킬, 저급 알콕시 카르보닐 저급 알킬 또는 카르복시 저급 알킬이고, 이때 상기 페닐, 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알카닐, 페닐 저급 알킬 아미노 또는 페닐카르보닐기는 페닐기가 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 히드록시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 하나의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있는 화합물들을 들 수 있다.

전술한 화학식 I의 기타 화합물로는,

식 중, X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및 C가 전술한 바와 같으며,

$R$ 은 시아노,  $-C(O)OR^5$  (식 중,  $R^5$ 은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알카닐, 시클로알킬 저급 알킬, 페닐, 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알카닐, 저급 알킬티오 저급 알킬, 할로 저급 알킬, 트리플루오로메틸 저급 알킬, 저급 알킬아미노, 시클로알킬아미노 또는 페닐 저급 알킬아미노임),  $-C(O)NR^6R^7$  (식 중,  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각 수소, 페닐, 페닐 저급 알킬, 저급 알콕시 저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시이거나 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들에 결합된 질소 원자와 함께 모르풀리닐기를 형성함), 포르밀, 페닐카르보닐, 페닐, 퍼플루오로 저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬 또는 카르복시 저급 알킬인 화합물들을 들 수 있다.

전술한 화학식 I의 바람직한 화합물은 식 중,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 각각 수소 또는 할로겐이며, X, C 및 ROI 위에서 직접 정의한 바와 같은 화합물들을 들 수 있다.

전술한 화학식 I의 특히 바람직한 화합물은 식 중,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 각각 수소 또는 할로겐이며, ROI 시아노,  $-C(O)OR^5$  (식 중,  $R^5$ 은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, s-부틸, 이소부틸, 2-프로페닐, 3-부테닐, 1-메틸-3-부테닐, 3-메틸-3-부테닐, 4-펜테닐, 3-부티닐, 시클로프로필메틸, 페닐, 페닐메틸, 페닐에틸, 페닐프로필, 3-페닐-2-프로피닐, 메틸티오에틸, 메틸티오프로필, 클로로에틸, 클로로프로필, 2,2,2-트리플루오로에틸, 이소프로필아미노, 시클로헥실아미노, t-부틸아미노, 페닐메틸아미노임),  $-C(O)NR^6R^7$  (식 중,  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각 수소, 페닐메틸, 페닐, 메톡시에틸, 에톡시에틸, 프로필, 메틸, 메톡시 또는 히드록시이거나 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들에 결합된 질소 원자와 함께 모르풀리닐기를 형성함), 포르밀, 페닐카르보닐, 페닐, 트리플루오로메틸, t-부톡시카르보닐메틸 또는 카르복시메틸인 화합물들이 있다.

전술한 화학식 I의 더욱 특히 바람직한 화합물은 식 중,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  또는  $R^4$  중의 하나가 클로로이고 나머지는 수소이며, X, C 및 R은 위에서 직접 정의된 것인 화합물들이 있다.

본 발명의 바람직한 구체적인 화합물은 다음과 같다.

7-클로로-3-(카르복시)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

7-클로로-3-시아노피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

7-클로로-3-트리플루오로메틸피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

3-메톡시카르보닐-7-클로로피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

7-클로로-3-(에톡시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

3-프로포시카르보닐-7-클로로피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

7-클로로-3-(2-프로페닐옥시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

7-클로로-3-(이소프로포시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

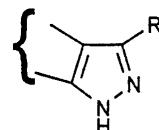
3-부톡시카르보닐-7-클로로피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

3-(3-부테닐옥시카르보닐)-7-클로로피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온 및

3-(3-부티닐옥시카르보닐)-7-클로로피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

상기 화학식 I의 범주에 드는 또 다른 화합물로는 식 중, X가 0 또는 S이며,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 수소, 퍼플루오로알킬, 할로겐, 니트로 또는 시아노이고,

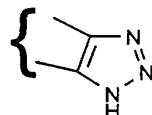


C는 그것이 결합된 탄소원자와 함께 식 의 5 원 방향족 헤테로고리 또는 그것의 호변이 성질체를 형성하는 것으로, 식중, R은 시아노,  $-C(O)OR^5$  (식 중,  $R^5$ 은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알카닐, 시클로알킬 저급 알킬, 페닐, 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알카닐, 저급 알킬티오 저급 알킬, 할로 저급 알킬, 트리플루오로메틸 저급 알킬, 저급 알콕시 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 저급 알킬아미-

노, 시클로알킬아미노 또는 페닐 저급 알킬아미노임),  $-C(O)NR^6R^7$ (식 중,  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각 수소, 페닐, 페닐 저급 알킬, 저급 알콕시 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시 또는 시클로알킬이거나 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들에 결합된 질소 원자와 함께, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피레라지닐, 피롤리디닐 및 티오모르폴리닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 5 원 또는 6 원 비방향족 헤테로고리를 형성함), 포르밀, 페닐카르보닐, 페닐, 저급 알킬카르보닐, 퍼플루오로저급 알킬, 저급 알콕시 카르보닐 저급 알킬, 카르복시 저급 알킬 또는 페닐 저급 알킬카르보닐이고, 이 때 상기 페닐, 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알키닐, 페닐 저급 알킬 아미노, 페닐카르보닐 또는 페닐 저급 알킬카르보닐기는 페닐기가 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 히드록시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 동일하거나 상이한 1 개 내지 3 개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있는 화합물들이 있다.

상기 화학식 I의 범주에 드는 또 다른 화합물로는 식 중, X는 O 또는 S이며,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 수소, 퍼플루오로알킬, 할로겐, 니트로 또는 시아노이고,



C는 그것이 결합된 탄소원자와 함께 식 질체를 형성하는 화합물들이 있다.

의 5 원 방향족 헤테로고리 또는 그것의 호변이성

전술한 또 다른 범주에 드는 바람직한 화학식 I의 화합물로는 식 중,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 각각 수소 또는 할로겐이고 X 및 C는 위에서 정의한 바와 같은 화합물들이다.

이러한 화학식 I의 화합물은 다음과 같은 화합물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들이 바람직하다.

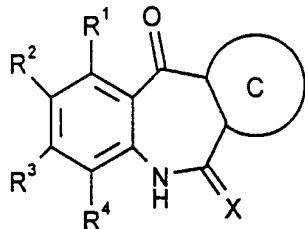
7-클로로-1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온,

6-클로로-1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온 및

5-클로로-1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온.

또한 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이것의 염기성 성분의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염 또는 이것의 산성 성분의 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염 유효량을 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 신경계 질환의 치료방법에 관한 것이다.

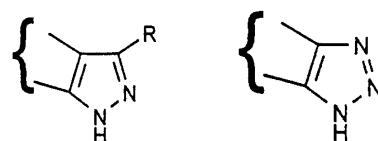
화학식 I



상기 식 중,

X는 O 또는 S이고,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 수소, 퍼플루오로저급알킬, 할로겐, 니트로 또는 시아노이고,



C는 그것에 결합된 탄소원자와 함께 식

및

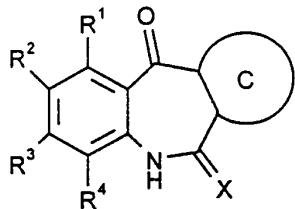
로 이루어진 군 중에서 선택된

5원 방향족 헤테로고리 또는 그것의 호변이성질체를 형성하는 것으로서, 식 중, R은 시아노,  $-C(O)OR^5$ (식 중,  $R^5$ 은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 시클로알킬 저급 알킬, 페닐, 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알키닐, 저급 알킬티오 저급 알킬, 할로 저급 알킬, 트리플루오로메틸 저급 알킬, 저급 알콕시 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 저급 알킬아미노, 시클로알킬아미노 또는 페닐 저급 알킬아미노임),  $-C(O)NR^6R^7$ (식 중,  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각 수소, 페닐, 페닐 저급 알킬, 저급 알콕시 저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시 또는 시클로알킬이거나 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들에 결합된 질소 원자와 함께 모르풀리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 티오모르풀리닐로 이루어진 군 중에서 선택된 5 원 또는 6 원 비방향족 헤테로고리를 형성함), 포르밀, 페닐카르보닐, 페닐, 저급 알킬카르보닐, 퍼플루오로저급 알킬, 저급 알콕시 카르보닐 저급 알킬, 카르복시 저급 알킬 또는 페닐 저급 알킬카르보닐이고, 이 때 상기 페닐, 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알키닐, 페닐 저급 알킬아미노, 페닐카르보닐 또는 페닐 저급 알킬카르보닐기는 페닐기가 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 히드록시 및 트리플루오로메틸로

이후어진 군 중에서 선택되는 동일하거나 상이한 1개 내지 3개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다.

본 발명은 또한 하기 화학식 I의 화합물 또는 이것의 염기성 성분의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염 또는 이것의 산성 성분의 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염과 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

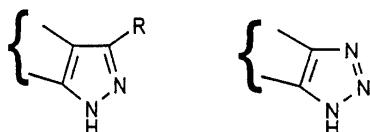
### 화학식 1



상기 식 중,

X는 O 또는 S이고,

R¹, R², R³ 및 R⁴은 각각 수소, 퍼플루오로저금알킬, 할로겐, 니트로 또는 시아노이고,



C는 그것에 결합된 탄소원자와 함께 식

및

의 군중에서 선택되는 5 원 방

향족 헤테로고리 또는 그것의 호변이성질체를 형성하는 것으로서, 식 중, R은 시아노, -C(O)OR⁵(식 중, R⁵은 수소, 저금 알킬, 저금 알케닐, 저금 알카닐, 시클로알킬 저금 알킬, 페닐, 페닐 저금 알킬, 페닐 저금 알카닐, 저금 알킬티오 저금 알킬, 할로 저금 알킬, 트리플루오로메틸 저금 알킬, 저금 알콕시 저금 알킬, 히드록시 저금 알킬, 저금 알킬아미노, 시클로알킬아미노 또는 페닐 저금 알킬아미노임), -C(O)NR⁶R⁷(식 중, R⁶ 및 R⁷은 각각 수소, 페닐, 페닐 저금 알킬, 저금 알콕시 저금 알킬, 히드록시 저금 알킬, 저금 알킬, 저금 알콕시, 히드록시 또는 시클로알킬이거나 또는 R⁶ 및 R⁷은 이들에 결합된 질소 원자와 함께 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 티오모르폴리닐로 이루어진 군 중에서 선택된 5원 또는 6원 비방향족 헤테로고리를 형성함), 포르밀, 페닐카르보닐, 페닐, 저금 알킬카르보닐, 퍼플루오로 저금 알킬, 저금 알콕시 카르보닐 저금 알킬, 카르복시 저금 알킬 또는 페닐 저금 알킬카르보닐이고, 이때 상기 페닐, 페닐 저금 알킬, 페닐 저금 알카닐, 페닐 저금 알킬 아미노, 페닐카르보닐 또는 페닐 저금 알킬카르보닐기는 페닐기가 저금 알킬, 저금 알콕시, 할로겐, 히드록시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 동일하거나 상이한 1개 내지 3개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며,

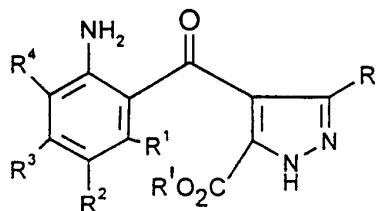
단, C가 그것에 결합된 탄소원자와 함께 트리아졸 고리를 형성하는 경우, R¹, R², R³ 또는 R⁴ 중 하나 이상은 수소가 아니어야 한다.

본 발명은 또한 하기 (1) 또는 (2)의 방법에 의해 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

(1) 하기 화학식 II의 화합물을 암모늄 염, 2-히드록시피리딘 또는 염기로 처리하여 C가 피라졸 고리인 화학식 I의 대응 화합물을 제조하는 방법.

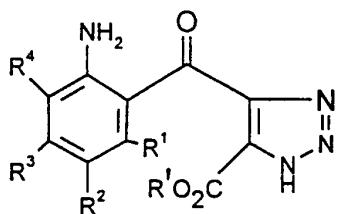
(2) 하기 화학식 III의 화합물을 염기 또는 2-히드록시피리딘으로 처리하여 C가 트리아졸 고리인 화학식 I의 대응 화합물을 제조하는 방법.

### 화학식 II



(상기 식 중, R'은 저금 알킬임)

### 화학식 XIII



(상기 식 중, R'은 저급 알킬임)

본 발명은 또한 신경계 질환 치료용 의약을 제조하는 데 화학식 I의 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

본 명세서 사용된 용어 저급 알킬이란 탄소원자수가 1 내지 약 6인 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소 사슬을 의미하는 것으로, 구체적으로 메틸, 애틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, 이소부틸, t-부틸, 1-메틸부틸, 3-메틸부틸, n-펜틸, 1-메틸펜틸, 1-에틸부틸, n-헥실 등을 들 수 있다.

본 명세서 사용된 용어 퍼플루오로 저급 알킬이란 탄소원자수가 1 내지 약 4인 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소 사슬로, 각각의 수소 원자가 플루오르 원자로 치환되어 있는 것을 의미하는 것으로서, 구체적으로는 트리플루오로메틸, 펜타플루오로애틸, 헤파플루오로프로필 등을 들 수 있다.

본 명세서 사용된 용어 할로겐, 할로 또는 할라이드란 염소, 브롬, 요오드 및 플루오르를 의미하는 것이다.

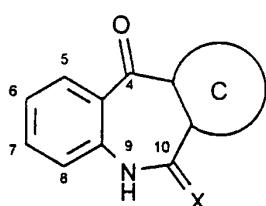
본 명세서 사용된 용어 저급 알케닐이란 탄소원자수가 2 내지 약 7인 직쇄형 또는 분지쇄형 불포화 탄화수소 라디칼을 의미하는 것으로서, 구체적으로는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 이소프로페닐, 1-메틸-2-프로페닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-메틸-3-부테닐, 3-메틸-3-부테닐, 이소부테닐, 4-펜테닐, 3-헥세닐, 5-헥세닐, 6-헵테닐 등을 들 수 있다.

본 명세서 사용된 용어 저급 알키닐이란 탄소원자수가 2 내지 약 7인 직쇄형 또는 분지쇄형 불포화 라디칼을 의미하는 것으로서, 구체적으로는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-메틸-2-프로피닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-메틸-3-부티닐, 4-펜ти닐, 5-헥시닐, 6-헵티닐 등을 들 수 있다.

본 명세서 사용된 용어 시클로알킬이란 C<sub>3</sub> 내지 C<sub>7</sub>의 포화 모노시클릭 탄화수소 잔기를 의미하는 것으로서, 구체적으로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸을 들 수 있다.

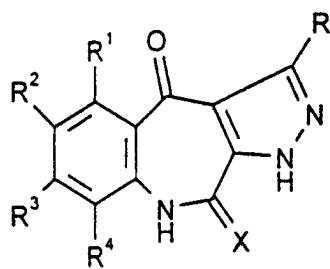
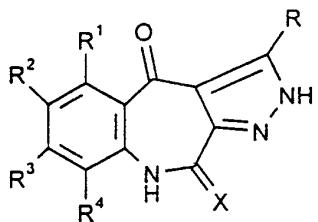
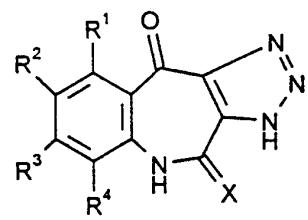
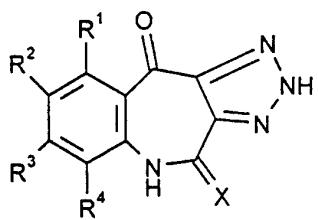
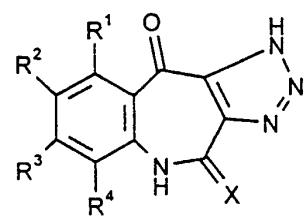
본 명세서 사용된 용어 저급 알콕시란 탄소원자수가 1 내지 약 6인 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬옥시 치환체를 의미하는 것으로서, 구체적으로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, s-부톡시, 이소부톡시, t-부톡시, 1-메틸부톡시, 3-메틸부톡시, 펜틸옥시, 1-메틸펜틸옥시, 1-에틸부톡시, 헥실옥시 등을 들 수 있다.

본 명세서 전체를 통해, 본 발명의 화합물은 아졸로벤즈아제핀 유도체로 명명되며 이는 이하에 예시되어 있는 고리계로 표시된 바와 같이 넘버링된다.



상기 화학식 I의 화합물 내에서 고리 C로 표시되는 5 원 방향족 헤테로고리는 많은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있는 것으로 알려져 있다. 예를 들면, (a) C가 피라졸 고리인 경우, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ia 및 Ib로 표현될 수 있는 바, 이들은 X가 0일 때는 각각 피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온 또는 피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(2H,9H)-디온으로 명명되며, X가 5일 때는 각각 10-티옥소-피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4(1H,9H)-온 또는 10-티옥소-피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4(2H,9H)-온으로 명명되고,

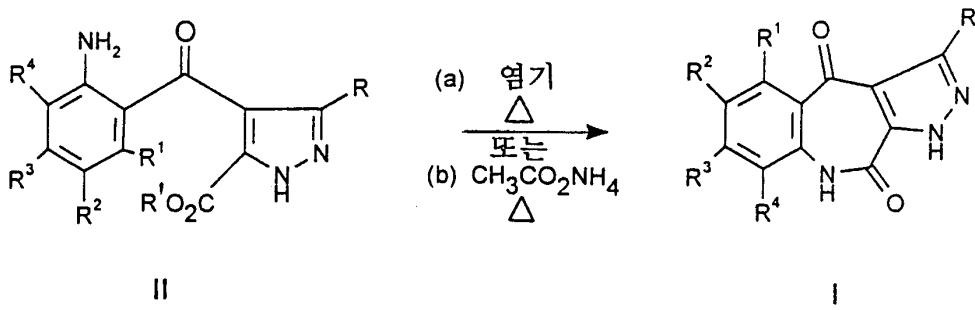
(b) C가 트리아졸 고리인 경우, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ic, Id 및 Ie로 표현될 수 있는 바, 이들은 X가 0일 때는 각각 1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온, 1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4,10(2H,9H)-디온 또는 1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4,10(3H,9H)-디온으로 명명되며, X가 5일 때는 각각 10-티옥소-1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4(1H,9H)-온, 10-티옥소-1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4(2H,9H)-온 또는 10-티옥소-1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4(3H,9H)-온으로 명명된다.

**화학식 1a****화학식 1b****화학식 1c****화학식 1d****화학식 1e**

C가 피라졸 고리 또는 트리아졸 고리인 화학식 I의 화합물이 명세서 전체를 통하여 각각 화학식 Ia 및 Ic로 표현되기는 하나, 본 발명은 다양한 후변이성질체 형태(즉, 하기 화학식 Ia 내지 Ie) 또는 그 혼합물에까지 연장된다는 것을 인식하여야 한다.

C가 피라졸 고리이고 X가 0인 화학식 I의 화합물의 합성 과정은 하기 반응식 A로 개략될 수 있다.

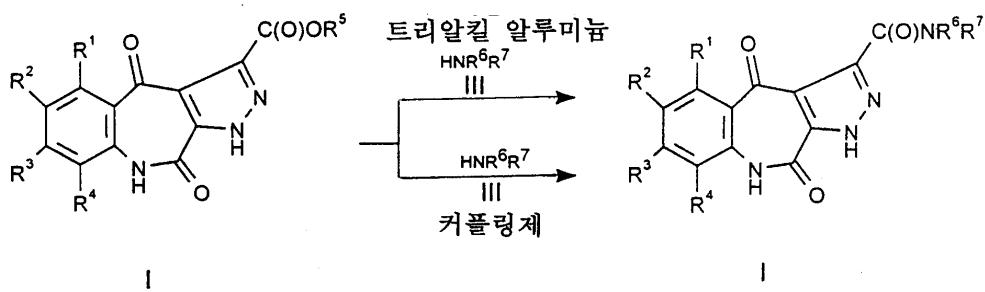
반응식 A



화학식 II의 적당히 치환된 4-(2-아미노벤조일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(R'은 저급 알킬, 바람직하게는 에틸임)를 적당한 유기 용매(예, 툴루엔) 중에서, 실온 부근 내지 사용된 용매의 끓는점의 온도 범위에서, 바람직하게는 사용된 용매의 끓는점의 온도에서 약 1 몰의 염기 또는 2-히드록시피리딘, 바람직하게는 2-히드록시피리딘으로 처리한 후, 유기 용매를 제거하고 남은 잔류물을 약 160°C 내지 약 170°C의 온도에서 가열하여 C가 피라졸 고리이고 X가 0인 화학식 I의 화합물을 제조한다. 또한, C가 피라졸 고리이고 X가 0인 화학식 I의 화합물은 R'가 저급 일킬, 바람직하게는 에틸인 화학식 II의 적당히 치환된 화합물을 적당한 유기 용매, 바람직하게는 1-메틸-2-피리를 돈 중에서, 실온 부근 내지 사용된 용매의 끓는점의 온도 범위에서, 바람직하게는 약 160°C의 온도에서 1 몰 이상의 암모늄 염, 바람직하게는 암모늄 아세테이트로 처리하므로써 제조할 수 있다.

또한, X가 0이고, C가 피라졸 고리이며,  $ROI = -C(O)NR^6R^7$ 인 화학식 I의 다양한 화합물은 하기 반응식 B에 도시된 바와 같은 과정에 따라 제조할 수 있다.

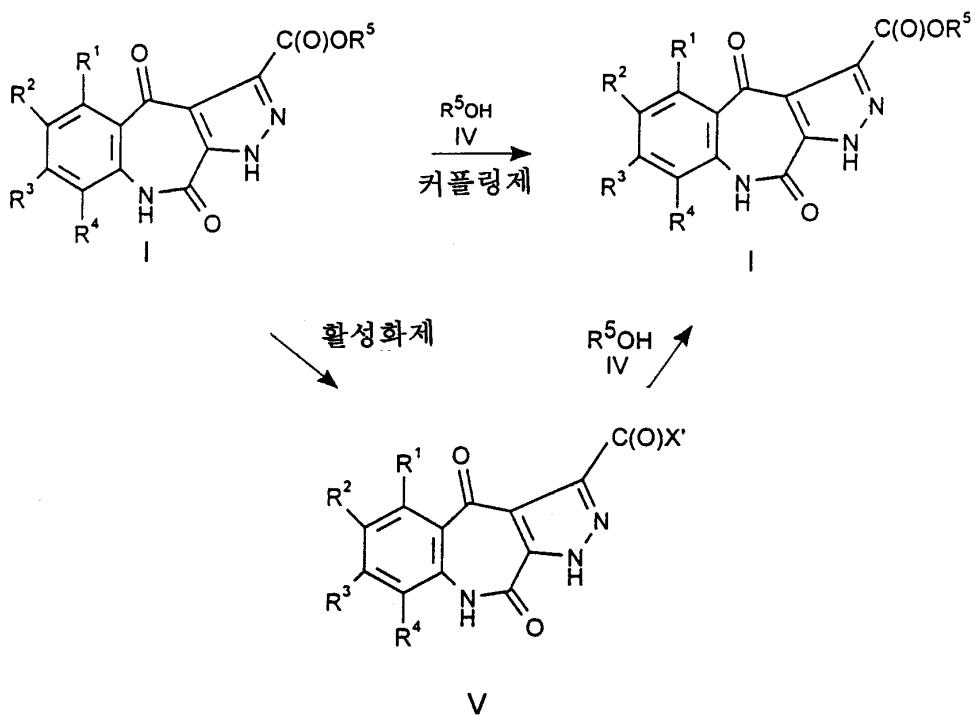
## 반응식 B



X가 0이고, C가 피라졸 고리이며, ROI- $C(0)OR^5$ (식 중, R<sup>5</sup>는 저급 알킬, 바람직하게는 에틸임)인 화학식 I의 화합물을 적당한 유기 용매(예, 툴루엔)에서, 약 0°C 내지 실온 부근의 온도 범위에서, 물 과량의 디알킬알루미늄-NR<sub>2</sub>R<sup>6</sup><sup>7</sup> 시약(물과량의 트리알킬알루미늄 유도체, 바람직하게는 트리메틸알루미늄을 적당한 유기 용매, 바람직하게는 툴루엔 중에서 화학식 III의 아민 HNR<sub>2</sub>R<sup>6</sup><sup>7</sup> 물과량으로 처리하여 제조됨)으로 처리하여 X가 0이고, C가 피라졸 고리이고 ROI- $C(0)NR^6R^7$ 인 화학식 I의 대응 화합물을 제조한다. 또한, X가 0이고 C가 피라졸 고리이고 ROI- $C(0)OR^5$ (식 중, R<sup>5</sup>는 수소임)인 화학식 I의 화합물을 적당한 유기용매(예, 디메틸포름아이드) 중에서 물과량의 커플링제, 바람직하게는 1,1'-카르보닐디아이디졸로 처리하고, 이어서 실온 부근 내지 약 50°C, 바람직하게는 약 50°C에서 물과량의 화학식 III의 아민으로 처리하므로 써 X가 0이고 C가 피라졸 고리이고 ROI- $C(0)NR^6N^7$ 인 화학식 I의 화합물을 제조한다.

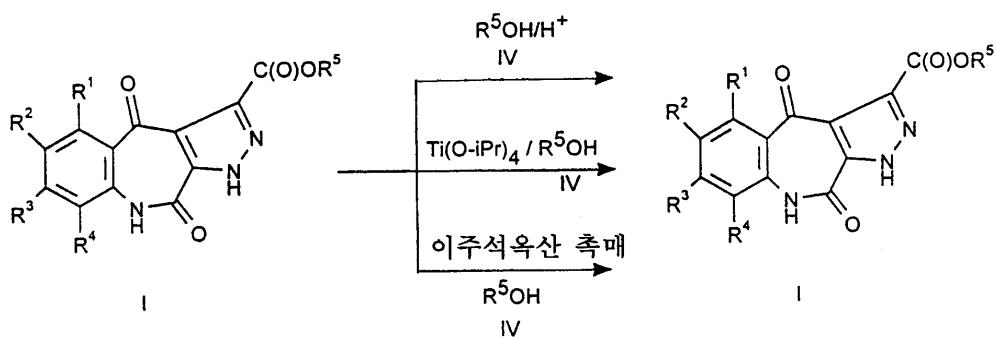
또한, X가 0이고 C가 피라졸 고리이고 ROI =  $-C(0)R^5$  (식 중,  $R^5$ 은 수소가 아님)인 화학식 I의 다양한 화합물을은 하기 반응식 C 및 D에 도시된 과정에 따라 제조할 수 있다.

## 반응식 C



상기 반응식 C에 도시된 바와 같이, X가 0이고, C가 피라졸 고리이며, ROI -C(O)OR<sup>5</sup>(식 중, R<sup>5</sup>는 수소임)인 화학식 I의 화합물을 적당한 유기 용매(예, 디메틸포름아이드) 중에, 물과량의 적당한 커플링제, 바람직하게는 1,1'-카르보닐-디아이미다졸로 처리한 후, 실온 부근 내지 약 70°C의 온도 범위에서, R<sup>5</sup>이 수소가 아닌 화학식 IV의 적당한 화합물을 물과량으로 처리하여 X가 0이고, C가 피라졸 고리이며, ROI -C(O)OR<sup>5</sup>(식 중, R<sup>5</sup>는 수소가 아님)인 화학식 I의 대응 화합물을 제조한다. 또한, X가 0이고, C가 피라졸 고리이고, ROI -C(O)OR<sup>5</sup>(식 중, R<sup>5</sup>이 수소임)인 화학식 I의 화합물을 실온 부근의 온도에서 적당한 할로겐화 용매(예, 디메틸포름아이드를 몇 방울 함유하는 디클로로메탄) 중에서 물과량의 활성화제(예, 염화옥살릴)로 처리하여 X'가 할로겐, 바람직하게는 염소인 화학식 V의 화합물을 제조한다. 이어서 그 화학식 V의 화합물을 실온 부근 내지 약 100°C, 바람직하게는 약 100°C의 온도에서 R<sup>5</sup>가 수소가 아닌 화학식 IV의 화합물을 물과량으로 처리하여 X가 0이고 C가 피라졸 고리이고 ROI -C(O)OR<sup>5</sup>(식 중, R<sup>5</sup>이 수소가 아님)인 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

## 반응식 D

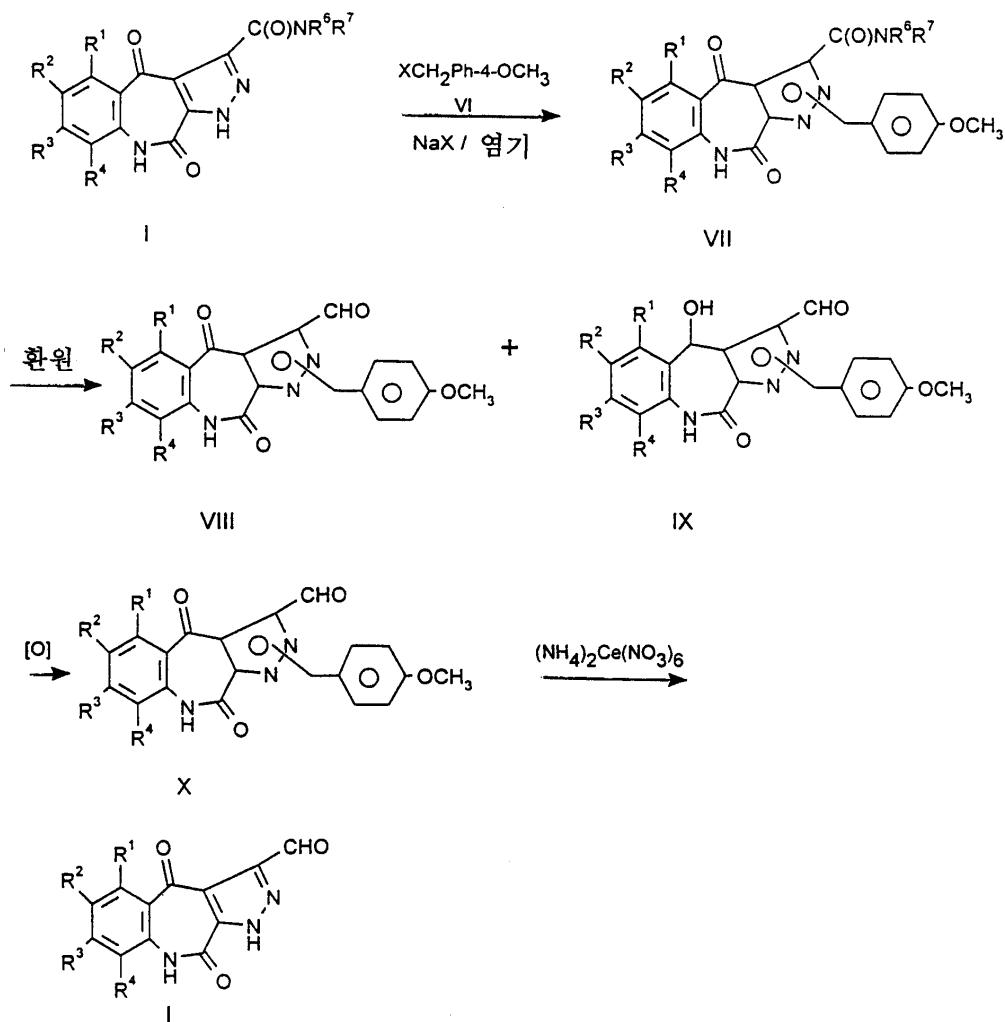


상기 반응식 D에 도시된 바와 같이, X가 0이고, C가 피라졸 고리이며, ROI -C(O)OR<sup>5</sup>(식 중, R<sup>5</sup>는 저급 알킬, 바람직하게는 에틸임)인 적당히 치환된 화학식 I의 화합물을, (a) 산 촉매(예, 염산)의 존재하에, 실온 부근 내지 반응 혼합물의 끓는점의 온도 범위, 바람직하게는 반응 혼합물의 끓는점의 온도에서 R<sup>5</sup>가 수소가 아닌 화학식 IV의 화합물을 물과량으로 처리하거나, (b) 물과량의 이소프로록시화 티타늄(IV) 촉매의 존재하에, 실온 부근 내지 반응 혼합물의 끓는점의 온도 범위, 바람직하게는 반응 혼합물의 끓는점의

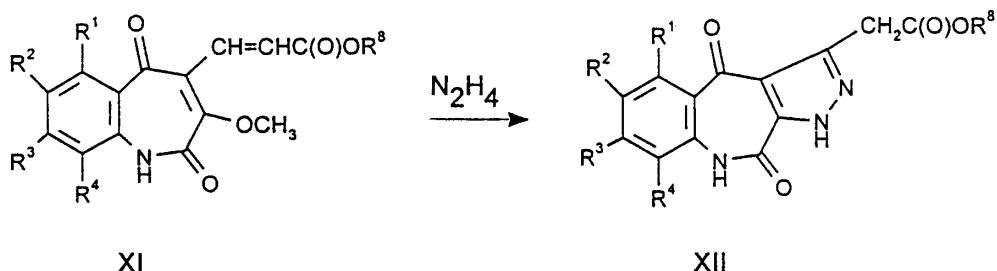
온도에서  $R^5$ 가 수소가 아닌 화학식 IV의 화합물을 과량으로 처리하거나, 또는 (c) 1몰 이상의 이주석옥산 촉매, 바람직하게는 1-히드록시-3-(이소티오시아나토)테트라부틸 이주석옥산 촉매의 존재하에, 적당한 유기 용매(예, 툴루엔) 중에 실온 부근 내지 반응 혼합물의 끓는점의 온도 범위, 바람직하게는 반응 혼합물의 끓는점의 온도에서  $R^5$ 가 수소가 아닌 화학식 IV의 화합물을 과량으로 처리하여 X가 0이고 C가 피라졸 고리이고 ROI -C(O)OR<sup>5</sup>(식 중,  $R^5$ 는 (a) 수소가 아니며 (b) 출발 물질에 존재했었던  $R^5$ 기와 다른 것임)인 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

X가 0이고 C가 피라졸 고리이고 ROI 포르밀기인 화학식 I의 화합물을 요구되는 경우에는, 하기 반응식 E에서 예시된 바와 같은 과정을 진행하는 것이 바람직하다. X가 0이고 C가 피라졸 고리이고 ROI- $C(0)NR^6R^7$ (식 중, R<sup>6</sup>이 저금 알킬이고, R<sup>7</sup>이 저금 알킬이며, 바람직하게는 R<sup>6</sup>이 메틸이고 R<sup>7</sup>이 메톡시임)인 적당히 치환된 화학식 I의 화합물을 디메틸포름아미드와 같은 적당한 유기 용매 중에, 나트륨 할라이드, 바람직하게는 요오드화 나트륨 및 과량의 적당한 염기(예, 탄산나트륨)의 존재하에서 약 0°C 내지 실온 부근의 온도 범위에서 화학식 VI의 알킬화제(식 중, X는 할로겐이고, 바람직하게는 염소임) 과량으로 처리하여 화학식 VII의 화합물을 제조할 수 있다. 이어서, 화학식 VII의 화합물을 테트라하이드로푸란과 같은 적당한 유기 용매 중에, 약 -78°C의 온도에서 디이소부틸알루미늄 수소화물(DIBAL™)과 같은 적당한 환원제로 처리하면 화학식 VIII 및 화학식 IX의 화합물을 제조할 수 있다. 그 후, 화학식 VIII 및 화학식 IX의 화합물을 디클로로메탄과 같은 적당한 할로겐화 유기 용매 중에, 과량의 염기, 바람직하게는 피리딘의 존재하에, 실온 부근의 온도에서 적당한 산화제, 바람직하게는 크롬(VI) 산화물로 처리하면 화학식 X의 화합물을 제조할 수 있다. 그 후, 아세토니트릴/물과 같은 적당한 유기 용매/물 혼합물 중의 화학식 X의 화합물을 세륨 암모늄 질산염 과량으로 실온 부근의 온도에서 처리하면 X가 0이고 C가 피라졸 고리이고 ROI 포르밀기인 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

반응식 E

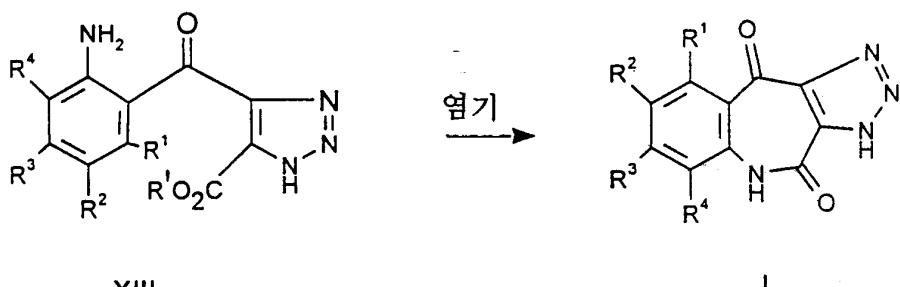


X가 0이고, C가 피라졸 고리이고, ROI 저급 알콕시 카르보닐 저급 알킬기인 화학식 I의 화합물이 요구되는 경우에는, 하기 반응식 F에서 예시된 바와 같은 과정을 진행하는 것이 바람직하다.

**반응식 F**

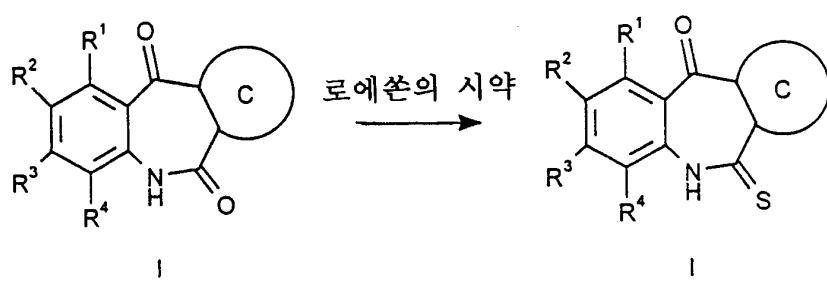
적당한 알콜성 용매(예, 메탄올) 중의  $R^8$ 이 저급 알킬인 적당히 치환된 화학식 XI의 2,5-디옥소-2,5-디하드로-1H-벤즈[b]아제핀 유도체를 실온 부근의 온도에서 과량의 히드라진으로 처리하여 화학식 XII의 목적하는 화합물(X가 0이고 C가 피라졸 고리이고 R이 저급 알콕시 카르보닐 저급 알킬기인 화학식 I의 화합물)을 제조할 수 있다.

C가 트리아졸 고리이고 X가 0인 화학식 I의 화합물의 합성은 하기 반응식 G로 개략될 수 있다.

**반응식 G**

적당한 유기 용매(예, 테트라하이드로푸란) 중의  $R'$ 이 저급 알킬, 바람직하게는 에틸인 적당히 치환된 화학식 XIII의 4-(2-아미노벤조일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-카르복실레이트를 실온 부근 내지 약 170°C의 온도 범위에서 물 과량의 염기(예, t-부톡시화 칼륨 또는 2-히드록시피리딘)으로 처리하여 화학식 I의 적당한 트리아졸 유도체를 제조할 수 있다.

X가 S인 화학식 I의 화합물의 합성은 하기 반응식 H로 개략될 수 있다.

**반응식 H**

적당한 유기 용매(예, 톨루エン) 중의 X가 0인 적당히 치환된 화학식 I의 화합물을 실온 부근의 온도에서 로에쏜(Lawesson)의 시약(2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스프헵탄-2,4-디설파이드), 바람직하게는 0.5 당량으로 처리하여 X가 S인 화학식 I의 대응 화합물을 제조할 수 있다.

당해 화학 기술 분야의 당업자에게 공지된 종래의 간단한 화학적 변형법을 화학식 I의 화합물의 작용기를 변화시켜서 화학식 I의 기타 화합물을 제조하는 데 사용할 수 있다. 예를 들면 (1) 1,1'-디카르보닐디이미다졸과 같은 적당한 커플링 제의 존재하에 암모늄 아세테이트로 산을 처리하여 대응하는 아미드( $C(O)NH_2$ ) 유도체를 제조할 수 있으며, (2) 에스테르를 가수분해하여 대응하는 카르복실산 유도체를 제조할 수 있으며, (3) 카르바모일(- $C(O)NH_2$ )기를 인 옥시칼리아이드, 바람직하게는 인 옥시클로라이드로 처리하여 대응하는 니트릴(-CN) 유도체를 제조할 수 있으며, (4) 카르복실산 유도체를 인 펜타클로라이드 또는 옥살릴

클로라이드와 같은 활성화제로 처리하므로써 대응하는 산 할라이드를 제조할 수 있으며, 이후 산 할라이드를 화학식 I의 아민( $\text{HNR}^6\text{R}^7$ )으로 처리하여  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 기를 함유하는 화학식 I의 대응 화합물을 제조할 수 있다.

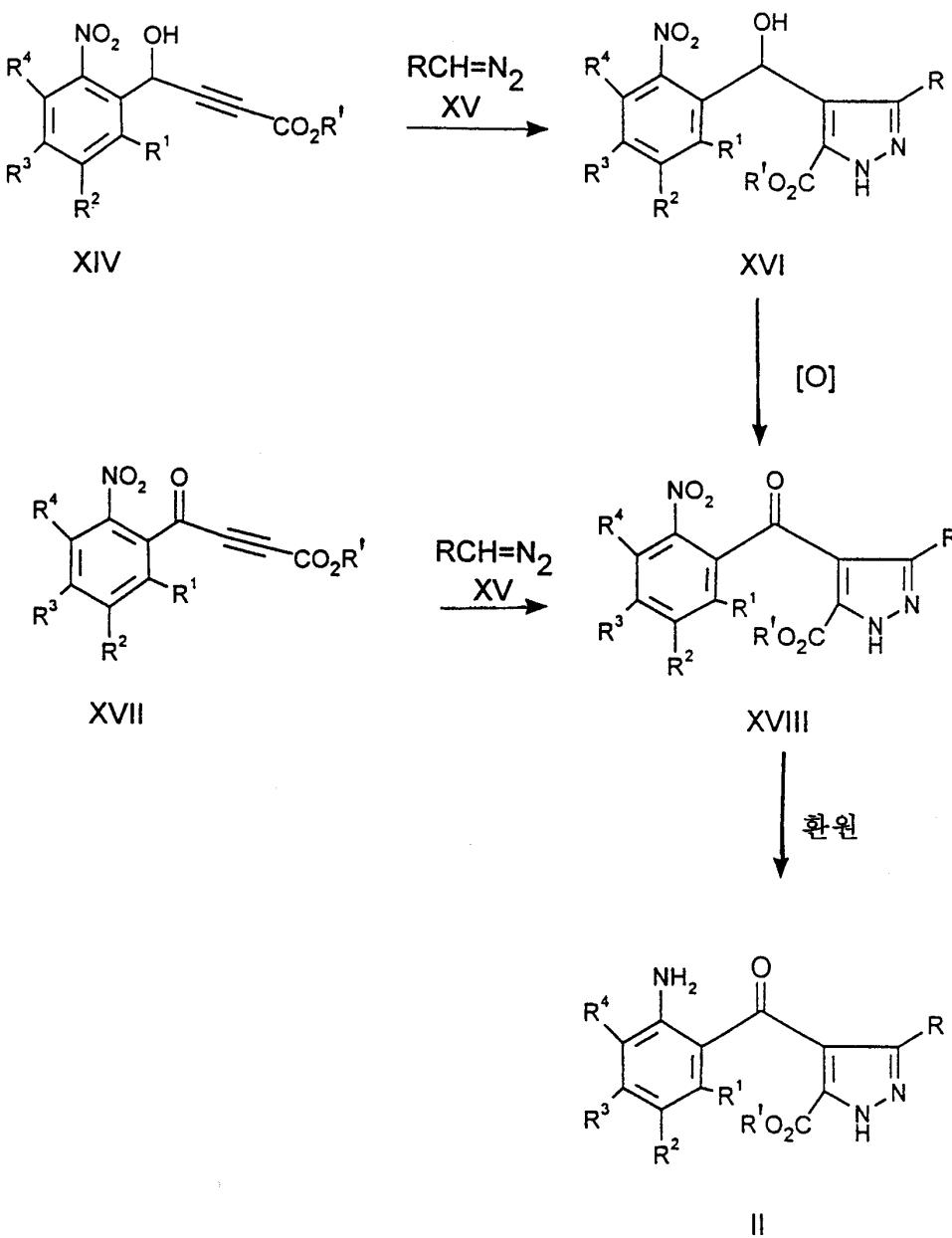
화학식 I의 특정 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소원자를 함유할 수 있으므로 많은 입체 이성질체 형태, 즉 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 라세미 형태로 존재할 수 있다. 또한, 화학식 I의 특정 화합물, 즉 이중 결합을 갖는 화합물은 이중 결합 둘레에서 별도의 입체이성질체 형태(E 및 Z)로 존재할 수 있으며 이는 분리될 수 있다. 또한, 화학식 I의 몇몇 화합물은 다형(多形)을 나타낼 수 있다. 특별한 언급이 없는 한, 본 발명은 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미형태, 입체이성질체(E/Z) 또는 다형태 중 어느 것 또는 이들의 혼합물까지 포함하는 것이다. 상이한 입체이성질체 형태는 다음과 같은 방법으로 서로 분리할 수 있다. (a) 별개의 거울상이성질체를 비대칭성 출발물질로부터 합성하거나 또는 라세미체를 비대칭성 크로마토그래피, 부분입체이성질체 염의 분별 결정 등과 같은 화학기술 분야에 공지된 종래의 방법에 의해 분해할 수 있으며. (b) 부분입체이성질체 및/또는 E/Z 입체이성질체를 크로마토그래피, 분별 결정 등과 같이 화학 기술 분야에 공지된 종래의 방법에 의해 분리할 수 있다.

화학식 I의 화합물은 유리 염기 형태 및 산부가염 형태 모두 유용하다. 이 두형태 모두 본 발명의 범위내이다. 종종 산부가염이 사용에 더 편한 형태일 수 있는데 실제로 상기 염형태를 사용하는 것은 본래 염기 형태를 사용하는 것에 해당한다. 산부가염을 제조하는 데 사용할 수 있는 산은 유리 염기와 결합했을 때 약학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있는 것, 즉 상기 염의 약학적 사용량을 복용했을 때 그 염의 음이온이 동물 유기체에 대해 비교적 무해한 것이 바람직하며, 이로써 유리 염기에 고유한 유익한 특성은 음이온에 기인한 부작용에 의해 손상되지 않는다. 본 발명을 실시하는데 있어서, 유리 염기 형태 또는 염산염, 푸말산염, 툴루엔설폰산염, 메탄설폰산염 또는 말레산염을 사용하는 것이 용이하다. 그러나, 본 발명의 범주에 드는 기타의 적당한 약학적으로 허용 가능한 염들은 기타의 미네랄 산 및 유기산으로부터 유도되는 것이다. 염기성 화합물의 산 부가염은 적당한 산을 함유하는 알콜 수용액 중에 유리 염기를 용해하고, 그 용액을 증발시키거나 또는 유기 염기와 특정한 산을 유기 용매중에 반응시키므로써 염을 분리시키는 것을 포함하는 당해 기술분야에 공지된 표준 방법에 의해 제조되는데, 이 경우 상기 염은 직접 분리하거나 또는 제2의 유기 용매를 사용하여 침전시키거나 또는 용액 농축법에 의해 얻을 수 있다. 그러나 이 제조방법으로 제한하는 것은 아니다. 비록 염기성 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염이 바람직하기는 하나, 산 부가염이라면 모두 본 발명의 범주에 든다. 비록 특정한 염이 중간체 생성물로서만 요구되는 경우, 예를 들면 정제 또는 확인의 목적으로 염을 형성시키는 경우, 또는 의학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 데(예, 이온 교환법에 의해) 있어서의 중간체로서 사용되는 경우라도 유리 염기형태의 공급원으로서는 어떠한 산 부가염도 유용하다.

유사하게, 산성 작용기(예, 카르복실산)를 함유하는 화학식 I의 화합물은 유리 산 형태 및 염기 부가염의 형태 모두 유용하며 이들 두 형태 모두 본 발명의 범위내이다. 종종 염기 부가염이 사용에 더 편한 형태일 수 있는데 실제로 염기 부가염 형태를 사용하는 것은 본래 유리 산 형태를 사용하는 것에 해당한다. 염기 부가염을 제조하는 데 사용할 수 있는 염기는 유리산과 결합했을 때 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하는 것, 즉 상기 염의 약학적 사용량을 복용했을 때 그 염의 양이온이 동물 유기체에 대해 비교적 무해한 것이 바람직하며, 이로써 유리산에 고유한 유익한 특성은 양이온에 기인한 부작용에 의해 손상되지 않는다. 염기-부가 염은 유리 산을 염기(예, 알칼리금속 또는 수산화 암모늄) 또는 유기 염기(예, 알킬아민, 디알킬아민, 트리알킬아민, 모르폴린, 피페리딘 또는 트리에탄올아민)와 반응시키므로써 제조될 수 있다. 원한다면, 유리산은 적당한 수성산으로 염을 처리하므로써 염기 부가염으로부터 재생될수 있다.

화학식 I의 화합물의 합성에 필요한 적당히 치환된 화학식 II의 4-(2-아미노벤조일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 유도체는 하기 반응식 I에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다.

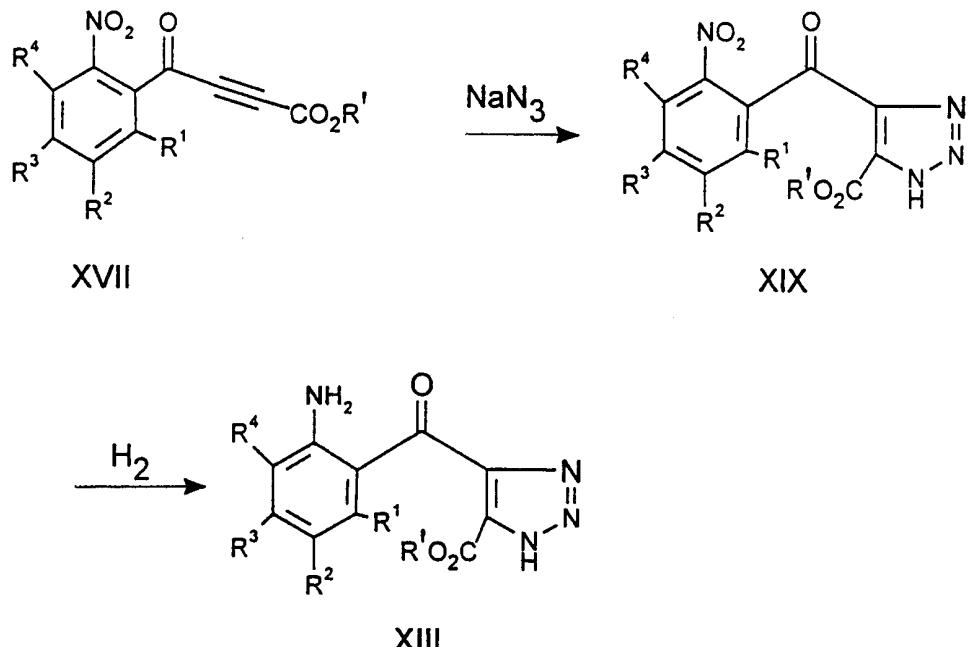
## 반응식 1



적당한 유기 용매(예, 디에틸 에테르 또는 테트라하이드로푸란) 중에, 적당히 치환된 하기 화학식 XIV의 4-(2-니트로페닐)-4-히드록시-2-부티노에이트(식 중, R'은 저급 알킬, 바람직하게는 에틸임)를 실온 부근 내지 반응 혼합물의 끓는점의 온도 범위에서 화학식 XV의 디아조 화합물 1 몸 이상으로 처리하여 화학식 XVI의 4-(2-니트로페닐히드록시메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 유도체를 제조할 수 있다. 그 후, 화학식 XVI의 화합물을 물과량의 염기, 바람직하게는 피리딘 존재하에 할로겐화된 용매(예, 디클로로메탄) 중에 실온 부근의 온도에서 물과량의 산화제(예, 크롬(VI)산화물)로 처리하여 화학식 XVIII의 4-(2-니트로벤조일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 유도체를 제조할 수 있다. 또한, 화학식 XVIII의 화합물은 화학식 XVI의 4-(2-니트로페닐)-4-옥소-2-부티노에이트를 적당한 유기 용매(예, 테트라하이드로푸란) 중에 실온 부근의 온도에서 물과량의 화학식 XV의 디아조 화합물로 처리하므로써 제조할 수 있다. 그 후 화학식 XVIII의 화합물을 약 0°C 내지 반응 혼합물의 끓는점의 온도 범위에서 과량의 산, 바람직하게는 염산 존재하에, 적당한 용매 중에 물과량의 적당한 환원제(예, (1) 히드로아황산 나트륨 또는 (2) 니켈 봉소화물)로 처리하여 화학식 II의 화합물을 제조할 수 있는데, 상기 용매로는 히드로아황산나트륨을 환원제로 사용하는 경우에는 에탄올/물을, 니켈 봉소화물을 환원제로 사용하는 경우에는 메탄올을 사용하는 것이 바람직하다.

C가 트리아졸 고리인 화학식 I의 화합물의 합성에 필요한 적당히 치환된 화학식 III의 화합물은 하기 반응식 J에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.

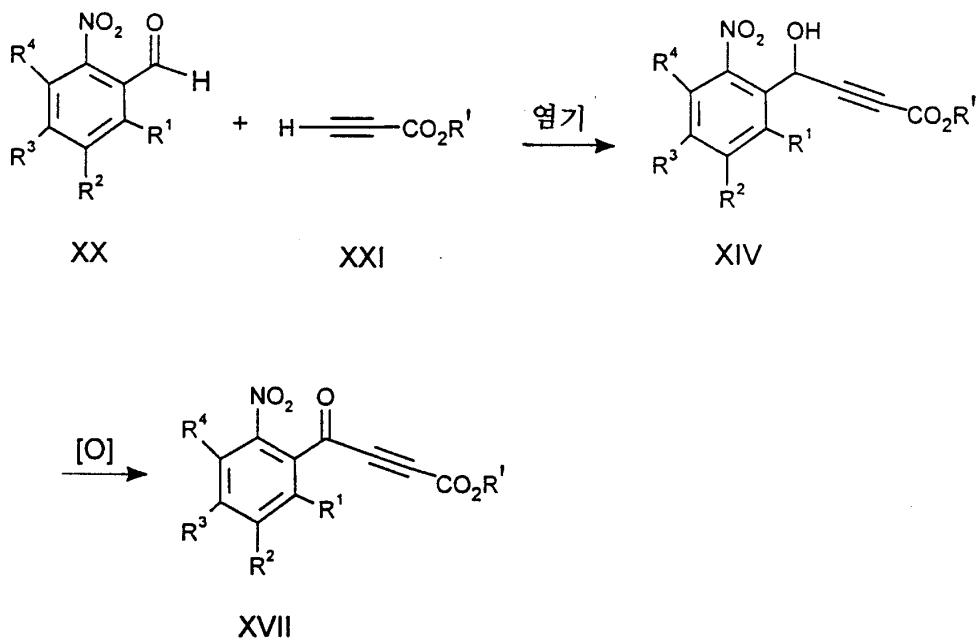
## 반응식 J



적당한 유기 용매, 바람직하게는 디메틸포름아이드 중에 화학식 XVII의 적당히 치환된 4-(2-니트로페닐)-4-옥소-2-부티노에이트를 약 0°C 내지 약 실온 부근의 온도에서 아지드화 나트륨을 과량으로 처리하여 화학식 XIX의 4-(2-니트로벤조일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-카르복실레이트를 제조할 수 있다. 그 후, 적당한 유기 용매 또는 용매 혼합물, 바람직하게는 에탄올/클로로포름 중에 화학식 XIX의 화합물을 축매, 바람직하게는 PtO<sub>2</sub> 존재하에 약 50 psi에서 수소화시켜서 화학식 XII의 화합물을 제조할 수 있다.

화학식 II 및 XIII의 화합물의 합성에 필요한 적당히 치환된 화학식 XIV 및 XVII의 화합물은 하기 반응식 K의 과정에 따라 제조할 수 있다.

반응식 K



테트라하이드로포란과 같은 적당한 유기 용매 중에, 적당히 치환된 화학식 XX의 알데하이드를 약 -78°C 내지 실온 부근의 온도 범위, 바람직하게는 약 -78°C의 온도에서 물 과량의 염기, 바람직하게는 n-BuLi 존재하에 R'이 저급 알킬, 바람직하게는 에틸인 화학식 XXI의 알킨 물과량과 반응시켜서 화학식 XIV의 화합물을

제조할 수 있다. 그 후, 상기 화학식 XIV의 화합물을 디클로로메탄과 같은 적당한 할로겐화된 용매 중에 약 0°C 내지 실온 부근의 온도에서 물 과량의 산화제(예, MnO<sub>2</sub>)로 처리하여 화학식 XVII의 화합물을 제조할 수 있다.

화학식 XI의 화합물은 본 명세서에 참고로 인용한 1994년 12월 22일자로 공개된 PCT WO 94/29275에 기재된 과정에 따라 제조될 수 있다. 화학식 III, IV, VI, XV, XX 및 XXI의 화합물은 시판하는 것을 구입할 수 있으며 당해 기술분야에 공지된 방법 또는 이하의 실시예에 기술된 것과 같은 방법에 의해 제조할 수 있다.

다음의 실시예들에 의거하여 본 발명을 추가로 설명하나, 이들이 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다. 특별한 언급이 없는 한 다음 조건들을 사용한다.

- (i) 온도 단위는 섭씨(°C)이다. 조작은 실온 또는 상온, 즉 18°C 내지 25°C의 온도에서 수행하였다.
- (ii) 용매의 증발은 감압(600 Pa 내지 4000 Pa; 4.5 mmHg 내지 30 mmHg)하에서 회전 증발기(배쓰의 온도는 최대 60°C)를 사용하여 수행하였다.
- (iii) 제이. 티. 베이커(J. T. Baker)에 의해 제조된 40 μm 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피상에서 플래쉬 크로마토그래피를 수행하였다. 미국 델라웨어주 뉴와크에 소재한 아날테크(Analtech)로부터 입수한 아날테크 0.25 mm 실리카겔 GHLF 플레이트(Art 21521)상에서 박막 크로마토그래피(TLC)를 수행하였다.
- (iv) 반응 과정 및 생성물의 실제 및 균질성은 박막 크로마토그래피(TLC), 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 기체-액체 크로마토그래피(GLC) 중 하나 이상을 사용하여 분석하였다.
- (v) 융점은 보정하지 않았으며 (분해)는 분해됨을 나타낸다. 수록한 융점은 기술된 바와 같이 하여 제조된 물질에 대해 얻어진 값이며 다형으로 인해 몇 가지 제제물 중 상이한 융점을 갖는 물질을 분리할 수 있다.
- (vi) 본 발명 화합물의 구조는 합성 유형에 따라 다르게 정해지며 마이크로 분석(원소 분석) 데이터, 적외선 분광법 또는 핵자기 공명(NMR) 스펙트럼법, 또는 질량 스펙트럼법 중 하나 이상에 의해 확인된다.
- (vii) 수율 및 반응 시간은 단지 설명의 목적으로만 수록하였다.
- (viii) 감압은 파스칼(Pa) 단위의 절대 압력으로 표시하였다. 기타의 압력은 바아 단위의 게이지 압력으로 표시하였다.
- (ix) 화학적 부호는 그것의 종래 의미대로 사용된다. 또한 다음 약어를 사용할 수 있다: v(부피), mp(융점), L(리터), mL(밀리리터), mmol(밀리몰), g(그램), mg(밀리그램), min(분), hr(시간).
- (x) 용매의 비는 부피비이다. 특별한 언급이 없는한 부피(v/v)란 표현을 사용하였다.
- (xi) 특별한 언급이 없는 한, 반응은 질소(N<sub>2</sub>) 대기하에서 실행하였다.
- (xii) 연속 크로마토그래피란 용어는 다음과 같은 과정을 의미하는 것이다. 단일 목 둥근 바닥 플라스크에 용매를 채우고(1/2 내지 3/4를 채움) 환류 콘덴서를 상단에 구비한 압력 평형화용 첨가 깔대기를 장착하였다. 유기 울로 된 플러그를 마개 바로 위 상기 첨가 깔대기 내로 삽입하고 1/2 내지 3/4가 채워질 때까지 상기 첨가 깔대기에 실리카겔을 첨가하였다. 마개를 열고, 화합물 용액을 실리카겔의 상단에 적용하고 이 장치를 질소로 퍼즈하였다. 플라스크 내의 용매를 가열하자, 콘덴서 내에서 그것이 환류하여 실리카겔의 상단에 적하되고 실리카겔을 통과하여 둥근 바닥 플라스크 내로 다시 적하되었다. 정제의 진행 정도를 플라스크내 용액의 TLC에 의해 모니터할 수 있다. 플라스크를 교환하므로써 분획을 얻거나 용매를 변화시킬 수 있다.

## 실시예

### 실시예 1

#### (a) 에틸 4-(4-클로로-2-니트로페닐)-4-히드록시-2-부티노에이트

THF(100 mL) 중의 에틸 프로피오네이트(8.96 mL, 88.4 mmol)의 냉각(-78°C)된 용액에 n-부틸리튬(헥산 중의 2.37 M 용액 37.5 mL, 88.9 mmol)을 70 분간 적가하여 내부 온도를 -70°C 미만으로 유지하였다. 추가의 THF(5 mL)를 사용하여 첨가 깔대기를 행구었다. THF(30 mL) 중의 4-클로로-2-니트로벤즈알데히드(14.88 g, 80.2 mmol)의 용액을 첨가 깔대기에 주입하고 47 분간 적가하여 반응 온도를 -70°C로 유지하였다. 추가의 THF(5 mL)를 사용하여 첨가 깔대기를 행구었다. 상기 용액을 90 분간 -70°C에서 교반한 후 -60°C로 가온하였다. 빙초산(18.3 mL, 316 mmol)을 신속하게 첨가하였다. 그 용액을 60 분에 걸쳐 10°C로 가온하고 디에틸에테르(900 mL)에 부었다. 얻은 용액을 탄산 나트륨 포화 수용액(2 × 450 mL) 및 염화나트륨 포화 수용액(1 × 450 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하고 회전 증발기 상에서 농축하였다. 이 생성물을 에틸아세테이트:헥산(90:10) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 적색 오일의 표제 화합물을 얻었다(14.73 g, 64.8%).

4-클로로-2-니트로벤즈알데히드 출발물질은 다음과 같이 제조할 수 있다.

실온에서, N<sub>2</sub> 하에 보란 디메틸설파이드(156 mL, 1.55 mol)를 4-클로로-2-니트로-벤조산(313.0 g, 1.55 mol) 및 무수 테트라하이드로푸란(2 L)의 교반한 용액에 약 30 mL가 첨가될 때 까지 첨가하였다. 이어서, 그 반응 혼합물을 서서히 환류로 가열하였다. 서서히 환류하에 상기 온도를 유지하도록 가열하면서 보란 디메틸설파이드의 나머지를 적가하였다(3 mL/분). 첨가가 완료한 뒤에도 2.5 시간 동안 환류 가열을 지속하였다. 추가의 보란 디메틸설파이드(20 mL, 0.2 mol)를 반응 혼합물에 첨가하고 10분간 가열을 지속하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 반응 혼합물을 물 아스파레이터(aspirator)에 의한 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 진공하에서 건조시킨 후 염화메틸렌(1.7 L) 중에 용해하고 N<sub>2</sub> 하에서 그 용액을 피

리디늄 클로로크로메이트(375 g, 1.74 mol) 및 염화메틸렌(3 L)의 교반한 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 0.5 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 환류 가열하였다. 추가의 피리디늄 클로로크로메이트(110 g, 0.51 mol)을 첨가하고 1.5 시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 디에틸 에테르(3 L)를 교반하면서 첨가하였다. 그 혼합물을 셀라이트(CELITE<sup>TM</sup>)를 통해 여과하고 패드를 디에틸 에테르(2 × 500 mL)로 플러쉬(flash)하였다. 여과액 및 세척 액제를 합하고 그것을 실리카겔(1200 mL) 및 (1200 mL)을 통해 2 회 여과하였다. 여과액을 물 아스피레이터에 의한 진공 하에서 농축하였다. 그 잔류물을 진공하에서 건조시켜서 4-클로로-2-니트로-벤즈알데히드를 황색 분말로 얻었다(247.32 g, 86%).

(b) 디에틸 4-[4-(4-클로로-2-니트로페닐)히드록시메틸]-1H-피라졸-3,5-디카르복실레이트

디에틸 에테르(43.3 mL) 중의 에틸 4-(4-클로로-2-니트로페닐)-4-히드록시-2-부티노에이트(5.00 g, 17.7 mmol) 및 에틸 디아조아세테이트(2.75 g, 26.5 mmol)의 용액을 5 일 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트:헥산(20:80, 30:70 및 50:50) 용출물로 크로마토그래피하였다. 목적하는 화합물을 함유하는 모든 분획을 합하여 회전 증발기 상에서 농축시키고 그 생성물을 툴루엔(총 부피 225 mL)으로 2 회 재결정하여 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다(4.15 g, 59%, mp 60°C).

대안적으로, 표제 화합물은 다음과 같이 제조할 수도 있다.

에틸 4-(4-클로로-2-니트로페닐)-4-히드록시-2-부티노에이트(253 g, 0.89 mol), 에틸 디아조아세테이트(102 g, 0.89 mol) 및 무수 테트라히드로푸란(1.4 L)의 혼합물을 3 일 동안 환류로 N<sub>2</sub> 하에 교반하면서 가열하였다. 추가로 에틸 디아조아세테이트(40.0 g, 0.35 mol)를 가하고 환류하에 18 시간 동안 가열하였다. 용매를 물 아스피레이터에 의한 진공 하에서 제거하였다. 잔류물(409 g)을 툴루엔(800 mL) 중에 용해하고 그 용액에 헥산(800 mL)을 서서히 첨가한 후 얻은 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과 케이크를 헥산(1 L)으로 세척하고 건조시켜서 담황색 분말(216.4 g)을 얻었다. 이 담황색 분말을 고온 툴루엔(1.0 L) 중에 용해하고 고온의 교반한 용액에 헥산(1 L)을 적가하였다. 교반 혼합물을 하룻밤동안 교반하면서 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하였다. 여과 케이크를 헥산(2 × 500 mL)으로 세척하고 진공하에 50°C에서 건조시켜서 회백색 분말을 얻었다(202.55 g, 57%). 상기 여과액을 물 아스피레이터에 의한 진공 하에서 농축하였다. 잔류물(123 g)을 실리카겔(5 L) 칼럼상에 놓고 염화메틸렌:메탄올(99:0.5 내지 98:2) 용출물로 플래쉬(flash) 크로마토그래피하여 회백색 분말의 표제 화합물을 얻었다(9.85 g, 2.78%).

(c) 디에틸 4-(4-클로로-2-니트로벤조일)-1H-피라졸-3,5-디카르복실레이트

산화 크롬(VI)(17.48 g, 174.8 mmol)을 디클로로메탄(400 mL) 중의 피리딘(27.6 mL, 349.5 mmol) 용액에 37 분에 걸쳐 첨가하였다. 디에틸 4-[4-(4-클로로-2-니트로페닐)히드록시메틸]-1H-피라졸-3,5-디카르복실레이트(11.56 g, 29.1 mmol)을 고체로 9 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 44 시간 동안 교반시켰다. 용액을 여과하고 유기층을 수성 염산(500 mL, 3 N)으로 세척하였다. 수성 층을 에틸아세테이트(3 × 250 mL) 및 디클로로메탄(3 × 250 mL)으로 추출하였다. 얻은 유기 추출물을 합하고 회전 증발기 상에서 농축시켜서 미정제 고체(10.92 g)를 얻었다. 생성물을 디클로로메탄:2-프로판올(98:2, 96:4 및 94:6) 용출물로 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 툴루엔(250 mL)으로 재결정하여 혼합 분획으로부터 목적하는 생성물을 얻었다. 크로마토그래피에 의해 정제된 깨끗한 분획을 상기 재결정한 생성물과 합하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(9.85 g, 86%, mp 168 °C).

대안적으로, 표제 화합물은 다음과 같이 제조할 수도 있다.

N<sub>2</sub> 하에서 산화 크롬(VI)(304.56 g, 3.05 mol)(주의: 산화 크롬(VI)에 피리딘을 첨가는 매우 위험한 방법이므로 피리딘에 산화 크롬(VI)을 첨가하는 것이 좋다) 및 염화메틸렌(6 L)의 기계적으로 교반한 혼탁액에 35 분에 걸쳐 피리딘(481.6 g, 6.08 mol)을 적가하였다. 피리딘 첨가는 완료된 후 그 반응물을 40 분간 교반하고 이어서 염화메틸렌(1.3 L)중의 디에틸 4-[4-(4-클로로-2-니트로페닐)히드록시메틸]-1H-피라졸-3,5-디카르복실레이트(202.5 g, 0.507 mol)의 용액을 실온에서 0.5 시간에 걸쳐 적가하였다. 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다.

셀라이트<sup>TM</sup>(205 g) 및 추가의 콜린스(Collins) 시약[산화 크롬(VI)(50 g, 0.5 mol) 및 피리딘(120.3 g, 1.52 mol; 염화메틸렌(1 L)]을 첨가하고 그 반응 혼합물을 4 일간 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과 케이크를 염화메틸렌(3 L)으로 세척하고 여과하였다. 여과액 및 세척 액제를 합하고 물 아스피레이터에 의한 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸아세테이트(2 L) 중에 용해시키고 이 용액을 실리카겔의 짧은 칼럼(3 L)을 통해 여과하였다. 여과액을 물 아스피레이터에 의한 진공 하에서 농축하였다. 고체 잔류물을 고온 툴루엔(800 mL) 중에 용해시키고 헥산(800 mL)을 교반하면서 첨가하였다. 그 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 여과하였다. 여과 케이크를 헥산(2 × 500 mL)으로 세척하고 50°C에서 진공하에 건조시켜서 백색 분말의 표제 화합물을 얻었다(186.08 g, 93%).

(d) 디에틸 4-(4-클로로-2-아미노벤조일)-1H-피라졸-3,5-디카르복실레이트

무수 에탄올(265 mL)에 디에틸 4-(4-클로로-2-니트로벤조일)-1H-피라졸-3,5-디카르복실레이트(8.7 g, 22.25 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 20 분 동안 교반한 후, 환류로 서서히 가열하였다. 물(85.5 mL) 중의 히드로 아황산 나트륨 용액(15.29 g, 87.86 mmol)을 4 시간에 걸쳐 적가하였다. 그 용액을 4 일간 환류하였다. 그 혼합물을 냉각시키고 고체를 여과제거하였다. 유기층을 회전 증발기 상에서 농축하여 황색 고체를 얻었다(18.23 g). 이 미정제 생성물을 에틸아세테이트:헥산(15:85, 25:75, 30:70) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체를 얻었다(3 g). 무기 물질 및 생성물을 함유하는 혼합 분획을 회전 증발기 상에서 농축하고 생성물을 클로로포름:2-프로판올(98:2) 용출물로 크로마토그래피에 의해 연속적으로 정제하였다. 그 생성물을 회전 증발기 상에서 농축하고 제1 칼럼으로부터 나온 깨끗한 분획과 합하여 황색 고체인 표제 화합물을 얻었다(결합 중량 5.2 g, 64%, mp 201°C).

대안적으로 표제 화합물은 다음과 같이 제조할 수도 있다.

니켈아세테이트(444 g, 1.78 mol) 및 물(6.6 L)의 혼합물을 질소하에서 교반하에 8°C로 냉각시킨 후, 물(3.55 L) 중의 수소화붕소 나트륨(271 g, 7.16 mol) 용액을 반응 온도를 8°C 내지 12°C로 유지하면서 1.5 시간 동안 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 8°C 내지 12°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 조립질의 소결 유리 필터 깔대기를 통해 검은색 여과 케이크 습윤물질은 보유하도록 여과하였다(주의: 이 검은색 분말은 건조시키는 경우 자연 연소할 수 있음). 여과 케이크를 먼저 물( $6 \times 2$  L)로 그리고 에탄올( $2 \times 2$  L)로 마지막으로 메탄올(1 L)로 세척하였다. 메탄올 습윤 여과 케이크( $\text{Ni}_2\text{B}$ , 자연 연소성)를 메탄올(8 L)을 함유한 22 L 플라스크에 주입하였다. 염산(2.52 L) 중의 디에틸 4-(4-클로로-2-니트로벤조일)-1H-피라졸-3,5-디카르복실레이트(111.0 g, 0.28 mol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 64°C로 가열하고 64°C로 6시간 동안 유지시킨 뒤 실온으로 냉각하고 셀라이트(CELITE)<sup>TM</sup>를 통해 여과하였다. 셀라이트<sup>TM</sup> 층을 메탄올( $2 \times 2$  L)로 세척하였다. 여과액 및 세척 액제를 합하고 메탄올을 물 아스피레이터에 의한 진공 하에서 증류제거하였다. 그 반응물에 물(1 L)을 첨가하고 혼합물을 여과하였다. 여과 케이크를 물로 세척하고( $2 \times 500$  mL), 40°C의 진공하에서 건조시켜서 황색을 띤 고체인 표제 화합물을 얻었다(98.81 g, 96%).

#### (e) 7-클로로-3-(에톡시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온

톨루엔(400 mL) 중의 2-히드록시파리딘(1.30 g, 13.69 mmol)의 용액에 디에틸 4-(4-클로로-2-니트로벤조일)-1H-피라졸-3,5-디카르복실레이트(5 g, 13.69 mmol)을 첨가하였다. 그 혼합물을 2 일간 환류시킨 후, 용매를 증류 제거하고 잔류 고체를 4 일간 171°C 내지 172°C에서 가열하였다. 고체를 냉각시키고 디클로로메탄 용출물로 2 시간 동안 크로마토그래피에 의해 연속적으로 정제하여 출발물질을 제거하였다. 칼럼에 남은 물질을 클로로포름:2-프로판올(97:3) 용출물로 4 일간 크로마토그래피하였다. 매일 매일 수거용 플라스크의 용매를 새 용매로 교환하였다. 첫 번째 두 개의 수거용 플라스크로부터 용매를 여과하여 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다(1.65 g, 38%, mp 290°C). 대안적으로, 에탄올/클로로포름(7:93) 용출물로 칼럼 크로마토그래피에 의해 표제 화합물을 제거하는 것이 바람직할 수도 있다.

대안적으로, 표제 화합물은 다음과 같이 제조할 수도 있다.

디에틸 4-(4-클로로-2-아미노벤조일)-1H-피라졸-3,5-디카르복실레이트(133.64 g, 0.365 mol), 암모늄 아세테이트(2.82 g, 0.0365 mol) 및 1-메틸-2-피롤리디논(267 mL)의 혼합물을 160°C에서  $\text{N}_2$  하에 14 시간 동안 교반하면서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 교반하면서 물(4 L)에 부었다. 0.5 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하였다. 여과 케이크를 물(3 L)에 혼탁시키고 0.5 시간 동안 교반하고 여과하였다. 여과 케이크를 물( $3 \times 600$  mL)로 세척하고 진공하에서 건조시켜서 회백색 분말을 얻었다(110.3 g). 이 생성물을 염화메틸렌(1 L)으로 세척하고 진공하에서 건조시켜서 회백색 분말(105.23 g)을 얻었다. 이 시료를 빙초산으로 재결정하고 여과하였다. 여과 케이크를 물로 세척하고 50°C에서 진공 하에 건조시켜서 백색 분말의 표제 화합물을 얻었다(67.7 g, 59%).

#### 실시예 2

#### 7-클로로-3-[[(2-메톡시에틸)카르바모일]피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

톨루엔(5.34 mL, 10.7 mmol) 중의 트리메틸알루미늄의 용액에 2-메톡시에틸아민(0.93 mL, 10.7 mmol)을 첨가하고 그 용액을 0.5 시간 동안 교반하였다. 이 용액의 일부(0.63 mL)를 헬륨(1.3 mL) 중의 7-클로로-3-(에톡시카르보닐)피라졸로-[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(171 mg, 0.534 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻은 용액을 실온에서 4.5 시간 동안 교반한 후 수성 염산(1.6 mL, 1 N) 및 물(50 mL)을 첨가하여 급냉시켰다. 그 총을 분리하고 수성총을 에틸아세테이트( $5 \times 30$  mL) 및 염화메틸렌( $5 \times 30$  mL)로 추출하였다. 유기 물질을 합하고 회전 증발기 상에서 농축하여 미정제 고체를 얻었다(70 mg). 수성총을 물(300 mL)로 희석하고 클로로포름(250 mL)으로 64 시간 동안 연속 추출하였다. 클로로포름을 회전증발기 상에서 농축하여 고체를 얻었다(60 mg). 두 고체를 모두 합하고 염화메틸렌:2-프로판올(95:5, 90:10, 80:20) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다(41% 수율, mp 287°C ~ 291°C). 대안적으로, 에탄올/클로로포름(7:93) 용출물로 칼럼 크로마토그래피에 의해 표제 화합물을 제거하는 것이 바람직할 수 있다.

#### 실시예 3

#### 7-클로로-3-(디프로필카르바모일)피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

톨루엔(4.68 mL, 9.38 mmol) 중의 트리메틸알루미늄의 용액에 디프로필아민(1.29 mL, 9.38 mmol)을 첨가하고 그 용액을 45 시간 동안 교반하였다. 이 용액의 일부(1.9 mL)를 헬륨(2 mL) 중의 7-클로로-3-(에톡시카르보닐)피라졸로-[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(500 mg, 1.56 mmol)의 용액에 첨가하였다. 추가로 헬륨(7 mL)을 첨가하였다. 그 용액을 실온에서 70 분 동안 교반한 후 1 N 염산(9.3 mL)을 첨가하여 급냉시켰다. 그 총을 분리하고 수성총을 에틸아세테이트( $3 \times 50$  mL)로 추출하였다. 유기 물질들을 합하여 1 N 염산 및 물(25 mL)로 세척하고 회전 증발기 상에서 농축하였다. 미정제 고체를 헬륨:에틸아세테이트(95:5~50:50) 용출물로 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다(31% 수율, mp 270°C).

#### 실시예 4

#### 7-클로로-3-(N-벤질카르바모일)피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

톨루엔(6.25 mL, 12.5 mmol) 중의 트리메틸알루미늄의 용액에 벤질아민(1.34 mL, 12.5 mmol)을 첨가하고 그 용액을 30 분간 교반하였다. 이 용액의 일부( $759 \mu\text{l}$ )를 헬륨(1.56 mL) 중의 7-클로로-3-(에톡시카르보닐)피라졸로-[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(200 mg, 0.625 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻은 용액을 실온에서 48 시간 동안 교반한 후 수성 염산(1.88 mL, 1 N) 및 물(30 mL)로 급냉시켰다. 수성 총을 디클로로메탄( $5 \times 25$  mL)으로 추출하였다. 유기 총들을 합하고 불용성 물질을 여과하고 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다(203 mg, 85% 수율, mp 335°C ~ 336°C).

## 실시예 5

### 7-클로로-3-(모르폴리노카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

톨루엔(1.56 mL, 3.13 mmol) 중의 트리메틸알루미늄의 용액에 모르폴린(268  $\mu$ L, 3.06 mmol)을 첨가하고 그 용액을 20 분간 교반하였다. 얻은 용액의 일부(365  $\mu$ L)를 톨루엔(0.760 mL) 중의 7-클로로-3-(에톡시 카르보닐)피라졸로-[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(100 mg, 0.313 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻은 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반한 후 수성 염산(1.88 mL, 1N) 및 물(50 mL)로 급냉시켰다. 수성 총을 클로로포름(7  $\times$  50 mL) 및 에틸아세테이트(3  $\times$  50 mL)로 추출하였다. 유기 총들을 합하여 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 클로로포름:2-프로판올(99:1~80:20) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다(89.9 mg, 80% 수율, mp 347°C).

## 실시예 6

### 7-클로로-3-[N,N-비스-(2-에톡시에틸)카르바모일]피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

톨루엔(1.56 mL, 3.13 mmol) 중의 트리메틸알루미늄의 용액에 비스-(2-에톡시에틸)아민(560  $\mu$ L, 3.13 mmol)을 첨가하고 그 용액을 20 분간 교반하였다. 얻은 용액의 일부(424  $\mu$ L)를 톨루엔(780  $\mu$ L) 중의 7-클로로-3-(에톡시카르보닐)피라졸로-[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(100 mg, 0.313 mmol)의 용액에 첨가하였다.

얻은 용액을 실온에서 4.5 시간 동안 교반한 후 수성 염산(1.5 mL, 1N) 및 물(20 mL)로 급냉시켰다. 수성 총을 에틸아세테이트(3  $\times$  50 mL)로 추출하고 유기 총들을 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 클로로포름:2-프로판올(99:1~80:20) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다(60.8 mg, 45% 수율, mp 202°C).

## 실시예 7

### 7-클로로-3-[N,N-비스-(2-메톡시에틸)카르바모일]피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

톨루엔(1.56 mL, 3.13 mmol) 중의 트리메틸알루미늄의 용액에 비스-(2-메톡시에틸)아민(560  $\mu$ L, 3.13 mmol)을 첨가하고 그 용액을 20 분간 교반하였다. 얻은 용액의 일부(403  $\mu$ L)를 톤루엔(780  $\mu$ L) 중의 7-클로로-3-(에톡시카르보닐)피라졸로-[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(100 mg, 0.313 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻은 용액을 실온에서 24 시간 동안 교반한 후 염산 수용액(1.8 mL, 1N) 및 물(15 mL)로 급냉시켰다. 수성 총을 클로로포름(7  $\times$  25 mL)로 추출하였다. 유기 총들을 합하여 회전 증발기 상에서 농축하였다. 미정제 생성물을 클로로포름:2-프로판올(99:1~95:5) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다(421 mg, 67% 수율, mp 207°C~209°C).

## 실시예 8

### 7-클로로-3-[(N-메톡시-N-메틸아미노)카르보닐]피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

톨루엔(2.8 mL, 5.6 mmol) 중의 트리메틸알루미늄을 N,O-디메틸히드록시아민 염산염(550 mg, 5.6 mmol)에 첨가하고 그 용액을 15 분간 0°C에서 교반하였다. 얻은 용액의 일부(1.5 mL)를 0°C에서 톤루엔(5 mL) 중의 7-클로로-3-(에톡시카르보닐)피라졸로-[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(300 mg, 0.938 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻은 용액을 실온으로 가온하고 4 시간 동안 교반하였다. 그 용액을 수성 염산(8.4 mL, 1N) 및 물(50 mL)로 급냉시켰다. 수성 총을 디클로로메탄(8  $\times$  30 mL)로 추출하고 유기 총을 회전 증발기 상에서 농축하여 고체를 얻었다(160 mg). 그 후 수성 총을 디클로로메탄으로 19 시간 동안 연속적으로 크로마토그래피하였다. 유기 총을 회전 증발기에 의해 농축하여 고체를 얻었다(190 mg). 2회분의 고체를 합하여 디클로로메탄:2-프로판올(100% 디클로로메탄 내지 90:10) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획들을 합하고 회전 증발기에 의해 농축하여 표제 화합물을 얻었다(220 mg, 70% 수율, mp 287°C).

## 실시예 9

### 7-클로로-3-(카르복시)피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

수성 수산화 나트륨(206 mL, 0.2 N) 중의 7-클로로-3-(에톡시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(6 g, 18.75 mmol)의 용액을 135 분 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 빙초산(30 mL)을 첨가하였다. 불용성 물질을 여과하고 건조시켜 황색 고체의 표제 화합물을 얻었다(5.1 g, 94% 수율, mp > 400°C(분해)).

## 실시예 10

### 7-클로로-3-[(t-부틸아미노)옥시]카르보닐]피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

N,N-디메틸포름아미드(16 mL) 중의 7-클로로-3-(카르복시)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(400 mg, 1.37 mmol)의 용액을 1 시간 동안 교반하였다. N-t-부틸히드록실아민 염산염(516 mg, 4.11 mmol)을 한번에 첨가하고 그 용액을 실온에서 17 시간 동안 교반시켰다. 얻은 용액에 물(20 mL)을 첨가하였다. 불용성 물질을 여과하고 고온 메탄올(3  $\times$  20 mL)로 세척하여 표제 화합물을 얻었다(300 mg, 61% 수율, mp 258°C).

## 실시예 11

### 7-클로로-3-[(시클로헥실아미노)옥시]카르보닐]피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

N,N-디메틸포름아미드(12 mL) 중의 7-클로로-3-(카르복시)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(300 mg, 1.03 mmol)(실시예 9의 화합물) 및 1,1'-카르보닐디아이미다졸(251 mg, 1.55 mmol)의 용액을 1 시간 동안 교반하였다. N-시클로헥실히드록실아민 염산염(469 mg, 3.09 mmol)을 한번에 첨가하고 그 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 얻은 용액에 물(15 mL)을 첨가하였다. 불용성 물질을 여과하고 건

조시켜서 표제 화합물을 얻었다(286 mg, 72% 수율, mp 220°C).

#### 실시예 12

7-클로로-3-[(이소프로필아미노)옥시]카르보닐]피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

N,N-디메틸포름아미드(12 mL) 중의 7-클로로-3-(카르복시)피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(300 mg, 1.03 mmol)(실시예 9의 화합물) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸(251 mg, 1.55 mmol)의 용액을 1시간 동안 교반하였다. N-이소프로필히드록실아민 염산염(345 mg, 3.09 mmol)을 한번에 첨가하고 그 용액을 실온에서 55분 동안 교반시켰다. 얻은 용액에 물(40 mL)을 첨가하여 얻은 침전물을 여과 분리하였다. 미정제 생성물을 클로로포름:2-프로판올(98:2~96.5:3.5) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다(167 mg, 47% 수율, mp 224°C).

#### 실시예 13

7-클로로-3-[(벤질아미노)옥시]카르보닐]피라졸로[3,4-c]-[1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

N,N-디메틸포름아미드(1.4 mL) 중의 7-클로로-3-(카르복시)피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(100 mg, 0.344 mmol)(실시예 9의 화합물) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸(83.5 mg, 0.515 mmol)의 용액을 1시간 동안 교반하였다. 별도의 플라스크에 N-벤질히드록실아민 염산염(82.2 mg, 0.515 mmol), 트리에틸아민(71.7 μL, 0.515 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(2 mL)을 넣었다. 이 용액을 20분 동안 교반시켰다. 히드록실아민 용액을 상기 아실이미다졸 용액에 첨가하고 얻은 용액을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 용액을 실온으로 냉각시키고 물(10 mL)을 첨가하였다. 불용성 물질을 여과하고 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다(110 mg, 81% 수율, mp 169°C~179°C 분해).

#### 실시예 14

7-클로로-3-(아미노카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

N,N-디메틸포름아미드(25 mL) 중의 7-클로로-3-(카르복시)피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(1 g, 3.44 mmol)(실시예 9의 화합물) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸(0.64 mg, 3.95 mmol)의 용액을 64.5시간 동안 교반하였다. 암모늄아세테이트(0.796 mg, 10.33 mmol)를 한번에 첨가한 후, 추가로 N,N-디메틸포름아미드(15 mL)을 첨가하였다. 이 용액을 3.75시간 동안 실온에서 교반하고 진공하에서 45분 동안 농축하였다. 잔류물을 물(3 × 20 mL)로 세척하였다. 불용성 물질을 여과하고 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다(967 mg, 97% 수율, mp 224°C~225°C).

#### 실시예 15

7-클로로-3-(페닐옥시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

N,N-디메틸포름아미드(7 mL) 중의 7-클로로-3-(카르복시)피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(500 mg, 1.72 mmol)(실시예 9의 화합물) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸(418 mg, 2.58 mmol)의 용액을 16.75시간 동안 교반하였다. 하나의 분획에, 페놀(486 mg, 5.16 mmol)을 첨가하고 그 용액을 70°C에서 24시간 동안 교반하였다. 얻은 용액에 물(30 mL)을 첨가하여 얻은 침전물을 여과 분리하였다. 이 미정제 생성물을 클로로포름:2-프로판올(98:2~90:10) 용출물로 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다(330 mg, 53% 수율, mp 265°C).

#### 실시예 16

7-클로로-3-(벤질옥시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

N,N-디메틸포름아미드(7 mL) 중의 7-클로로-3-(카르복시)피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(500 mg, 1.72 mmol)(실시예 9의 화합물) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸(418 mg, 2.58 mmol)의 용액을 13분간 교반하였다. 벤질알콜(534 μL, 5.16 mmol)을 한번에 첨가하였다. 그 용액을 실온에서 17.5시간 동안 그리고 55°C에서 2.75분 동안 교반하였다. 그 용액에 실온으로 냉각시키고 물(10 mL)을 첨가하였다. 불용성 물질을 여과하고 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다(360 mg, 55% 수율, mp 254°C).

#### 실시예 17

7-클로로-3-(2-프로페닐옥시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

디클로로메탄(15 mL) 중의 7-클로로-3-(카르복시)피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(500 mg, 1.7 mmol)(실시예 9의 화합물)의 용액에 N,N-디메틸포름아미드(2방울)을 첨가한 후 염화옥살릴(300 μL, 3.4 mmol)을 한번에 첨가하였다. 얻은 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 회전 증발에 의해 농축한 후 그 잔류물에 알릴 알콜(15 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 15분간 150°C로 가열하고 회전 증발에 의해 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄:메탄올(95:5) 용출물로 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다(358 mg, 63% 수율, mp 247°C~249°C).

#### 실시예 18

7-클로로-3-(이소프로록시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

7-클로로-3-(에톡시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]-벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(500 mg, 1.56 mmol), 2-프로판올(60 mL) 및 농축 염산(3방울)의 용액을 서서히 증류하여(6시간) 부분적인 용매 제거 사이클을 3회 실시한 후 하룻밤 환류하였다. 세 번째 사이클 후 용매를 회전 증발에 의해 제거하고 미정제 생성물을 디클로로메탄:2-프로판올(95:5~85:15) 용출물로 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다(256 mg, 48% 수율, mp 291°C). 대안적으로 이하의 표 1a 및 표 1b에 수록한 표제 화합물을 실시예 18과 같은 방법으로 제조할 수도 있다.

#### 실시예 19

### 7-클로로-3-시아노피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

인 옥시 염화물(2.56 mL) 중의 7-클로로-3-(아미노카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(590 mg, 2.03 mmol)(실시예 14의 화합물)의 용액을 70 분 간 환류하였다. 과량의 인 옥시 염화물을 대기압 및 106°C에서 증류 제거하였다. 남은 암갈색 잔류물에 물(40 mL)을 첨가하였다. 수성 총을 에틸아세테이트(4 × 50 mL)로 추출하였다. 유기총들을 합하고 황산 마그네슘상에서 건조시킨 후, 여과하고 회전 증발기 상에서 농축하여 갈색/금색 고체인 표제 화합물을 얻었다(약 216 mg, 39% 수율, mp 370°C 분해).

#### 실시예 20

(a) 1-(4-메톡시페닐메틸)-7-클로로-3-[*(N*-메톡시-*N*-메틸아미노)카르보닐]피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온 또는 2-(4-메톡시페닐메틸)-7-클로로-3-[*(N*-메톡시-*N*-메틸아미노)카르보닐]-피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(2H,9H)-디온

0°C에서 7-클로로-3-[*(N*-메톡시-*N*-메틸아미노)카르보닐]피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(1.7 g, 5.07 mmol)(실시예 8의 화합물)의 용액에 N,N-디메틸포름아미드(25 mL) 및 요오드화나트륨(154 mg, 1.03 mmol)을 첨가하였다. 그 용액을 0°C에서 10 분간 교반한 후 탄산나트륨(639 mg, 6.03 mmol) 및 에탄올(17 μL)을 첨가하였다. 그 용액을 15 분간 교반하고 4-메톡시벤질 클로라이드(811 mg, 5.18 mmol)을 첨가하였다. 그 용액을 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 용액을 포화 염화암모늄(84 mL)로 급냉시키고 에틸아세테이트(10 × 40 mL)로 철저히 추출하였다. 유기 총들을 합하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과한 후 회전 증발기 의해 농축하여 황색 유질 고체를 얻었다. 미정제 생성물을 시클로헥산:에틸아세테이트(90:10~70:30) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물의 광역(*regio*)이성질체 중의 하나를 깨끗하게 얻었다(1 g, 44%); Rf 0.51(1:1 에틸아세테이트:헥산).

#### 실시예 20

(b) 1-(4-메톡시페닐메틸)-7-클로로-3-포르밀피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온 또는 2-(4-메톡시페닐메틸)-7-클로로-3-포르밀피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(2H,9H)-디온

THF(48 mL) 중의 상기 실시예 2(a)로부터 얻은 단일의 광역 이성질체(955 mg, 2.10 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각하고 디클로로메탄(14.7 mL, 14.7 mmol) 중의 디이소부틸알루미늄 수화물을 첨가하였다. 그 용액을 -78°C에서 165 분간 교반한 후 메탄올(24 방울) 및 물(220 mL)을 첨가하였다. 수성총을 에틸아세테이트(5 × 30 mL)로 추출하였다. 유기총을 합하여 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과한 후 회전 증발에 의해 농축하여 미정제 고체를 얻었다(722 mg). 수성총을 17 시간 동안 방치한 후 에틸아세테이트(2 × 200 mL)로 재추출하였다. 유기 총을 전술한 바와 같이 처리하였다. 모든 미정제 물질을 합하여 고체를 얻었다(772 mg, 81% 미정제 수율).

디클로로메탄(17 mL) 중의 피리딘(1.80 mL, 22.8 mmol)의 용액에 산화 크롬(VI)(1.15 g, 11.5 mmol)을 두 개의 분획으로 10 분에 걸쳐 첨가하였다. 얻은 혼합물을 30 분간 교반하였다. 이 용액에 미리 분리한 고체(760 mg)를 첨가하고 그 용액을 24 시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄 용액을 경사분리에 의해 분리하고 잔류물을 디클로로메탄(5 × 50 mL)으로 세척하였다. 유기총들을 합하여 1 N 수성 염산(187 mL)으로 세척하였다. 수성 추출물을 물(200 mL)로 희석하고 디클로로메탄(5 × 200 mL) 및 에틸아세테이트(3 × 200 mL)로 추출하였다. 모든 유기총을 합하고 여과한 후, 회전 증발에 의해 부분적으로 농축하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 회전 증발에 의해 농축하여 밝은 황갈색 분말을 얻었다. 이 미정제 생성물을 클로로포름:에틸아세테이트(80:20) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체인 표제 화합물을 얻었다(509 mg, 62%; Rf 0.67 헥산:에틸아세테이트 1:1).

#### 실시예 20

(c) 7-클로로-3-포르밀피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

아세토니트릴(12 mL) 및 물(4 mL)의 혼합물 중에, 전술한 실시예 2(b)로부터 얻은 1-(4-메톡시페닐메틸)-7-클로로-3-포르밀피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온 또는 2-(4-메톡시페닐메틸)-7-클로로-3-포르밀피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(2H,9H)-디온 및 세륨 질산 암노늄(2.2 g, 4.03 mmol)의 용액을 실온에서 17 시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 분리한 고체를 아세토니트릴(12 mL) 및 물(4 mL)의 혼합물로 세척한 후 아세톤(10 mL)으로 세척하였다. 그 아세토니트릴-물 용액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 이렇게 얻은 고체 물질을 합하고 에틸아세테이트 추출물과 합하여 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 고온 메탄올(1 × 20 mL 이어서 1 × 10 mL)로 세척하고 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다(25 mg, 9%).

#### 실시예 21

(a) 에틸 4-(4-클로로-2-니트로벤조일)-3-벤조일-1H-피라졸-5-카르복실레이트

테트라하이드로푸란(THF)(21.6 mL) 중에, 에틸 4-(4-클로로-2-니트로페닐)-4-옥소-2-부티노에이트(실시예 48(a)에 기술된 바와 같이 제조됨)(1.2 g, 4.11 mmol) 및 디아조아세토페논(1.2 g, 8.22 mmol, Org. Syn. Coll. Vol. VI, pp 386-388에 기술된 바와 같이 제조됨)의 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 회전 증발에 의해 농축하고 헥산:에틸아세테이트(90:10, 80:20, 70:30) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다(1.3 g, 74.3%); Rf 0.38(1:1 헥산:에틸아세테이트).

(b) 에틸 4-(4-클로로-2-아미노벤조일)-3-벤조일-1H-피라졸-5-카르복실레이트

실시예 23(d)에 기술된 것과 유사한 과정에 따라 에틸 4-(4-클로로-2-니트로벤조일)-3-벤조일-1H-피라졸-5-카르복실레이트(1.2 g, 2.81 mmol)를 봉소화 니켈로 처리하여 미정제 생성물을 얻었다. 그 미정제 생성물을 헥산:에틸아세테이트(75:25~50:50) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 고체인 표제 화합물을 얻었다(620 mg, 56%).

## (c) 3-벤조일-7-클로로피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

에틸 4-(4-클로로-2-아미노벤조일)-3-벤조일-1H-피라졸-5-카르복실레이트(620 mg, 1.56 mmol), 1-메틸-2-피롤리돈(4 mL) 및 아세트산 암모늄(120 mg, 1.56 mmol)의 용액을 16.5 시간 동안 146°C로 가열하였다. 그 온도를 160°C로 1 시간 동안 증가시켰다. 그 용액을 실온으로 냉각시키고 물(60 mL)을 첨가하였다. 불용성 물질(468 mL)을 여과하고 건조시켜 헥산:에틸아세테이트(90:10~50:50) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 2 회 처리하여 불순한 생성물을 얻었다. 미정제 고체를 에탄올(15 mL)로 처리하고, 에탄올(3 × 10 mL)로 처리한 후, 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다(30.5 mg, 5.6% 수율, mp 370°C ~ 373°C 분해).

## 실시예 22

## (a) N-벤질옥시벤질리덴아민

에탄올(100 mL), 탄산 칼륨(8.98 g, 65 mmol) 및 0-벤질히드록실아민 염산염(10.0 g, 62.7 mmol)의 혼합물에 벤즈알데하이드(6.65 g, 62.7 mmol)를 첨가하였다. 그 혼합물을 5 시간 동안 환류하고 실온으로 냉각시킨 후, 물(500 mL)로 희석하였다. 수용액을 에틸아세테이트(500 mL)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시켜 여과한 후 회전 증발에 의해 농축하여 황색 오일의 표제 화합물을 얻었다(14.96 g, 119%).

## (b) N,O-디벤질히드록실아민 염산염

0°C에서 디클로로메탄(30 mL) 중에, 실시예 22(a)로부터 얻은 미정제 N-벤질옥시벤질리덴아민(3.0 g, 14.2 mmol)의 용액에 디메틸페닐실란(3.09 mL, 20.3 mmol)을 첨가한 후 트리플루오로아세트산(3.92 mL, 50.6 mmol)을 첨가하였다. 그 용액을 실온으로 가온시키고 16 시간 동안 교반하였다. 그 용액을 회전 증발에 의해 농축하였다. 이 미정제 오일에 디클로로메탄(20 mL) 및 디클로로메탄의 염화수소 포화용액(20 mL)을 첨가하였다. 불용성 물질(300 mg)을 여과하고 용액을 회전 증발에 의해 농축하였다. 이 미정제 오일에 에테르의 염산 포화 용액(20 mL)을 첨가하였다. 추가로 에테르(100 mL)를 첨가하고 불용성 물질을 여과하였다. 이렇게 얻은 고체를 전술한 초기의 고체와 합하여 표제 화합물을 얻었다(1.57 g, 45%).

## (c) 7-클로로-3-[N-히드록시-N-벤질아미노]카르보닐]피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

N,N-디메틸포름아이드(3 mL) 중의 7-클로로-3-(카르복시)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(459 mg, 1.7 mmol)(실시예 9의 화합물) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸(421 mg, 2.6 mmol)의 용액을 50°C에서 1 시간 동안 가열하였다. N,O-디벤질히드록실아민 염산염(1.3 mg, 5.24 mmol)을 한번에 첨가하고 그 용액을 50°C에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 물(35 mL)을 첨가하였다. 수성 총을 에틸아세테이트로 추출하였다(3 × 100 mL). 유기층을 회전 증발에 의해 농축하여 부피를 15 mL로 만들었으며 불용성 물질을 여과하였다. 유기층을 회전 증발에 의해 농축하고 잔류물에 메탄올(10 mL)을 첨가하였다. 불용성 물질을 여과하고 모든 고체를 합한 후, 건조시켜서 백색 고체(500 mg)를 얻었다. 이 고체에 10% 수성 수산화나트륨(10~13 mL)을 서서히 첨가하여 pH를 11로 만들었다. 불용성 물질을 여과하고 고체가 침전될 때 까지 염기성 용액에 빙초산(3~4 mL)을 첨가하였다. 불용성 물질을 여과하고 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다(259 mg, 40.3% 수율, mp 282°C ~ 285°C).

## 실시예 23

## (a) 2,2,2-트리플루오로디아조에탄

물(55 mL) 중의 3,3,3-트리플루오로에틸아민 염산염(14.8 g, 109 mmol)의 용액에 디에틸에테르(82 mL)를 첨가한 후 아질산나트륨(8.2 g, 119 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 텐플론(TEFLON™) 마개로 밀봉하고 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 총을 분리하였으며, 에테르 총의 부피는 82 mL로 측정되었다. 에테르 용액의 트리플루오로디아조에탄 농도는 전술한 바와 같이 0.7 M로 측정되었으며 2,2,2-트리플루오로디아조에탄의 수율은 52.5%(6.31 g)였다.

에테르성 트리플루오로디아조에탄의 1.00 mL 분획을 디에틸에테르(10 mL) 중의 과량의 p-톨루엔설폰산 일수화물(510 mg, 2.68 mmol)의 격렬하게 교반한 용액에 첨가하였다. 물(10 mL)을 첨가한 후, 페놀프탈레이인지시약 몇 방울을 첨가하였다. 그 혼합물을 0.2 N 수산화나트륨 용액(9.9 mL)으로 핑크색 종말점에 도달할 때까지 적정하므로써, 2,2,2-트리플루오로디아조에탄과의 반응에 의해 p-톨루엔설폰산 0.7 mmol이 소모된다는 것을 입증하였다.

## (b) 에틸 3-트리플루오로메틸-4-[(4-클로로-2-나트로페닐)(히드록시)메틸]-1H-피라졸-5-카르복실레이트

실시예 23(a)로부터 얻은 에테르성 2,2,2-트리플루오로디아조에탄 용액(80 mL, 56 mmol)에 에틸 4-(4-클로로-2-나트로페닐)-4-히드록시-2-부티노에이트(3.09 g, 10.9 mmol)에 첨가하고 그 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 남아 있는 출발물질(Rf 0.67, 1:1 에틸아세테이트:헥산) 및 두 개의 새로운 생성물(Rf 0.36, 0.48) 미량을 확인하였다. 과량의 2,2,2-트리플루오로디아조에탄을 디에틸에테르 중의 p-톨루엔설폰산 용액에 서서히 첨가하여 급냉시켰다.

이 순서(실시예 23(a) 및 (b))를, 전술한 바와 같이 반복하고 (두 번째 실행에서는 2,2,2-트리플루오로디아조에탄 농도는 0.54 M, 수율은 4.78 g, 40%로 측정됨) 얻은 디에틸에테르 용액을 합하고, 물(1 × 50 mL, 2 × 75 mL) 및 염화나트륨 포화수용액(1 × 75 mL)로 세척한 후, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축하여 오렌지 빛의 적색 오일(20 g)을 얻었다. 이 물질을 (헥산:에틸아세테이트, 90:10에서 80:20) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 순수한 표제 화합물(2.39 g, 28) 및 광역 이성질체의 혼합물(0.88 g)을 얻었다.

## (c) 에틸 4-(4-클로로-2-나트로벤조일)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트

디클로로메탄(70 mL) 중의 피리딘 용액(4.58 mL, 56.63 mmol)에 산화 크롬(VI)(CrO<sub>3</sub>, 2.828 g, 28.28 mmol)을 첨가하고 그 혼합물을 실온에서 15 분 간 교반하였다. 얻은 버건디(burgundy)색 용액에 디클로로메탄(15 mL) 중의 에틸 3-트리플루오로메틸-4-[(4-클로로-2-나트로-페닐)(히드록시)메틸]-1H-피라졸-5-카

르복실레이트(1.64 g, 4.17 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 실온에서 4 일간 교반하였다. 디클로로메탄 용액을 어두운색의 점성이 있는 잔류물로부터 경사분리하고 그것을 디에틸에테르( $3 \times 100$  mL)로 세척하였다. 디클로로메탄 및 디에틸에테르 추출물을 합하고, 1N 수성 염산( $2 \times 100$  mL) 및 염화나트륨 포화 수용액의 순으로 세척한 후, 무수황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였으며 회전 증발에 의해 농축하여 황색 고체인 표제 화합물 1.33 g(82%)를 얻었다.

(d) 에틸 4-(4-클로로-2-아미노벤조일)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트

물(30 mL) 중의 니켈(II) 아세테이트 4수화물[Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O](2.02 g, 8.12 mmol)의 냉각(얼음물 배쓰를 사용하여 10°C로 냉각함) 용액에 물(16 mL) 중의 수소화붕소나트륨(NaBH<sub>4</sub>, 1.22 g, 32.25 mmol)의 (뿌연) 용액을 서서히 첨가하여 붕소화니켈(Ni<sub>2</sub>B, 자연 연소성)을 형성시켰다(15 분 동안, 내부 온도가 10°C 내지 16°C가 되게 함). 수소화붕소 나트륨 용액을 첨가하면 즉각적으로 과립의 검은색 침전물이 형성된다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 10°C 내지 15°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 검은색 침전물을 여과 장치 위에 현수된 도립 깔대기를 통해 질소를 발포시키므로써 제공되는 질소 대기하에서 중간 프릿을 통해 진공 여과하므로써 분리하였다. 검은 색 침전물을 물( $3 \times 10$  mL) 및 에탄올( $3 \times 10$  mL)의 순으로 세척하여 미세한 검은 색 분말 1.06 g를 얻었다. 이 물질을 다음의 반응에 대해 즉시 사용하였으며, 하룻밤 보관한 후에 사용하면 만족할만한 결과를 얻지 못한다.

새롭게 제조된 붕소화니켈(1.06 g)을 에탄올(20 mL) 중의 4-(4-클로로-2-니트로벤조일)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트(437.0 mg, 1.116 mmol)의 용액에 첨가한 후, 1.0 N 수성 염산(5.0 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 30 분간 교반한 후 실온에서 하룻밤(17 시간) 교반하였다. 그 반응 혼합물을 물(250 mL)에 놓고 디에틸에테르( $2 \times 250$  mL)로 추출하였다. 그 유기 추출물을 여과하여 잔류한 검은색 고체를 제거하고 이어서 물(250 mL) 및 염화나트륨 포화 수용액(250 mL)의 순으로 세척하고, 무수황산 마그네슘 상에서 건조시킨 후, 여과하고, 회전 증발에 의해 농축하여 녹황색 고체 0.42 g를 얻었다. 이 물질을 에틸아세테이트(50 mL) 중에 용해하고 4.1 g의 실리카겔 상에 미리 흡수시켰으며 그 후 이것을 40 g(2.84 × 14.2 cm)의 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 칠럼의 상단에 적용하였다. 그 칠럼을 헥산-에틸아세테이트(90:10에 이어서 80:20)으로 용출하여 밝은 황색 고체의 표제 화합물 235.6 mg(58.4%)를 얻었다.

(e) 7-클로로-3-트리플루오로메틸피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10 (1H,9H)-디온

톨루엔(50 mL) 중의 4-(4-클로로-2-아미노벤조일)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트(360 mg, 0.997 mmol)의 용액에 2-하이드록시피리딘(93.9 mg, 0.988 mmol)을 첨가하였다. 톨루エン을 종류에 의해 제거하고 그 잔류물을 170°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 플라스크를 실온으로 냉각하고 디클로로메탄(20 mL)을 첨가하였다. 불용성 물질을 여과하여 미정제 고체(284 mg)를 얻었다. 이 미정제 물질을 디클로로메탄(100 mL) 및 디클로로메탄:2-프로판올(98:2, 200 mL) 용출물로 연속하여 크로마토그래피하였다. 분획을 회전 증발에 의해 농축하였으며 티곤 투빙(tygon tubing)을 통해 오염물을 함유하고 있다는 것을 밝혀내었다. 분획들을 합하고 실리카겔 플러그를 통해 헥산, 헥산:에틸아세테이트(95:5, 90:10), 디클로로메탄 및 디클로로메탄:2-프로판올(95:5, 90:10) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피하여 오염물을 제거하였다. 생성물 분획을 회전 증발에 의해 농축하여 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다(124 mg, 37%, mp 337°C ~ 339°C).

대안적으로, 표제 화합물은 다음과 같이 제조되는 것이 바람직할 수 있다.

에틸 4-(4-클로로-2-아미노벤조일페닐)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트(1.0 g, 2.76 mmol), 암모늄 아세테이트(0.21 g, 2.76 mol) 및 1-메틸-2-피롤리디논(2.3 mL)의 혼합물을 1 시간 동안 N<sub>2</sub> 하에 160°C에서 교반하면서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 물(25 mL)을 교반한 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻은 수성 혼합물을 10 분 동안 교반한 후 여과하였다. 여과 케이크를 물( $2 \times 25$  mL)로 세척하고 이어서 진공하에서 건조시켜서 황갈색 고체를 얻었다. 이 고체를 염화메틸렌(25 mL) 중에 넣고 그 혼합물을 15 분간 교반하였다. 그 여과 케이크를 염화메틸렌( $2 \times 25$  mL)으로 세척하고 진공하에서 건조시켜서 황갈색 고체의 표제 화합물을 얻었다(0.66 g, 76%, mp 334°C ~ 336°C).

실시예 24

7-클로로-3-[(N-페닐-N-메틸아미노)카르보닐]피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

사염화탄소(5 mL) 중의 7-클로로-3-(카르복시)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(500 mg, 1.72 mmol)(실시예 9의 화합물)의 혼탁액에 5염화물(358 mg, 1.72 mmol)을 첨가하였다. 그 혼합물을 17 시간 동안 교반하고, 여과한 후, 사염화탄소( $3 \times 10$  mL)로 세척하였다. 그 잔류물에 N-메틸아닐린(190 μL, 1.72 mmol) 및 디옥산(7 mL)을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 17 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 물(50 mL)을 첨가하였다. 수성층을 분리하고 에틸아세테이트( $3 \times 100$  mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고 회전 증발에 의해 50 mL로 농축하였다. 불용성 물질을 여과 제거하고 유기 용액을 실리카겔 상에 미리 흡수시키고 클로로포름 및 클로로포름:2-프로판올(99:1, 98:2~90:10) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고 회전 증발에 의해 농축하여 밝은 황색 고체의 표제 화합물을 얻었다(100 mg, 15.2%, mp 308°C).

실시예 25

(a) 벤즈알데히드 토실히드라존

무수 메탄올(5 mL) 중의 p-톨루엔설포닐하이드라지드(1.05 g, 5.63 mmol)의 용액에 새롭게 증류한 벤즈알데히드(0.5 g, 4.7 mmol)을 첨가하였다. 그 p-토실히드라지드를 용해하여 투명한 용액을 얻었다. 실온에서 7 분 내지 10 분 동안 교반하면, 표제 화합물은 결정화하기 시작하였다. 반응 혼합물을 5 분간 -15°C로 냉각하였다. 고체를 여과하고, 찬 메탄올 15 mL로 세척하고 아스파레이터에 의한 진공 하에서 건조시켜서 회백색 결정의 표제 화합물을 얻었다(1.31 g, 100%, mp 135.5°C ~ 136.1°C).

## (b) 페닐디아조메탄

오븐 건조된 둥근 바닥 플라스크에 벤즈알데히드토실히드라존(1.15 g, 4.2 mmol)을 넣고 이어서 메탄올 중의 메톡시화나트륨 1.0 M 용액(무수 메탄올 중에 나트륨 금속 2.3 g를 용해시키고 100 mL로 희석한 것) 4.3 mL를 첨가하였다. 모든 내용물들이 용해될 때까지 혼합물을 진탕시켰다. 대부분의 용매를 회전 증발기를 통해 제거하고 고진공하에서 2 시간 동안 플라스크를 배기시키므로써 용매의 마지막 미량까지 제거하였다. 얻은 고체를 215°C 및 200 millitorr에서 1 시간 동안 쿠겔로르(Kugelrohr) 증류처리하였다. 68°C ~ 70°C에서 수거 플라스크에 정량적 수율로 적색 오일의 표제 화합물을 회수하였다.

## (c) 에틸 3-페닐-4-[4-(클로로-2-니트로페닐)-(히드록시)메틸]-1H-피라졸-5-카르복실레이트

무수 THF 10 mL 중의 새로 제조한 페닐디아조메탄(2.44 g, 20.7 mmol)의 용액을 THF 10 mL 중의 에틸 4-(4-클로로-2-니트로페닐)-4-히드록시-2-부티노이드(5.86 g, 20.7 mmol)에 첨가하고 그 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 과량의 에테르성 아세트산으로 급냉시키고 회전 증발에 의해 농축하여 오일(12.24 g)을 얻었으며 이것은 냉각시 고화되었다. 이것을 여과하여 열은 황색 고체(2.42 g)의 표제 화합물을 얻었다. 여과액을 회전 증발에 의해 농축하여 오일을 얻었으며 이것을 헥산:에틸아세테이트(4:1)로 분쇄하여 추가의 표제 화합물 1.52 g를 얻었다(총 수율 48%).

## (d) 에틸 3-페닐-4-(4-클로로-2-니트로벤조일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트

무수 염화메틸렌(5 mL) 중의 건조 피리딘(0.237 g, 300 mmol)의 용액에 삼산화크롬(0.15 g, 1.5 mmol)을 서서히 첨가하여 포도주색 혼합물을 얻었으며 이것을 실온에서 10 분간 교반하였다. 무수 염화메틸렌(2 mL) 중의 에틸 3-페닐-4-[4-(클로로-2-니트로페닐)-(히드록시)메틸]-1H-피라졸-5-카르복실레이트(0.10 g, 0.25 mmol)의 용액을 전술한 포도주색 혼합물에 3개의 분획으로 25 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 3N HCl(3 × 20 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고 황산나트륨을 사용하여 건조시키고 헥산:에틸아세테이트(4:1)로 분쇄하여 황갈색 고체인 표제 화합물을 얻었다(0.075 g, 75%).

## (e) 봉소화 니켈

물(30 mL) 중의 니켈(II) 아세테이트 4 수화물(2.0 g, 8.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하여 녹색 용액을 생성하였으며 이것을 0°C로 냉각하였다. 이 녹색 용액에 물(16 mL) 중의 나트륨 수소화붕소(1.21 g, 32 mmol)를 피펫으로 30 분에 걸쳐 온도를 11°C 내지 12°C로 유지하면서 적가하였다. 얻은 검은색 슬러리를 여과하고 물(3 × 25 mL) 및 에탄올(3 × 10 mL)의 순으로 세척한 후, 아스피레이터에 의한 진공 상태 및 N<sub>2</sub> 블랭킷 하에서 건조시키는데, 그것이 정화될 정도로 너무 많이 건조시키지 않도록 주의한다. 습윤한 회수된 검은색 고체의 수율(0.82 g, 1.37 × 이론적인 수율).

## (f) 에틸 3-페닐-4-(4-클로로-2-아미노벤조일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트

메탄올(65 mL) 중의 봉소화니켈(3.56 g) 및 1N HCl(16 mL)의 혼탁액을 에틸 3-페닐-4-(4-클로로-2-니트로벤조일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(1.5 g, 3.7 mmol)에 첨가하고 그 혼합물을 18 시간 동안 60°C로 가열하였다. 그 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 회전 증발기를 통해 농축하여 녹색 고체(2.38 g)를 얻었다. 고체를 에틸아세테이트(100 mL) 중에 용해하고 물(2 × 50 mL) 및 염수(1 × 50 mL)의 순으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 암녹색 오일(1.5 g)을 얻었으며 이것을 소량의 헥산으로 세척하여 황색 고체의 표제 화합물(0.855 g, 62%)을 얻었다.

## (g) 7-클로로-3-페닐피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

톨루엔(12 mL) 중의 에틸 3-페닐-4-(4-클로로-2-아미노벤조일)-1H-피라졸-5-카르복실레이트(0.84 g, 2.28 mmol) 및 2-히드록시-피리딘(0.217 g, 2.28 mmol)의 혼합물을 톨루엔이 제거될 때 까지 160°C에서 증류하였다. 그 잔류물을 18 시간 동안 동일한 온도로 가열하였다. 반응 잔류물을 물로 세척하여 2-히드록시-피리딘을 제거하였다. 불용성 물질을 메탄올(225 mL)에 첨가하고 끓을 때 까지 가열하였다. 에틸아세테이트(100 mL)를 첨가하고 그 용액을 추가로 2 분 동안 가열한 후 100 mL로 농축하였다. 그 용액을 여과하여 일부 불용성 물질을 제거하고 여과액을 침전물이 형성될 때 까지 회전 증발에 의해 농축하였으며 이것을 여과하여 황갈색 고체의 표제 화합물을 얻었다(0.381 g, 51%, mp 328.1°C ~ 330.9°C).

X가 0이고, C가 피라졸 고리인 화학식 I의 기타 다양한 화합물을 하기 일반적인 방법 A, B 및 C에 기술된 과정에 따라 제조하였으며 이것은 하기 표 1a 및 표 1b에 설명하였다.

## 일반적인 방법

## 방법 A

오븐 건조된 플라스크에 7-클로로-3-(에톡시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(0.50 g, 1.58 mmol) 및 화학식 IV(<sup>5</sup>R-OH)의 적당한 알콜(10 mL)을 첨가하였다. 얻은 슬러리에 주사기를 사용하여 이소프로포시화 티타늄(IV)(0.89 g, 3.14 mmol)을 첨가하고 그 혼합물을 10 분 내지 90 분 동안 환류로 가열하였다. 반응 혼합물을 1H NCI(20 mL)로 급냉시켰다. 에테르(30 mL)를 첨가하고 임의의 불용성 물질을 여과 제거하였다. 여과액을 에테르(3 × 30 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 회전 증발기를 통해 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 그 고체를 메탄올로 재결정하여 표 1a 및 표 1b에 수록된 화학식 I의 화합물을 얻었다.

## 방법 B

## (a) 방법 B에 사용되는 촉매의 제조

Di-n-부틸주석 디이소티오시아네이트

Di-n-부틸주석 산화물(3.36 g, 13.5 mmol) 및 암모늄 티오시아네이트(2.05 g, 27.0 mmol)를 질소 가스 유

입구 및 딘-스타크(Dean-Stark) 트랩이 장착된 플라스크 내에 메틸시클로헥산(125 mL) 중에 혼탁시켰다. 반응 혼합물을 격렬하게 교반하면서 서서히 환류로 가열하고 18 시간 동안 환류시켰다. 메틸시클로헥산(100 mL)을 회전 증발기를 통해 제거하고 불용성 고체를 침강시켰다. 클로로포름(80 mL)을 첨가하고 혼합물이 끓을 때 까지 가열한 후, 여과하여 반응하지 않은 암모늄 티오시아네이트를 제거하였다. 결정화가 시작된 여과액을 질소 스트림 하에서 50 mL로 농축하고 여과하여 회백색 고체를 얻었다. 염화메틸렌으로 재결정하여 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다(2.13 g, 45%, mp 151°C).

### 1-히드록시-3-(이소티오시아네이토)-테트라부틸디주석(II)옥산

에탄올(30 mL) 중의 딘-부틸주석 산화물(2.14 g, 8.6 mmol) 및 딘-부틸주석 디이소티오시아네이트(1.0 g, 2.8 mmol)의 혼합물을 6시간 동안(이 시간 동안 상기 백색 슬러리가 투명한 용액이 됨) 환류로 가열하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기를 통해 농축하여 고체를 얻었으며 이것을 분쇄하고 18 시간 동안 상온에 노출시켰다. 0°C에서 분말을 헥산으로 재결정하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(2.74 g, 86%).

#### (b) 방법

7-클로로-3-(에톡시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(0.50 g, 1.58 mmol), 화학식 IV( $R^5 OH$ )의 적당한 알콜(15.8 mL) 및 1-히드록시-3-(이소티오시아네이토)테트라부틸-디주석(II)옥산(0.176 g, 0.316 mmol)의 톨루엔 용액(10 mL)을 18 시간 동안 환류로 가열하였다. 회전 증발기를 사용하여 그 반응 혼합물을 농축하여 불순한 고체를 얻었다. 이 고체를 헥산:에틸아세테이트(95:5) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피처리하여 주석 촉매를 제거한 후, 염화메틸렌:메탄올(50:50) 용출물로 처리하여 생성물을 회수하였다. 이것을 추가로 메탄올로 재결정에 의해 정제하여 표 1a 및 표 1b에 수록된 화학식 I의 화합물을 얻었다.

#### 방법 C

불꽃 건조된 플라스크에 7-클로로-3-(카르복시)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(1.50 g, 1.7 mmol)(실시예 9의 화합물) 및 무수 염화메틸렌(10 mL)을 첨가하였다. 얻은 슬러리에 옥살릴 클로라이드(0.43 g, 3.4 mmol) 및 무수 디메틸포름아미드(2 방울)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 한 분획을 메탄올로 급냉시키고 메틸에스테르가 완전히 형성되는지를 조사하였다. 이는 산 염화물이 완전히 형성되었다는 것을 표시하는 것이다. 반응 혼합물을 회전 증발기를 통해 농축하고 즉시 100°C에서 화학식 IV( $R^5 OH$ )의 적당한 알콜(5 mL 내지 10 mL)로 15 분 동안 처리하였다. 슬러리를 여과하고 물로 세척하여 미정제 생성물을 얻었다. 여과액 중의 모든 침전된 고체를 회수하고 전술한 고체와 합하였다. 합한 고체를 메탄올로 재결정하여 표 1a 및 표 1b에 수록된 화학식 I의 화합물을 얻었다.

[표 1a]

실시예 번호	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R$	화학식 IV의 $R^5 OH$	과정	수율	m.p. °C
18	H	H	Cl	H	$-C(O)OCH(CH_3)_2$	$HOCH(CH_3)_2$	A	80	301
26 <sup>(a)</sup>	H	H	Cl	H	$-C(O)OCH(CH_3)Et$	$HOCH(CH_3)Et$	A	40	287.8–289.5
27 <sup>(a)</sup>	H	H	Cl	H	$-C(O)O(CH_2)_3CH_3$	$HO(CH_2)_3CH_3$	A	60	259.5–261.1
28 <sup>(a)</sup>	H	H	Cl	H	$-C(O)O(CH_2)_2CH_3$	$HO(CH_2)_2CH_3$	A	61	272.6–273.3
29 <sup>(a)</sup>	H	H	Cl	H	$-C(O)O(CH_2)_2Ph$	$HO(CH_2)_2Ph$	A	56	227.6
30 <sup>(a)</sup>	H	H	Cl	H	$-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$	$HOCH_2CH(CH_3)_2$	A	76	282.7–283.6
31 <sup>(a)</sup>	H	H	Cl	H	$-C(O)O(CH_2)_3Ph$	$HO(CH_2)_3Ph$	A	87	225.6–227.5
32 <sup>(a)</sup>	H	H	Cl	H	$-C(O)O(CH_2)_2CH=CH_2$	$HO(CH_2)_2CH=CH_2$	A	62	250.9–251.3
33 <sup>(b)</sup>	H	H	Cl	H	$-C(O)OCH_2$ 시클로프로필	$HOCH_2$ 시클로프로필	B	57	269.4–269.6

[표 1b]

34 <sup>(a)</sup>	H	H	Cl	H	$-C(O)O(CH_2)_3CH=CH_2$	$HO(CH_2)_3CH=CH_2$	A	75	231.3–233.4
35 <sup>(a)</sup>	H	H	Cl	H	$-C(O)OCH(CH_3)CH_2CH=CH_2$	$HOCH(CH_3)CH_2CH=CH_2$	A	55	242.9–244.1
36	H	H	Cl	H	$-C(O)O(CH_2)_2SCH_3$	$HO(CH_2)_2SCH_3$	C	63	230.9–233.1

37	H	H	Cl	H	-C(0)O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	C	22	234.9~236.2
38	H	H	Cl	H	-C(0)OCH <sub>3</sub>	HOCH <sub>3</sub>	C	73	302.6 분해
39	H	H	Cl	H	-C(0)O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C≡CH	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C≡CH	C	21	255~255.6
40	H	H	Cl	H	-C(0)O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SCH <sub>3</sub>	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SCH <sub>3</sub>	C	60	212.9
41	H	H	Cl	H	-C(0)O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl	C	26	228.9~229.6
42	H	H	Cl	H	-C(0)O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	C	30	254.9~255.1
43 <sup>(c)</sup>	H	H	Cl	H	-C(0)OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	HOCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	23	249.1~256.4
44	H	H	Cl	H	-C(0)OCH <sub>2</sub> C≡C-Ph	HOCH <sub>2</sub> C≡C-Ph	C	24	231.0~233.1

(a) 대응하는 이소프로필 에스테르를 불순물로서 소량(일반적으로 10% 미만) 함유함  
(b) 대응하는 에틸 에스테르 출발물질을 불순물로서 소량(10% 미만) 함유함  
(c) 또한 0.2 당량의 디메틸아미노피리딘(DMAP)을 반응 혼합물에 첨가함

## 실시예 45

## 7-클로로-3-((t-부톡시카르보닐메틸)피라졸로-[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

메탄올(5 mL) 중의 t-부틸(E)-3-(8-클로로-3-메톡시-2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-벤즈[b]아제핀-4-일)아크릴레이트(1994년 12월 12일자 공개된 WO94/29275의 실시예 44에 기술된 바와 같이 제조됨)(0.81 g, 2.2 mmol)의 슬러리에 주사기를 통해 무수 히드라진(0.14 g, 4.5 mmol)을 첨가하였다. 얻은 밝은 황색 혼합물을 곧 오렌지색으로 어두워졌다. 실온에서 45 분간 교반한 후, 반응 혼합물을 두꺼운 황색 빛의 오렌지색 슬러리가 되었으며 이것을 추가로 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 고체를 얻었으며 이것을 에탄올로 재결정하였다. 매우 적은 양의 생성물을 회수하고 여과액을 농축한 후, 에틸아세테이트:헥산(50:50) 용출물을 사용하는 실리카겔 플러그를 통해 정제하여 오렌지색 오일을 얻었다. 이것을 -10°C에서 에탄올 중에 18 시간 동안 결정화하고 여과한 후, 100°C에서 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다(0.2 g, 25%, mp 226.5°C~228.6°C).

## 실시예 46

## 7-클로로-3-(카르복시메틸)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

염화메틸렌(6 mL) 중의 7-클로로-3-((t-부톡시)카르보닐메틸)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(0.26 g, 0.72 mmol)의 혼합물에 주사기를 통해 트리플루오로아세트산(6.38 g, 56 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기를 통해 농축하여 고체를 얻었으며 이것을 디메틸포름아미드로 재결정하고 100°C에서 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다(0.14 g, 64%, mp 297.3°C~299.6°C).

## 실시예 47

## 7-클로로-3-(에톡시카르보닐)-10-티옥소피라졸로-[3,4-c][1]벤즈아제핀-4(1H,9H)-온

실온에서 건조 툴루엔(15 mL) 중의 로에손의 시약[(2,4-비스(4-메톡시페닐))-1,3-디티아-2,4-디포스프헵탄-2,4-디설파이드](0.32 g, 0.80 mmol)의 혼탁액에 7-클로로-3-(에톡시카르보닐)피라졸로-[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온(0.51 g, 1.59 mmol)을 한 분획으로 첨가하였다. 얻은 슬러리를 1.5 시간 동안 환류로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여과액을 회전 증발기를 통해 농축하여 녹색 오일을 얻었으며 이것을 클로로포름:메탄올(9:1) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 녹황색 고체를 회수하고 메탄올로 재결정하여 표제 화합물을 얻었다(0.44 g, 82%, mp 248.0°C~252.6°C).

## 실시예 48

## (a) 에틸 4-(4-클로로-2-니트로페닐)-4-옥소-2-부티노에이트

디클로로메탄(350 mL) 중의 에틸 4-(4-클로로-2-니트로페닐)-4-히드록시-2-부티노에이트(7.46 g, 26.3 mmol)의 얼음 배쓰에서 냉각시킨 용액에 이산화망간(26.2 g, 301.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 분간 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 130 분간 실온에서 교반한 후 셀라이트™를 통해 2 회 여과하였다. 여과액을 실리카겔(195 g) 상에서 디클로로메탄 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색을 띤 오렌지색 오일로서 표제 화합물 3.80 g을 얻었다(51%).

## (b) 에틸 4-[(4-클로로-2-니트로벤조일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-카르복실레이트

디메틸포름아미드(20 mL) 중의 에틸 4-(4-클로로-2-니트로페닐)-4-옥소-2-부티노에이트(3.75 g, 13.31 mmol)의 용액을 디메틸포름아미드(20 mL) 중의 NaN<sub>3</sub> 의 얼음 냉각 용액(901 mg, 13.86 mmol)에 적가하였다. 반응 혼합물을 3.25 시간 동안 얼음-배쓰 온도에서 교반한 후 용매를 진공(0.3 torr)하에서 하룻밤 동안 제거하였다. 갈색 고체 잔류물을 물(400 mL) 중에 혼탁시키고 농축 염산(2 mL)으로 pH를 1로 하였다. 혼합물을 에테르(2 × 400 mL)로 추출하고 추출물을 합하고 1N HCl(100 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과한 후, 진공(0.4 torr)하에서 농축하여 갈색을 띤 오렌지색 고체의 미정제 표제 화합물 3.96 (92%)를 얻었다. 미정제 생성물을 환류 툴루엔(100 mL)으로부터 재결정하여 옅은 녹색을 띤 황갈색 플레이트의 표제 화합물 1.98 g(46%)를 얻었다.

## (c) 에틸 4-(4-클로로-2-아미노벤조일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-카르복실레이트

에탄올(50 mL) 중의 PtO<sub>2</sub>(541.6 mg)의 혼탁액을 19 시간 동안 파르(PARR<sup>TM</sup>)수소화 반응기 내에서 수소화(40 psi)에 진탕시켰다. 이어서, 클로로포름(10 mL)/에탄올(200 mL) 중의 에틸 4-(4-클로로-2-니트로벤조일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-카르복실레이트(1.014 g, 3.124 mmol)의 용액을 반응 혼합물을 첨가하고 51 psi에서의 파르 수소화 반응기에서 진탕을 계속하였다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 에탄올로 세척하면서 셀라이트<sup>TM</sup>의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 진공(0.3 torr)하에서 농축하여 밝은 황색 포ーム의 미정제 표제 화합물 0.998 g(108%)을 얻었다.

## (d) 7-클로로-1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

테트라하이드로푸란(15 mL), 에틸 4-(4-클로로-2-아미노벤조일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-카르복실레이트(844.1 mg, 2.86 mol) 및 t-부톡시화 칼륨(917 mg, 8.17 mmol)의 혼합물을 75 분간 아르곤 하에 50°C 내지 55°C에서 교반하였다. 이어서 추가로 테트라하이드로푸란(15 mL)을 첨가하고 3.5 시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산(500 μL, 8.73 mmol)으로 급냉시킨 후, 물(25 mL)로 급냉시키고 이어서 실온에서 하룻밤 교반하였다. 생성물을 여과 수집한 후, 물(10 mL) 및 에테르(5 mL)의 순으로 세척하고 진공(0.2 torr)하에 60°C에서 건조시켜서 미정제 표제 화합물 228.9 mg(32%)을 얻었다. 수성 여과액을 재여과하여 추가의 표제 화합물 174.1 mg(24%)을 얻었다. 표제 화합물(194.5 mg)을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액(1.0 mL), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 수용액(1.0 mL) 및 물(100 mL)의 혼합물 중에 가열(60°C) 및 음파파쇄(sonication)하면서 용해하여 정제한 후, 그 고온 혼합물을 3N HCl로 산성화하여 pH를 약 2로 만들었다. 백색 침전물이 형성되었으며 이것을 여과 수집하고 60°C의 진공(0.3 torr)하에서 건조시켜서 표제 화합물 154.1 mg(21.6%)을 얻었다(mp 385°C ~ 388°C).

## 실시예 49

## (a) 에틸 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-4-하드록시-2-부티노에이트

테트라하이드로푸란(125 mL) 중의 에틸 프로피올레이트(4.05 mL, 40 mmol)의 용액에 n-BuLi(2.5 mL, 40 mmol, 헥산 중의 1.6 M)을 질소하에 -78°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 -70°C로 0.5 시간 동안 교반한 후, 2-니트로-5-클로로벤즈알데하이드(6.75 g, 36.4 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 0.25 시간 동안 교반하고 -60°C로 가온하고 아세트산(5 mL)로 급냉시킨 후 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 에테르(250 mL)와 물(250 mL) 사이에 분배시켰다. 총들을 분리하고 유기총을 염수(250 mL)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하였다. 혼합물을 여과하고 여과액을 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 헥산/에틸아세테이트(4:1) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 방치시 고화되는 황색 오일의 표제 화합물 6.12 g(59%)을 얻었다.

## (b) 에틸 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-4-옥소-2-부티노에이트

실시예 48(a)에 기술한 과정과 거의 유사한 과정에 따라 에틸 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-4-하드록시-2-부티노에이트(6.12 g, 21.6 mmol), MnO<sub>2</sub>(24.0 g, 276 mmol) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(350 mL)로부터 표제 화합물(2.28 g, 38%)을 얻었다. 표제 화합물을 헥산:에틸아세테이트(4:1) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

## (c) 에틸 4-(5-클로로-2-니트로벤조일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-카르복실레이트

실시예 48(b)에 기술한 과정과 거의 유사한 과정에 따라 에틸 4-(5-클로로-2-니트로페닐)-4-옥소-2-부티노에이트(1.85 g, 6.6 mmol), NaN<sub>3</sub>(0.45 g, 6.9 mmol) 및 디메틸포름아미드(60 mL)로부터 표제 화합물(1.474 g, 69%, 회백색 분말)을 얻었다. 표제 화합물을 고온 헥산:에틸아세테이트(2:1, 50 mL)로 재결정하므로써 정제하였다.

## (d) 에틸 4-(5-클로로-2-아미노벤조일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-카르복실레이트

실시예 48(c)에 기술한 과정과 거의 유사한 과정에 따라 에틸 4-(5-클로로-2-니트로벤조일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-카르복실레이트(0.19 g, 0.6 mmol), PtO<sub>2</sub>(0.10 g), 에탄올(65 mL) 및 클로로포름(5 mL)로부터 표제 화합물(0.211 g, 미정제)을 얻었다.

## (e) 6-클로로-1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

실시예 48(d)에 기술한 과정과 거의 유사한 과정에 따라 에틸 4-(5-클로로-2-아미노-벤조일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-카르복실레이트(0.61 g, 2.1 mmol), t-부톡시화나트륨(0.673 g, 6.0 mmol) 및 테트라하이드로푸란(30 mL)로부터 표제 화합물(0.304 g, 50%, mp > 250°C, 회백색 분말)을 얻었다(80°C에서 진공하에 건조한 후 얻어짐).

## 실시예 50

## (a) 에틸 4-(6-클로로-2-니트로페닐)-4-하드록시-2-부티노에이트

실시예 49(a)에 기술된 것과 거의 유사한 과정에 따라, 헥산/에틸아세테이트(5:1 내지 3:1) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제한 후, 에틸 프로피오네이트(3.3 mL, 33 mmol), 테트라하이드로푸란(130 mL), n-BuLi(21 mL, 33 mmol, 헥산 중의 1.6 M) 및 2-니트로-6-클로로벤즈알데하이드(5.6 g, 30 mmol)로부터 표제 화합물(6.44 g, 76%, 적갈색 오일)을 얻었다.

## (b) 에틸 4-(6-클로로-2-니트로페닐)-4-옥소-2-부티노에이트

실시예 49(b)에 기술한 과정과 거의 유사한 과정에 따라, 헥산/에틸아세테이트(3:1) 용출물로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제한 후, 에틸 4-(6-클로로-2-니트로페닐)-4-하드록시-2-부티노에이트(6.44 g,

22.0 mmol), MnO<sub>2</sub> (23.7 g, 273 mmol) 및 디클로로메탄(360 mL)로부터 표제 화합물(4.36 g, 68%, 황색 오일)을 얻었다.

(c) 에틸 4-(6-클로로-2-니트로벤조일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-카르복실레이트

실시예 49(c)에 기술한 과정과 거의 유사한 과정에 따라 에틸 4-(6-클로로-2-니트로페닐)-4-옥소-2-부티노에이트(3.8 g, 13.5 mmol), NaN<sub>3</sub>(0.92 g, 14.2 mmol) 및 디메틸포름아미드(100 mL)로부터 표제 화합물(3.79 g, 87%, 오렌지색 고체)을 얻었다.

(d) 에틸 4-(6-클로로-2-아미노벤조일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-카르복실레이트

실시예 49(d)에 기술한 과정과 거의 유사한 과정에 따라, 툴루엔/메탄올/CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H(80:20:1) 용출물로 플라쉬 크로마토그래피에 의해 정제한 후, 헥산:에테르(1:1, 30 mL)로 분쇄하여 에틸 4-(6-클로로-2-니트로벤조일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-카르복실레이트(1.0 g, 3.1 mmol), PtO<sub>2</sub>(0.5 g) 및 에탄올(290 mL)로부터 표제 화합물(0.7823 g, 86%, 황색 분말)을 얻었다.

(e) 5-클로로-1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온

질소하에 실온에서, 테트라히드로푸란(25 mL) 중의 에틸 4-(6-클로로-2-아미노벤조일)-1H-1,2,3-트리아졸-5-카르복실레이트(0.7823 g, 2.7 mmol)을 테트라히드로푸란(25 mL) 중의 t-부톡시화칼륨(0.91 g, 8.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후, 아세트산(2 mL)으로 급냉시켰다. 농축 염산을 첨가하여 반응 혼합물의 pH를 약 2로 조절하고 형성된 고체는 여과 수집하였다(산성 여과액은 추후에 사용하기 위해 보관하였다). 고체를 물 중에 용해하고 수성총을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기총을 진공하에서 농축하고 이렇게 얻은 잔류물을 산성 여과액과 합하였다. 이어서 이 혼합물을 수성총으로 분쇄하고 형성된 갈색 고체를 여과 수집한 후, 물(2 × 10 mL) 및 헥산(2 × 10 mL)의 순으로 세척하였다. 그 고체를 고온 에틸아세테이트로 재결정하여 밝은 황갈색 분말의 표제 화합물 0.059 g(9%)을 얻었다. mp > 250°C

실시예 51

약학 분야에 공지된 종래의 과정에 따라, 화학식 I의 화합물을 함유하는 다음의 대표적인 약학적 투여 형태를 조제할 수 있다.

(a) 정제 mg/정제

화학식 I의 화합물	50.0
맨니톨, USP	223.75
<b>크로스카르멜로오스(Croscarmellose)</b>	
나트륨	6.0
마이즈(Maize) 전분	15.0
히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), USP	2.25
스테아르산 마그네슘	3.0

(b) 캡슐

화학식 I의 화합물	10.0
맨니톨, USP	488.5
크로스카르멜로오스 나트륨	15.0
스테아르산 마그네슘	1.5

(c) 주사액

정맥내 투여를 위한 무균 수용액은 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (0.5 중량%) 및 트윈(Tween) 80(0.1 중량%)를 함유하는 종류수 중에 화학식 I의 화합물을 용해시키므로써 제조될 수 있다.

본 발명 화합물의 대표적인 예는 중요한 약리학적 성질을 갖는 것으로 밝혀졌다. 특히, 글루타메이트와 같은 여기 아미노산은 NMDA 수용체 복합체상에서 효과적인 길항작용을 하는 것으로 밝혀졌다. 그러므로, 본 발명의 화합물은 신경계 질환, 즉 발작 및/또는 기타의 신경 변성 질환(예, 저혈당증, 뇌성마비, 일과 성 대뇌 혀혈성 발작, 분만시 가사, 간질, 정신병, 헌팅تون 무도병, 근위축성 외측 경화증, 알쯔하이머치매, 파킨슨 증후군, 올리브교 소뇌피질 위축과 같은 발작 및/또는 기타 신경변성 질환, 후천성면역결핍증 및 이에 연관한 치매와 같은 비루스성 신경변성질환, 익사성 척수 및 뇌 손상, 외인성 신경독에 의한 중독, 만성 통증)의 치료, 약물 및 알코올 금단증의 예방 및 아편 진통제에 대한 내성 및 약물 의존증의 억제에 유용하다.

본 발명의 화합물은 특히 발작에 의해 생길 수 있는 신경학적 변성 질환 및 그로 인해 일어날 수 있는 관련 기능 장해를 감소시키는 데 특히 유용하다. 본 발명의 화합물을 사용한 치료는 허혈 사상 이후, 본 발명의 화합물을 투여하여 그 사상의 영향을 완화시키므로써 질환을 예방, 치료, 완화시키는 것이다. 또한, 예컨대 발작이 일어날 수 있는 환자에게 허혈 사상이 생길 수 있음을 예측하여, 화합물을 투여하므로써 예방학적 또는 탐지적 처방이 가능하다.

본 발명 화합물의 대표적인 예의 약리학적 특성은 하기한 통상의 시험관내 생물학적 시험 및 생체내 생물학적 시험 중 하나 이상에 의해 입증될 수 있다.

## 시험관내 시험법

### [<sup>3</sup>H]-글리신 결합 분석

[<sup>3</sup>H]-글리신 결합 분석시, 신경 시냅스의 막은 성장한(약 250 g) 수컷 스프래그-다우리(Sprague-Dawley) 래트로부터 얻었다. 갓 절개한 뇌 피질 및 뇌의 해마상 용기를 0.32 M 수크로오스(110 mg/mL) 중에 균질화하였다. 시냅토솜을 원심분리기(1000 × g, 10 분)에 의해 분리하고, 그 상청액을 펠릿(20,000 × g, 20 분)화하고 두번-증류시킨 물에 재현탁시켰다. 그 혼탁액을 8,000 × g 에서 20 분간 원심 분리하였다. 얻은 상청액 및 황갈색 피복층을 2회 세척하였다(48,000 × g, 10 분, 2중 탈이온수 중에 재현탁함). 최종적으로 얻은 펠릿을 이중 탈이온수 하에서 재빨리 동결시키고(건조한 얼음/에탄올 배쓰) -70°C에서 저장하였다.

실험하는 날, 해동시킨 시냅스의 막을 50 mM의 트리스(히드록시 메틸)아미노 메탄 시트레이트, pH 7.1 중에서 브링크만 폴리트론(Brinkmann Polytron, 미국 뉴욕주 웨스트버리에 소재한 브링크만 인스트루먼트의 상표명) 조직 동질화기로 균질화하였다. 그 막들을 37°C에서 20 분 동안 완충액 중의 0.04% 서펙트(Sufact) AMPS × 100(미국 일리노이주 록포드에 소재한 피어스의 상표명)으로 항온시키고 원심 분리(48,000 × g, 10 분)에 의해 6회 세척하고 완충액 중에 재현탁시켰다. 최종적으로 얻은 펠릿을 결합 분석을 위한 완충액 1 mL 당 200 mg의 습식 중량으로 균질화시켰다.

N-메틸-D-아스파르테이트 수용체에서 [<sup>3</sup>H]-글리신을 결합시키기 위해서는 20 nM [<sup>3</sup>H]-글리신(40-60 Ci/mmol, 미국 매사추세츠주 보스톤에 소재한 뉴잉글랜드 뉴클리어)을 4°C에서 30 분간, pH 7.1의 50 mM 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 시트레이트 중에 혼탁시킨 막과 함께 항온시켰다. 글리신 1 nM를 사용하여 비특이적인 결합을 규정하였다. 0.025% 폴리에틸렌이민 중에 미리 함침시킨 유리 섬유 필터(와트만 GF/B, 미국 메릴랜드주 게이털스부르그에 소재한 브란델로부터 입수함) 위에 진공 여과용 세포 수확기인 브란델(Brandel, 미국 메릴랜드주 게이털스부르그에 소재한 바이오메디칼 리서어치 및 디벨로프먼트 라보라토리즈에서 입수)을 자유로이 사용하여 결합된 [<sup>3</sup>H]-글리신을 분리하였다. 시료를 유리 섬유 필터상에 놓고 총 2.5 mL의 얼음 냉각 완충액으로 3회 헹구었다. 액체 신틸레이션을 계수하여 방사능의 양을 측정하였다. 데이터의 로짓 log 변형의 최소-회귀값<sup>2</sup>으로부터 IC<sub>50</sub> 값을 얻었다.

실시예 1(e), 2~19, 20(c), 21(c), 22(c), 23(e), 24, 25(g), 26~47, 48(d), 49(e) 및 50(e)의 화합물을 [<sup>3</sup>H]-글리신 결합 분석법으로 시험하여 이들의 IC<sub>50</sub>값의 범위는 약 0.01 μM 내지 약 100 μM이라는 것을 밝혀내었다. 예를 들면, 실시예 18, 27 및 28의 화합물의 IC<sub>50</sub>값은 각각 0.064 μM, 0.229 μM 및 0.027 μM이었다.

## 생체내 시험법

### 거빌 허혈성 모델

다자란 암컷인 몽고 거빌들(50 g 내지 70 g)을 2% 내지 3%의 할로탄으로 마취시켰다. 목부근의 좌우 양쪽 경동맥을 해부하여 노출시키고 미소동맥류 클립으로 차단시켰다. 10 분(특정하지 않은 경우)후, 그 클립을 제거하고 경동맥을 통과하는 혈류를 복귀시키고 피부를 봉합하였다. 차단전 및 차단후 모두에 대해 시험 화합물을 복막내에 투여하였다. 예를 들면, 경동맥의 차단 45 분전 및 5 분후에 투여하였다. 모의 수술한 동물을 경동맥을 고정하지 않은 것만을 제외하고는 같은 방법으로 처리하였다. 운동 근육의 활성에 따른 총행동을 관찰하여 차단후 첫날(24 시간) 2시간 동안 기록하였다. 4 일후, 피시험물을 죽여서(목베기), 뇌를 꺼내어, 고정시키고, 절개하여 헤마톡실린/에오신 및 크레실 바이올렛(cresyl violet)으로 염색시켰다.

다음의 분류 등급을 사용하여 뇌단편에서의 해마상 용기 내 신경계 손상을 분류하였다:

0 = 전혀 손상되지 않음, 정상임

1 = 약간 손상됨(최대 25%)-CA1 지각 경계까지로 제한함

2 = 중간 정도의 손상(최대 5%)-명백한 손상, CA1 영역의 반 이하까지 제한함

3 = 현저한 손상(최대 75%)-CA1 영역의 반이상을 포함함

4 = CA1 영역을 초과하는 손상.

각각의 뇌로부터 얻은 단편들(7 μm)을 평가하였다. 때때로, 비대칭 손상을 관찰할 수 있으며, 정해진 등급은 양쪽값의 평균 점수이다.

각각의 군에 대한 평균 뇌손상 등급 점수를 기록하고 Wilcoxon-등급 합계 시험을 사용하여 약물 처리된 군의 손상 점수를 부형제 처리된 군의 손상 점수와 비교하였다. 결과는 특정한 투여량 및 투여 식이요법에 의해 이루어지는 신경 보호 %로 기록될 수 있다.

거빌 허혈성 모델에 본 발명의 화합물을 적용한 대표적인 시험 결과는(폐색전 및 폐색후) 실시예 48(d)의 화합물을 체중 1 kg 당 20 mg으로 2회 복막내(ip) 투여하는 경우 약 77%의 신경계 보호를 보여주었다.

### 래트 중앙 대뇌 동맥 시험

체중 280 g 내지 320 g인 수컷 SHR 래트를 이 연구에 사용하였다. 영구적인 중앙 대뇌 동맥 폐색(MCA)에 사용된 방법은 브린트(Brint)(1988) 등에 의해 기술되어 있다. 요약하면, 먼저 좌측 총경동맥을 폐색시킨 후 비구(鼻溝) 바로 위 좌측 중앙 대뇌 동맥을 폐색시킴으로써 병소 허혈을 형성시켰다. 폐색 후, 경정맥 카테터를 통해 약물을 정맥내로 투여하였다. MCA/총 경동맥 폐색 후 24 시간째에 래트를 치사시키고 그것의 뇌를 신속하게 적출하였다. 1 mm 두께의 관상봉합 구간을 진동기(vibratome)를 사용하여 절단하고

2,3,5-트리페닐-2H-테트라졸룸 클로라이드(TTC) 염료로 염색하였다. 염색 후, 괴사성 조직은 건강한 뇌와 쉽게 구별되며 경색된 피질 부위를 상 분석기 상 기록(trace)할 수 있다. 상 분석기를 사용하여 각각의 구간에 대해 경색 부피를 정량하고 내부 부피를 합하는 프로그램을 통하여 총 경색 부피를 계산하였다[참고 에스. 브린트(S. Brant) 등, J. 대뇌 혈류량 8:474-475(1988)]. 부형제 대조군과 약물 처리된 동물에서의 혈류 손상 부피간의 차를 스튜던트(student's) T-시험에 의해 통계학적으로 분석하였다. 그 결과는 경색 부피의 %변화로 표현하였으며 이를 동물에 대한 평균치로 제시하였다.

본 발명의 화합물에 대한 래트 중앙 대뇌 동맥 시험의 대표적인 시험 결과를 실시예 18의 화합물에 대해 예시하였으며 이로써 4 시간에 걸쳐 시간당 10 mg/kg으로 정맥내 투여되는 경우 경색 부피는 -19% 변화한다는 것이 밝혀졌다.

#### 래트 적핵(red nucleus) 시험

본 테스트의 목적은 글리신 길항물질의 정맥내 투여 효과를 적핵 세포의 NMDA 유도된 여기응답에 대하여 측정하는 것이다. HA-966(라세미) 및 CGP 37849를 참고용 시약으로 사용하였으며, 이는 본 테스트에서 활성을 나타내었다( $ID_{50}$ 값은 정맥내 투여시 각각 7.9 mg/kg 및 1.7 mg/kg임).

적핵 시험 방법은 다음과 같다. 레트를 클로랄 수화물(400 mg/kg 복강내 투여)로 마취시키고 정맥내 약물 투여를 위해 대퇴골 정맥에 카테터를 삽입하였다. 전형적으로, 5 개의 통 중 3 개 내지 4 개를 다음의 물질로 채웠다. 기록용 통을 2 M 시트르산 칼륨으로 채우고, 전류 균형화용 통을 4M NaCl로 채우고 약물 통을 25 mM NMDA로 채우고 또 다른 약물 통을 2.5 mM 퀴스칼산(QA는 선택성 연구에만 사용됨)으로 채웠다. 이온 삼투요법으로 NMDA에 각 적핵 세포의 감도에 따라 조절되는 방출 전류를 걸었다. 전류를 켰다 끄다 하여(대개 30 초 내지 60 초간 키고 60 초 내지 120 초간 꺼) NMDA를 순환시키고 각각의 기간동안 세포의 연소 속도를 기록하였다. 세포의 하나의 기준 연소 속도를 설정하고, 테스트 약물을 복강내로 투여하였다. 이어서 적핵 세포의 NMDA-유도된 여기 응답에 관한 약물의 저해 효과는 이 판독값으로부터 정량 및 정성적으로 평가할 수 있으며 미처리 데이터를 누적하여 결과를  $ID_{50}$ 값으로 표현하였다(시험 약물의 투여량은 mg/kg 단위이며 이는 50% 저해를 일으킴).

래트 적핵 시험의 본 발명 화합물에 대한 대표적인 테스트 결과를 실시예 1(e), 8, 13, 17~19, 23(e), 26~28, 30, 32, 34, 36, 38~40, 42 및 47의 화합물로 설명하였는 바, 이들의  $ID_{50}$ 값은 약 3.0 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 범위였다. 예를 들면, 실시예 18, 27 및 28의 화합물의  $ID_{50}$ 값은 각각 3.5 mg/kg, 5.7 mg/kg 및 4.6 mg/kg이었다.

본 발명의 화합물은 일반적으로 환자에게 투여될 수 있으며 이를 반드시 포유동물, 예컨대 인간에 한정하는 것은 아니다. 또한 본 발명의 화합물은 의약적으로 흔화할 수 있는 한 기타의 치료제 또는 예방제 및/ 또는 의약과 함께 투여될 수 있다는 것을 당업자라면 인식할 수 있다.

본 발명의 화합물은 당해 기술 분야에서 공지된 종래의 약학적 방법에 따라 약학적 용도로 조제될 수 있다. 즉, 본 발명의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염을 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 약학 조성물을 고체 또는 액체 형태의 경구 투여용으로, 비경구 투여용으로, 국소 투여용으로, 직장내 투여용으로, 또는 에어로졸 흡입 투여용 등으로 제형화하는 방법에 의한다.

경구 투여용 고체 조성물은 압축 정제, 알약, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 조성물에서는 활성화합물을 전분, 탄산칼슘, 수크로오스 또는 락토오스와 같은 1 종 이상의 비활성 희석제와 혼합한다. 또한 이를 조성물은 비활성 희석제 이외의 기타 물질, 예를 들면 스테아르산 마스네슘, 탈크 등과 같은 윤활제를 추가로 함유할 수도 있다.

경구 투여용 액체 조성물은 당해 기술 분야에서 통용되는 물 및 액체 파라핀과 같은 비활성 희석제를 함유하는, 약학적으로 허용 가능한 에멀션, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 비활성 희석제 외에도, 이를 조성물은 습윤제 및 혼탁제와 같은 보조제, 감미제, 풍미제, 방향제 및 보존제를 함유할 수 있다. 또한, 본 발명의 경구 투여용 화합물은 희석제 또는 부형제를 첨가하거나 첨가하지 않고 상기 활성 성분을 함유하는, 젤라틴과 같은 흡착성 물질로 된 캡슐을 포함한다.

본 발명의 비경구 투여용 제제는 무균 수용액, 유기 수용액 및 유기 용액, 혼탁액 및 에멀션을 포함한다. 유기 용매 또는 혼탁 매체의 예로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일(예, 올리브유) 및 주사용 유기 에스테르(예, 에틸 올레이트)가 있다. 또한 이러한 조성물은 안정화제, 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제도 포함할 수 있다.

본 발명의 국소 투여용 또는 에어로졸 흡입 투여용 제제는 약학적으로 허용 가능한 부형제(예, 물, 수성 알콜, 글리콜, 오일 용액 또는 오일-물 에멀션 등) 내에 본 발명의 화합물을 용해하거나 혼탁시킨 것을 포함한다.

본 발명의 직장내 투여용 제제는 적당한 담체, 예를 들면 카카오 버터, 경화유, 글리세라이드 또는 포화지방산 등을 사용하여 조제되는 좌약을 포함한다.

또한 필요한 경우, 상기 조성물 내에 본 발명의 화합물을 중합체 매트릭스, 리포좀 및 미세구와 같은 서방성 시스템 또는 정제화된 전달 시스템에 혼입시킬 수 있다.

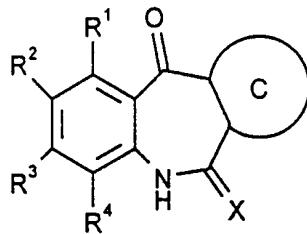
이들 조성을 내 활성 성분의 %를 다양화시키므로써 적당한 복용량을 얻게 할 수 있다. 환자에게 투여되는 복용량은 투여 경로, 치료 기간, 환자의 신체 치수 및 건강 상태, 활성 성분의 효능 및 이것에 대한 환자의 반응과 같이 임상학자의 판단 기준에 따라 변화할 수 있다. 그러므로 활성 성분의 효과적인 투여량은 모든 기준 및 환자를 통한 임상학자의 최적의 판단을 고려한 후 임상학자에 의하여 쉽게 정해질 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 체중 1 kg 당 약 0.01 mg 내지 약 100 mg의 범위로 투여된다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이것의 염기성 성분의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염 또는 이것의 산성 성분의 약학적으로 허용 가능한 염 :

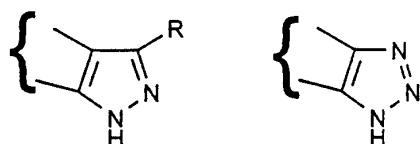
화학식 1



상기 식 중,

X는 O 또는 S이고,

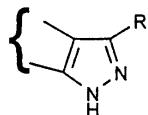
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>은 각각 수소, 퍼플루오로저급알킬, 할로겐, 니트로 또는 시아노이고,



C는 그것에 결합된 탄소원자와 함께 식 및 로 이루어진 군 중에서 선택되는 5 원 방향족 헤테로고리 또는 이들의 호변이성질체를 형성하는 것으로서, 식 중, R은 시아노, -C(O)OR<sup>5</sup>(식 중, R<sup>5</sup>은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 시클로알킬 저급 알킬, 페닐, 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알키닐, 저급 알킬티오 저급 알킬, 할로 저급 알킬, 트리플루오로메틸 저급 알킬, 저급 알콕시 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 저급 알킬아미노, 시클로알킬아미노 또는 페닐 저급 알킬아미노임), -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>(식 중, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 각각 수소, 페닐, 페닐 저급 알킬, 저급 알콕시 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시 또는 시클로알킬이거나 또는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들에 결합된 질소 원자와 함께 모르풀리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 티오모르풀리닐로 이루어진 군 중에서 선택된 5원 또는 6원 비방향족 헤테로고리를 형성함), 포르밀, 페닐카르보닐, 페닐, 저급 알킬카르보닐, 퍼플루오로 저급 알킬, 저급 알콕시 카르보닐 저급 알킬, 카르복시 저급 알킬 또는 페닐 저급 알킬카르보닐이고, 이 때 상기 페닐, 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알키닐, 페닐 저급 알킬 아미노, 페닐카르보닐 또는 페닐 저급 알킬카르보닐기는 페닐기가 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 히드록시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 동일하거나 상이한 1개 내지 3개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있으며,

단, C가 그것에 결합된 탄소원자와 함께 트리아졸 고리를 형성하는 경우, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 또는 R<sup>4</sup> 중 하나 이상은 수소가 아니어야 한다.

#### 청구항 2



제1항에 있어서, C는 그것이 결합된 탄소 원자와 함께 식 및 의 5원 방향족 헤�테로고리 또는 그것의 호변이성질체를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, R은 시아노, -C(O)OR<sup>5</sup>(식 중, R<sup>5</sup>은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 시클로알킬 저급 알킬, 페닐, 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알키닐, 저급 알킬티오 저급 알킬, 할로 저급 알킬, 트리플루오로메틸 저급 알킬, 저급 알킬아미노, 시클로알킬아미노 또는 페닐 저급 알킬아미노임), -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>(식 중, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 각각 수소, 페닐, 페닐 저급 알킬, 저급 알콕시 저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시 또는 시클로알킬이거나 또는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들에 결합된 질소 원자와 함께 모르풀리닐기를 형성함), 포르밀, 페닐카르보닐, 페닐, 저급 알킬카르보닐, 퍼플루오로 저급 알킬, 저급 알콕시 카르보닐 저급 알킬이고, 이 때 상기 페닐, 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알키닐, 페닐 저급 알킬 아미노, 페닐카르보닐 또는 페닐 카르보닐기는 페닐기가 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 히드록시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 하나의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있는 것을 특징으로

하는 화합물.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, R은 시아노,  $-C(O)OR^5$ (식 중,  $R^5$ 은 수소, 저금 알킬, 저금 알케닐, 저금 알키닐, 시클로알킬 저금 알킬, 페닐, 페닐 저금 알킬, 저금 알키닐, 저금 알킬티오 저금 알킬, 할로 저금 알킬, 트리플루오로메틸 저금 알킬, 저금 알킬아미노, 시클로알킬아미노 또는 페닐 저금 알킬아미노임),  $-C(O)NR^6R^7$ (식 중,  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각 수소, 페닐, 페닐 저금 알킬, 저금 알콕시 저금 알킬, 저금 알킬, 저금 알콕시 또는 하드록시이거나 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들에 결합된 질소 원자와 함께 모르풀리닐기를 형성함), 포르밀, 페닐카르보닐, 페닐, 퍼플루오로 저금 알킬, 저금 알콕시카르보닐 저금 알킬 또는 카르복시 저금 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 각각 수소 또는 할로겐인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, R이 시아노,  $-C(O)OR^5$ (식 중,  $R^5$ 은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, s-부틸, 이소부틸, 2-프로페닐, 3-부테닐, 1-메틸-3-부테닐, 3-메틸-3-부테닐, 4-펜테닐, 3-부티닐, 시클로프로필메틸, 페닐, 페닐메틸, 페닐에틸, 페닐프로필, 3-페닐-2-프로피닐, 메틸티오에틸, 메틸티오프로필, 클로로에틸, 클로로프로필, 2,2,2-트리플루오로에틸, 이소프로필아미노, 시클로헥실아미노, t-부틸아미노, 페닐메틸아미노임),  $-C(O)NR^6R^7$ (식 중,  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각 수소, 페닐메틸, 페닐, 메톡시에틸, 에톡시에틸, 프로필, 메틸, 메톡시 또는 하드록시이거나 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 그것이 결합된 질소 원자와 함께 모르풀리닐기를 형성함), 포르밀, 페닐카르보닐, 페닐, 트리플루오로메틸, t-부톡시카르보닐메틸 또는 카르복시메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  또는  $R^4$  중 하나가 클로로이고 나머지는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,

7-클로로-3-(카르복시)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

7-클로로-3-시아노피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

7-클로로-3-트리플루오로메틸피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

3-메톡시카르보닐-7-클로로피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

7-클로로-3-(에톡시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

3-프로폭시카르보닐-7-클로로피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

7-클로로-3-(2-프로페닐옥시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

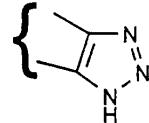
7-클로로-3-(이소프로폭시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

3-부톡시카르보닐-7-클로로피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

3-(3-부테닐옥시카르보닐)-7-클로로피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온 및

3-(3-부티닐옥시카르보닐)-7-클로로피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온으로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 9



제1항에 있어서, C는 그것이 결합된 탄소 원자와 함께 식 그것의 호변이성질체를 형성하는 것인 것을 특징으로 하는 화합물.

의 5원 방향족 헤테로고리 또는

#### 청구항 10

제9항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 각각 수소 또는 할로겐인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  또는  $R^4$  중 하나가 클로로이고 나머지는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 12

제11항에 있어서,

7-클로로-1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온,

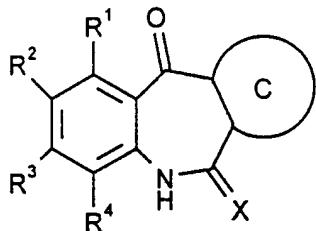
6-클로로-1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온 및

5-클로로-1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온으로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 영.

### 청구항 13

하기 화학식 I의 화합물 또는 이것의 염기성 성분의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염 또는 이것의 산성 성분의 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염의 유효량을 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 신경계 질환의 치료방법 :

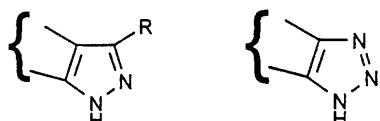
화학식 I



상기 식 중,

X는 O 또는 S이고,

R¹, R², R³ 및 R⁴은 각각 수소, 퍼플루오로저급알킬, 할로겐, 니트로 또는 시아노이고,



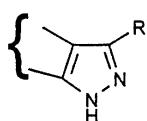
C는 그것에 결합된 탄소원자와 함께 식

및

로 이루어진 군 중에서 선택되

는 5원 방향족 헤테로고리 또는 이들의 호변이성질체를 형성하는 것으로서, 식 중, R은 시아노, -C(O)OR<sup>5</sup>(식 중, R<sup>5</sup>은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 시클로알킬 저급 알킬, 페닐, 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알키닐, 저급 알킬티오 저급 알킬, 할로 저급 알킬, 트리플루오로메틸 저급 알킬, 저급 알콕시 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 저급 알킬아미노, 시클로알킬아미노 또는 페닐 저급 알킬아미노임), -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>(식 중, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 각각 수소, 페닐, 페닐 저급 알킬, 저급 알콕시 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시 또는 시클로알킬이거나 또는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들에 결합된 질소 원자와 함께 모르풀리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 및 티오모르풀리닐로 이루어진 군 중에서 선택된 5원 또는 6원 비방향족 헤테로고리를 형성함), 포르밀, 페닐카르보닐, 페닐, 저급 알킬카르보닐, 퍼플루오로 저급 알킬, 저급 알콕시 카르보닐 저급 알킬, 카르복시 저급 알킬 또는 페닐 저급 알킬카르보닐이고, 이 때 상기 페닐, 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알키닐, 페닐 저급 알킬 아미노, 페닐카르보닐 또는 페닐 저급 알킬카르보닐기는 페닐기가 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 히드록시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 동일하거나 상이한 1개 내지 3개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다.

### 청구항 14



제13항에 있어서, C는 그것이 결합된 탄소 원자와 함께 식 그것의 호변이성질체를 형성하는 것인 것을 특징으로 하는 방법.

의 5원 방향족 헤�테로고리 또는

### 청구항 15

제14항에 있어서, R은 시아노, -C(O)OR<sup>5</sup>(식 중, R<sup>5</sup>은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 시클로알킬 저급 알킬, 페닐, 페닐 저급 알킬, 저급 알키닐, 저급 알킬티오 저급 알킬, 할로 저급 알킬, 트리플루오로메틸 저급 알킬, 저급 알킬아미노, 시클로알킬아미노 또는 페닐 저급 알킬아미노임), -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>(식 중, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 각각 수소, 페닐, 페닐 저급 알킬, 저급 알콕시 저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 또는 시클로알킬이거나 또는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 그것이 결합된 질소 원자와 함께 모르풀리닐기를 형성함), 포르밀, 페닐카르보닐, 페닐, 저급 알킬카르보닐, 퍼플루오로 저급 알킬, 저급 알콕시 카르보닐 저급 알킬 또는 카르복시 저급 알킬이고, 이 때 상기 페닐, 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알키닐, 페닐 저급 알킬아미노 또는 페닐카르보닐기는 페닐기가 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 히드록시 및 트리플

루오로메틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 동일하거나 상이한 1개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있는 것인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 16

제15항에 있어서, R은 시아노,  $-C(O)OR^5$ (식 중,  $R^5$ 은 수소, 저금 알킬, 저금 알케닐, 저금 알키닐, 시클로알킬 저금 알킬, 페닐, 페닐 저금 알킬, 저금 알킬티오 저금 알킬, 할로 저금 알킬, 트리플루오로메틸 저금 알킬, 저금 알킬아미노, 시클로알킬아미노 또는 페닐 저금 알킬아미노임),  $-C(O)NR^6R^7$ (식 중,  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각 수소, 페닐, 페닐 저금 알킬, 저금 알콕시 저금 알킬, 저금 알킬, 저금 알콕시 또는 하이드록시이거나 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들에 결합된 질소 원자와 함께 모르폴리닐기를 형성함), 포르밀, 페닐카르보닐, 페닐, 퍼플루오로 저금 알킬, 저금 알콕시카르보닐 저금 알킬 또는 카르복시 저금 알킬인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 17

제16항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 각각 수소 또는 할로겐인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 18

제17항에 있어서, ROI 시아노,  $-C(O)OR^5$ (식 중,  $R^5$ 은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, s-부틸, 이소부틸, 2-프로페닐, 3-부테닐, 1-메틸-3-부테닐, 3-메틸-3-부테닐, 4-펜테닐, 3-부티닐, 시클로프로필메틸, 페닐, 페닐메틸, 페닐에틸, 페닐프로필, 3-페닐-2-프로피닐, 메틸티오에틸, 메틸티오프로필, 클로로에틸, 클로로프로필, 2,2,2-트리플루오로에틸, 이소프로필아미노, 시클로헥실아미노, t-부틸아미노, 페닐메틸아미노임),  $-C(O)NR^6R^7$ (식 중,  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각 수소, 페닐메틸, 페닐, 메톡시에틸, 에톡시에틸, 프로필, 메틸, 메톡시 또는 하이드록시이거나 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들에 결합된 질소 원자와 함께 모르폴리닐기를 형성함), 포르밀, 페닐카르보닐, 페닐, 트리플루오로메틸, t-부톡시카르보닐메틸 또는 카르복시메틸인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 19

제18항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  또는  $R^4$  중 하나가 클로로이고 나머지는 수소인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 20

제19항에 있어서,

7-클로로-3-(카르복시)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

7-클로로-3-시아노피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

7-클로로-3-트리플루오로메틸피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

3-메톡시카르보닐-7-클로로피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

7-클로로-3-(에톡시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

3-프로포시카르보닐-7-클로로피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

7-클로로-3-(2-프로페닐옥시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

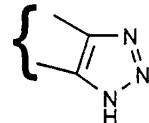
7-클로로-3-(이소프로포시카르보닐)피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

3-부톡시카르보닐-7-클로로피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온,

3-(3-부테닐옥시카르보닐)-7-클로로피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온 및

3-(3-부티닐옥시카르보닐)-7-클로로피라졸로[3,4-c][1]벤즈아제핀-4,10-(1H,9H)-디온 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 21



제13항에 있어서, C는 그것이 결합된 탄소 원자와 함께 식 그것의 호변이성질체를 형성하는 것인 것을 특징으로 하는 방법.

의 5원 방향족 해테로고리 또는

### 청구항 22

제21항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 가 각각 수소 또는 할로겐인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 23

제22항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  또는  $R^4$  중 하나가 클로로이고 나머지는 수소인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 상기 화합물이

7-클로로-1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온,

6-클로로-1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온 및

5-클로로-1,2,3-트리아졸로[4,5-c][1]벤즈아제핀-4,10(1H,9H)-디온으로 이루어진 군 중에서 선택되는 것 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 25**

제13항에 있어서, 상기 신경계 질환은 발작인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 26**

제1항에 기재한 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 희석제 또는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

**청구항 27**

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 기재한 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 희석제 또는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

**청구항 28**

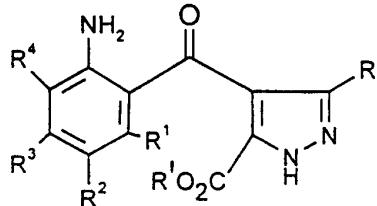
제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 기재한 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 희석제 또는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

**청구항 29**

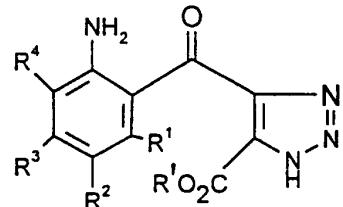
(1) 하기 화학식 II의 화합물을 암모늄 염, 2-히드록시피리딘 또는 염기로 처리하여 C가 피라졸 고리인 화학식 I의 대응 화합물을 제조하거나, 또는

(2) 하기 화학식 XIII의 화합물을 염기 또는 2-히드록시피리딘으로 처리하여 C가 트리아졸 고리인 화학식 I의 대응 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는 제1항에 기재된 화합물을 제조하는 방법 :

화학식 II



화학식 XIII



(상기 식 중, R'은 저급 알킬임)