



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0098441
(43) 공개일자 2008년11월07일

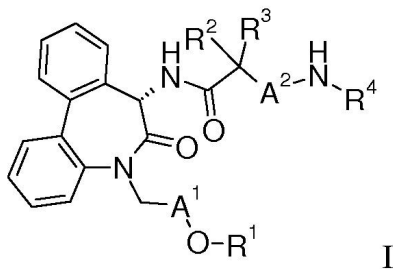
- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl. C07D 223/18 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7023614</p> <p>(22) 출원일자 2008년09월26일 심사청구일자 2008년09월26일 번역문제출일자 2008년09월26일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/052557 국제출원일자 2007년03월19일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/110335 국제공개일자 2007년10월04일</p> <p>(30) 우선권주장 06111771.9 2006년03월27일 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인 에프. 호프만-라 로슈 아게 스위스 체하-4070 바젤 그렌자체스트라쎄 124</p> <p>(72) 발명자 플로르 알렉산더 독일 79540 뢰라흐 나흐티칼렌베크 9 야코브-뤼트네 로란트 독일 79594 인츨링겐 오베르러 바젤블리크 37 보슈틀 볼프강 독일 79639 그렌차흐-뵤렌 임 슈트리크 2</p> <p>(74) 대리인 특허법인코리아나</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 감마 세크레테아제 저해제로서의 말론아미드 유도체

(57) 요약

본 발명은 알츠하이머병 치료를 위한 하기 화학식 I 의 말론아미드 유도체; 및 이의 약학적으로 적합한 산 부가염, 광학적으로 순수한 거울상체, 라세미체 또는 부분입체이성질체 혼합물에 관한 것이다:



I

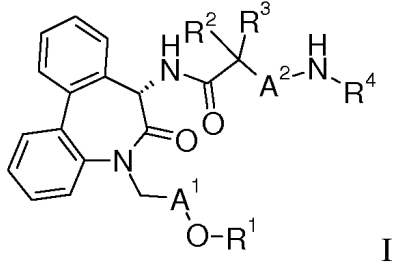
[식 중,

- A¹ 은 -CHR- 또는 -C(O)- 임;
- A² 는 -C(O)- 이고
- R²/R³ 이 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로젠, 히드록시 또는 저급 알콕시임;
또는
- A² 는 -O-C(O)- 이고
- R²/R³ 은 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬임;
- R 은 수소 또는 할로젠으로 치환된 저급 알킬임;
- R¹ 은 수소, 할로젠으로 임의 치환된 -(CH₂)_n-아릴 또는 저급 알킬임;
- R⁴ 은 할로젠으로 치환된 저급 알킬임;
- n 은 0, 1 또는 2 임].

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I 의 화합물 및 이의 약학적으로 적합한 산 부가 염, 광학적으로 순수한 거울상체, 라세미체 또는 부분입체이성질체 혼합물:



I

[식 중,

A¹ 은 -CHR- 또는 -C(O)- 임;

A² 는 -C(O)- 이고

R²/R³ 이 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로젠, 히드록시 또는 저급 알콕시임;

또는

A² 는 -O-C(O)- 이고

R²/R³ 은 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬임;

R 은 수소 또는 할로겐으로 치환된 저급 알킬임;

R¹ 은 수소, 할로겐으로 임의 치환된 -(CH₂)_n-아릴 또는 저급 알킬임;

R⁴ 은 할로겐으로 치환된 저급 알킬임;

n 은 0, 1 또는 2 임].

청구항 2

제 1 항에 있어서, A¹ 은 CH₂ 이고, A² 는 CO 이며, R¹ 은 수소 또는 저급 알킬인 화합물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 화합물이 하기인 화합물:

N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,

N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,

N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,

N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메톡시-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,

2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-

(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,

2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,

2-에톡시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,

(S 또는 R)-2-에톡시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드, 에피머 A,

[R 또는 S] 2-에톡시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드, 에피머 B,

2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드, 에피머 A,

2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드 에피머 B,

N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,

(R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,

(S)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,

N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드,

N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드,

(R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드,

(R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드,

(R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드,

2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드,

(R)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드,

(S)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드,

(R 또는 S)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드, 에피머 A,

(S 또는 R)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드, 에피머 B,

2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드,

(R 또는 S)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-

N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드, 에피머 A, 및

(S 또는 R)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드, 에피머 B.

청구항 4

제 1 항에 있어서, A¹ 은 CH₂ 이고, A² 는 O-CO 이며, R¹ 은 수소 또는 저급 알킬인 화합물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 화합물이 하기인 화합물:

(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-카르복산 (S)-1-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르,

(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-카르복산 (S)-1-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르,

(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-카르복산 (S)-1-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르,

(3,3,3-트리플루오로-프로필)-카르복산 (S)-1-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르,

(2-플루오로-에틸)-카르복산 (S)-1-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르 또는

(2,2,2-트리플루오로-에틸)-카르복산 (S)-1-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르.

청구항 6

제 1 항에 있어서, A¹ 은 CHCF₃ 이고, A² 은 CO 이며, R¹ 은 수소 또는 저급 알킬인 화합물.

청구항 7

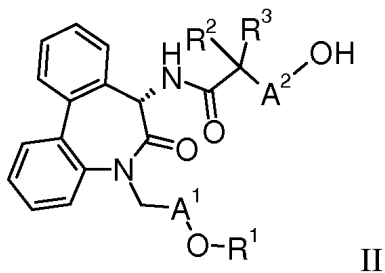
제 6 항에 있어서, 화합물이 하기인 화합물:

2,2-디메틸-N-[(S)-6-옥소-5-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-프로필)-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드.

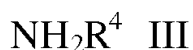
청구항 8

하기를 포함하는, 제 1 항 내지 제 7 항에서 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물의 제조 방법:

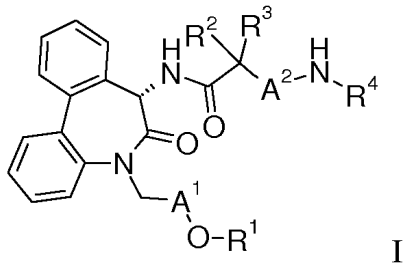
a) 하기 화학식 II 의 화합물:



을 하기 화학식 III 의 화합물:



과 반응시켜, 하기 화학식 I 의 화합물:



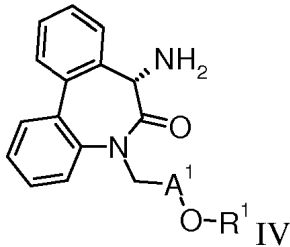
[식 중, A¹ 및 R¹ - R⁴ 는 상기에서 기술된 바와 같은 의미를 지니며, A² 는 CO 를 나타냄]

을 수득하고,

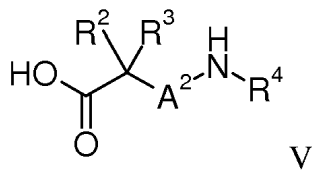
원하는 경우, 상기 수득한 화합물을 약학적으로 허용가능한 산 부가염으로 전환함,

또는

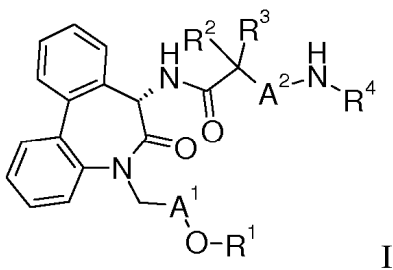
b) 하기 화학식 IV 의 화합물:



을 하기 화학식 V 의 화합물:



과 반응시켜, 하기 화학식 I 의 화합물:



[식 중,

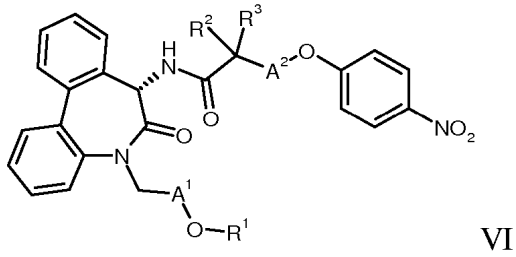
A¹ 및 R¹ - R⁴ 은 상기에 기술된 바와 같은 의미를 지니고, A² 는 CO 를 나타냄]

을 수득하고,

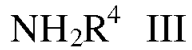
원하는 경우, 상기 수득한 화합물을 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로 전환함,

또는

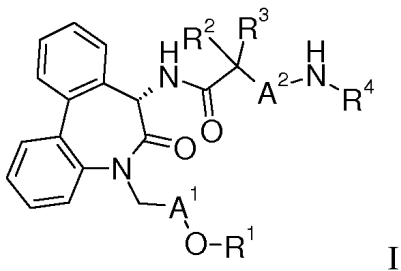
c) 하기 화학식 VI 의 화합물:



을 하기 화학식 III 의 화합물:



과 반응시켜, 하기 화학식 I 의 화합물:



[식 중,

A^1 및 $R^1 - R^4$ 은 상기에 기술한 바와 같은 의미를 지니고, A^2 는 O-CO 를 나타냄]

을 수득하고,

원하는 경우, 상기 수득한 화합물을 약학적으로 허용가능한 산 부가염으로 전환함.

청구항 9

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 제 8 항에서 청구된 바와 같은 방법 또는 동등한 방법으로 제조되는 화합물.

청구항 10

하나 이상의 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에서 청구된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는 의약.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 알츠하이머병 치료를 위한 의약.

청구항 12

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항의 화합물의, 알츠하이머병 치료용 의약 제조를 위한 용도.

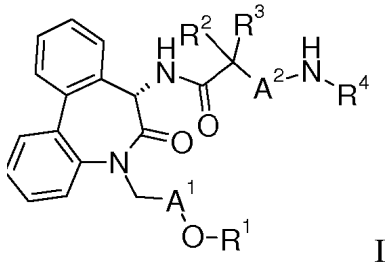
청구항 13

상기에서 기술된 바와 같은 본 발명.

명세서

<1> 본 발명은 하기 화학식 I 의 말론아미드 유도체, 및 이의 약학적으로 적합한 산 부가 염, 광학적으로 순수한 거

울상체, 라세미체 또는 부분입체이성질체 혼합물에 관한 것이다:



I

<2>

<3> [식 중,

<4> A¹ 은 -CHR- 또는 -C(O)- 임;

<5> A² 는 -C(O)- 이고

<6> R²/R³ 이 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로젠, 히드록시 또는 저급 알콕시임;

<7> 또는

<8> A² 는 -O-C(O)- 이고

<9> R²/R³ 은 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬임;

<10> R 은 수소 또는 할로젠으로 치환된 저급 알킬임;

<11> R¹ 은 수소, 할로젠으로 임의 치환된 -(CH₂)_n-아릴 또는 저급 알킬임;

<12> R⁴ 은 할로젠으로 치환된 저급 알킬임;

<13> n 은 0, 1 또는 2 임].

<14> 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "저급 알킬" 은 탄소수 1 내지 7 의 포화, 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, i-부틸, 2-부틸, t-부틸 등을 의미한다. 바람직한 저급 알킬기는 탄소수가 1 내지 4 인 기이다.

<15> 용어 "저급 알콕시" 는 알킬 잔기가 상기에서 정의된 바와 같고, 알킬이 산소 원자를 통해 부착되어 있는 기를 의미한다.

<16> 용어 "할로젠으로 치환된 저급 알킬"이란, 예를 들어, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CF₂CF₃, CH₂CH₂CF₂CF₃ 등과 같이, 적어도 한 개의 수소 원자가 할로젠으로 대체된 알킬기를 의미한다.

<17> 용어 "아릴" 이란, 1가 시클릭 방향족 탄화수소 라디칼을 나타내며, 그 예는 페닐, 나프틸, 비페닐 또는 인다닐 이 있다.

<18> 용어 "약학적으로 허용가능한 산 부가 염" 은 예를 들어 염산, 질산, 황산, 인산, 시트르산, 포름산, 푸마르산, 말레산, 아세트산, 숙신산, 타르타르산, 메탄-술폰산, p-톨루엔술폰산 등과 같은 무기산 및 유기산과의 염을 포함한다.

<19> 화학식 I 의 화합물이 γ -세크레타아제 저해제이고, 이와 관련된 화합물들이 알츠하이머병 치료에 유용할 수 있다는 것을 발견했다. 약물 내 사용시 화학식 I 의 화합물의 이점은 WO2004/069826, WO 2005/023772 및 WO2005/040126 에 개시된 화합물과 비교시 이의 용해도가 우수하다는 점이다. 더욱이, 본 화합물은 모든 형태의 암 치료에 사용될 수 있다.

<20> 알츠하이머병 (AD) 은 노년기 치매의 가장 흔한 원인이다. 병리학적으로, AD 는 뇌에서 세포외 판 내 아밀로이드 축적 및 세포내 신경원섬유 변화 (neurofibrillary tangle) 를 특징으로 한다. 아밀로이드 판은 일련의 단백질분해 절단 (proteolytic cleavage) 단계에 의한 β -아밀로이드 전구체 단백질 (APP) 에서 유래되는

아밀로이드 펩티드 (A β 펩티드) 로 주로 이루어져있다. 몇몇 형태의 APP 가 동정되었는데, 이 중 아미노산 길이가 695, 751 및 770 인 단백질이 가장 풍부하였다. 이들 모두는 감별 스플라이싱을 통해 단일 유전자로부터 생성된다. A β 펩티드는 APP 의 동일한 도메인에서 유도되나, 이의 N- 및 C-말단이 상이하고, 주요 종의 아미노산 길이는 40 및 42 이다.

- <21> A β 펩티드는 β - 및 γ -세크레테아제라고 불리는 2 개의 단백질분해 효소의 순차적인 작용을 통해 APP 로부터 생성된다. β -세크레테아제가 APP 의 세포의 도메인 내 막관통 도메인 (trans-membrane domain : TM) 바로 바깥에서 먼저 절단되어 TM- 및 세포질 도메인 (CTF β) 을 포함하는 APP 의 C-말단 단편을 생성한다. CTF β 는 TM 내에 몇몇 인접한 위치에서 절단되어 A β 펩티드 및 세포질 단편을 생성하는 γ -세크레테아제의 기질이다. 대다수의 A β 펩티드는 아미노산 길이가 40 (A β 40) 이며, 소수 종은 그의 C-말단에 2 개의 부가 아미노산을 갖는다. 후자가 병원성이 더 큰 아밀로이드 펩티드로 추정된다.
- <22> β -세크레테아제는 전형적인 아스파르트릴 프로테아제이다. 수 개의 단백질로 이루어진 γ -세크레테아제는 단백질분해 활성을 가지나, 이의 명확한 조성은 완벽하게 이해되어 있지 않다. 그러나, 프레세닐린 (presenilin) 이 상기 활성에 있어서 필수 구성요소로, 이의 기질의 TM 내에서 절단되고, 그 자체가 폴리토프형 막 단백질 (polytopic membrane protein) 인 새로운 군의 부정형의 (atypical) 아스파르트릴 프로테아제를 나타낼 수 있다. γ -세크레테아제의 다른 필수 구성요소는 니카스트린 (nिकासstrin) 및 aph1 및 pen-2 유전자의 생성물일 수 있다. γ -세크레테아제의 입증된 기질은 APP 및 Notch 수용체 패밀리의 단백질이나, γ -세크레테아제는 느슨한 기질 특이성을 지녀 APP 및 Notch 와 관련 없는 막 단백질을 추가로 절단할 수 있다.
- <23> A β 펩티드 생성에 있어서 γ -세크레테아제의 활성이 절대적으로 요구된다. 이는 유전적 수단, 즉 프레세닐린 유전자의 절제 및 저분자량 저해성 화합물이라는 두 가지 모두에 의해서 보여진다. 아밀로이드 가설 또는 AD 에 의하면, A β 의 생성 및 퇴적은 상기 질병의 궁극적인 원인이므로, γ -세크레테아제의 선택적 및 강력한 (potent) 저해제가 AD 예방 및 치료에 유용할 것으로 여겨진다.
- <24> 따라서, 본 발명의 화합물은 γ -세크레테아제의 활성을 차단하여, 각종 아밀로이드를 생성하는 (amyloidogenic) A β 펩티드의 형성을 감소 또는 방지시킴으로써 AD 를 치료하는데 있어 유용할 것이다.
- <25> 다수의 문헌, 예를 들어 하기 간행물들에 γ -세크레테아제 저해에 대한 현재 정보가 기술되어 있다:
- <26> Nature Reviews/Neuroscience, Vol. 3, April 2002/281,
- <27> Biochemical Society Transactions (2002), Vol. 30. part 4,
- <28> Current Topics in Medicinal Chemistry, 2002, 2, 371-383,
- <29> Current Medicinal Chemistry, 2002, Vol. 9, No. 11, 1087-1106,
- <30> Drug Development Research, 56, 211-227, 2002,
- <31> Drug Discovery Today, Vol. 6, No. 9, May 2001, 459-462,
- <32> FEBS Letters, 483, (2000), 6-10,
- <33> Science, Vol. 297, 353-356, July 2002 및
- <34> Journ. of Medicinal Chemistry, Vol. 44, No. 13, 2001, 2039-2060.
- <35> 본 발명의 목적은 화학식 I 의 화합물 그 자체, γ -세크레테아제 저해와 관련된 질병 치료용 의약 제조를 위한, 화학식 I 의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도, 이의 제조, 본 발명에 따른 화합물 기재 의약 및 이의 제조 뿐 아니라 알츠하이머병 제어 또는 예방을 위한 화학식 I 의 화합물의 용도이다.
- <36> 본 발명의 추가 목적은 화학식 I 의 화합물에 대한 모든 형태의 광학적으로 순수한 거울상체, 라세미체 또는 부분입체이성질체 혼합물이다.
- <37> 화학식 I 의 가장 바람직한 화합물은 A¹ 이 CH₂ 이고, A² 는 CO 이고, R¹ 은 수소 또는 저급 알킬인 것으로 그 예는 하기 화합물이다:
- <38> N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,

- <39> N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,
- <40> N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,
- <41> N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메톡시-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,
- <42> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,
- <43> 2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,
- <44> 2-에톡시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,
- <45> (S 또는 R)-2-에톡시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드, 에피머 (epimer) A,
- <46> [R 또는 S] 2-에톡시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드, 에피머 B,
- <47> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드, 에피머 A,
- <48> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드 에피머 B,
- <49> N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,
- <50> (R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,
- <51> (S)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드,
- <52> N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드,
- <53> N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드,
- <54> (R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드,
- <55> (R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드,
- <56> (R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드,
- <57> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드,
- <58> (R)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드,
- <59> (S)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드,

<60> (R 또는 S)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드, 에피머 A,

<61> (S 또는 R)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드, 에피머 B,

<62> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드,

<63> (R 또는 S)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드, 에피머 A 및

<64> (S 또는 R)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드, 에피머 B.

<65> 또한 바람직한 화합물은 A¹ 은 CH₂ 이고, A² 는 O-CO 이고, R¹ 은 수소 또는 저급 알킬인 화합물로 그 예는 하기인 화합물이다:

<66> (2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르,

<67> (2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르,

<68> (3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르,

<69> (3,3,3-트리플루오로-프로필)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르,

<70> (2-플루오로-에틸)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르 또는

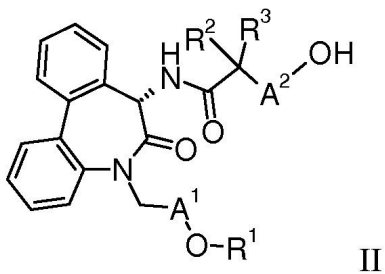
<71> (2,2,2-트리플루오로-에틸)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르.

<72> 또한 바람직한 화합물은 A¹ 은 CHCF₃ 이고, A² 는 CO 이고 R¹ 은 수소 또는 저급 알킬인 화합물로, 그 예는 하기인 화합물이다:

<73> 2,2-디메틸-N-[(S)-6-옥소-5-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-프로필)-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드.

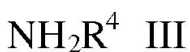
<74> 화학식 I 의 본 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 당분야에 공지된 방법, 예를 들어 하기에 기술되는 방법으로 제조될 수 있는데, 상기 방법은 다음을 포함한다:

<75> a) 하기 화학식 II 의 화합물:



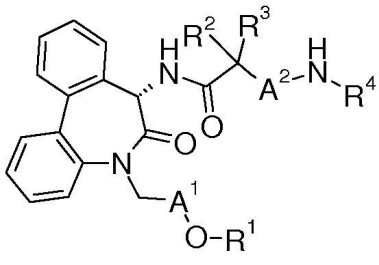
<76>

<77> 을 하기 화학식 III 의 화합물:



<78>

<79> 과 반응시켜, 하기 화학식 I 의 화합물:



I

<80>

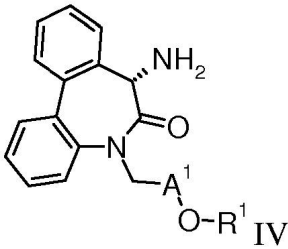
<81> [식 중, A¹ 및 R¹ - R⁴ 는 상기에서 기술된 바와 같은 의미를 지니며, A² 는 CO 를 나타냄]

<82> 을 수득하고,

<83> 원하는 경우, 상기 수득한 화합물을 약학적으로 허용가능한 산 부가염으로 전환함,

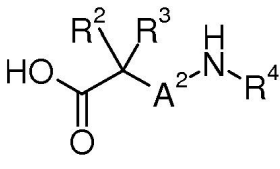
<84> 또는

<85> b) 하기 화학식 IV 의 화합물:



<86>

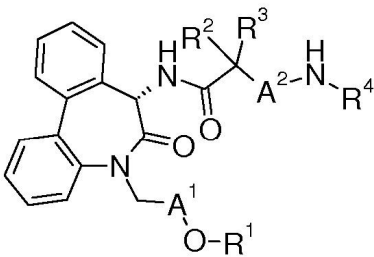
<87> 을 하기 화학식 V 의 화합물:



V

<88>

<89> 과 반응시켜, 하기 화학식 I 의 화합물:



I

<90>

<91> [식 중,

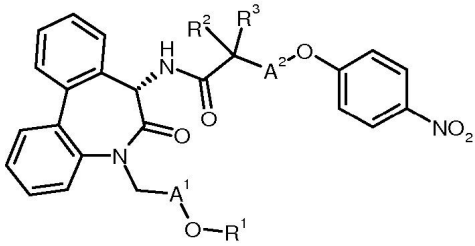
<92> A¹ 및 R¹ - R⁴ 은 상기에 기술된 바와 같은 의미를 지니고, A² 는 CO 를 나타냄]

<93> 을 수득하고,

<94> 원하는 경우, 상기 수득한 화합물을 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로 전환함,

<95> 또는

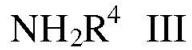
<96> c) 하기 화학식 VI 의 화합물:



VI

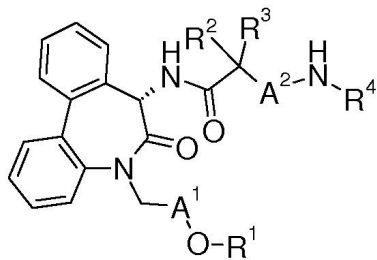
<97>

<98> 을 하기 화학식 III 의 화합물:



<99>

<100> 과 반응시켜, 하기 화학식 I 의 화합물:



I

<101>

<102> [식 중,

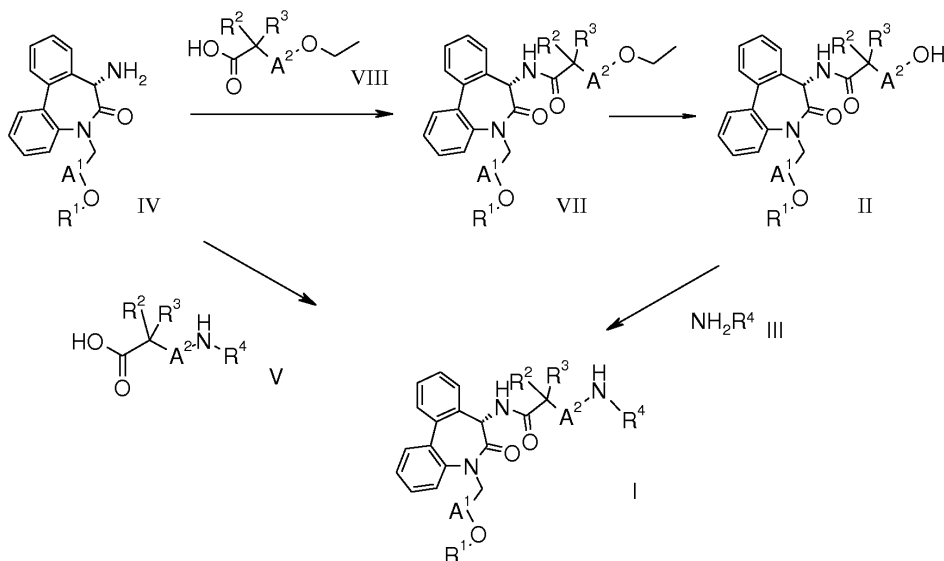
<103> A¹ 및 R¹ - R⁴ 은 상기에 기술한 바와 같은 의미를 지니고, A² 는 O-CO 를 나타냄]

<104> 을 수득하고,

<105> 원하는 경우, 상기 수득한 화합물을 약학적으로 허용가능한 산 부가염으로 전환함.

<106> 하기 및 실시예 1 내지 73 에서 상세한 설명을 발견할 수 있을 것이다. 화학식 III, V, VIII, X, XI, XIII 및 XIV 의 출발 물질은 공지된 화합물이거나 또는 당업계에 익히 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 화학식 III 의 아민은 시중에서 입수가능한 제품이다.

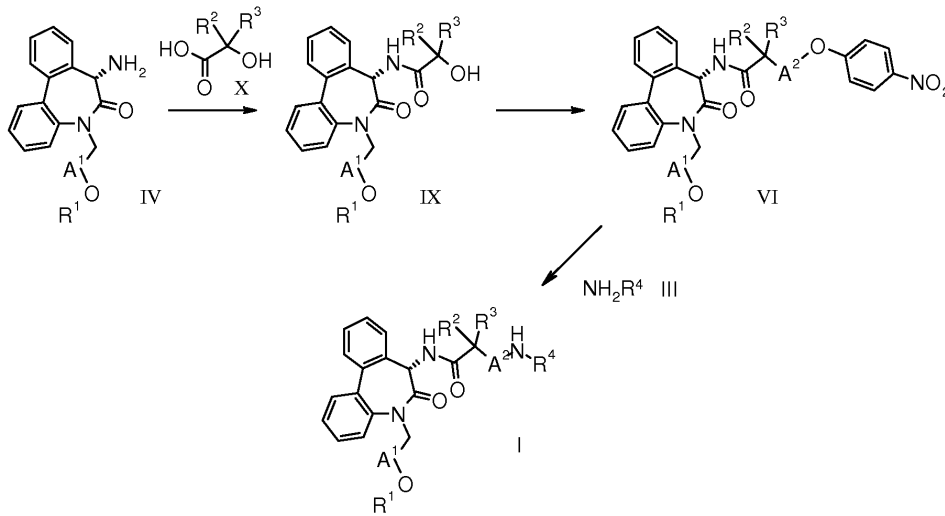
<107> 도식 1



<108>

<109> 상기 도식에서, A¹ 및 R¹ - R³ 은 상술한 바와 같고, A² 는 CO 을 나타낸다;

<110> 도식 2



<111>

<112> 상기 도식에서, A¹ 및 R¹ - R³ 은 상술한 바와 같고, A² 는 O-CO 을 나타낸다;

<113> 도식 1 에 따라, 화학식 II 의 화합물은 하기와 같이 제조될 수 있다:

<114> 화학식 IV 의 화합물, 예를 들어 (S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 화학식 VIII 의 산, 예를 들어 (S)-2-플루오로-2-메틸-말론산 모노에틸 에스테르의 THF 중 용액에, 1-히드록시벤조트리아졸, N-에틸디소프로필아민 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드록클로라이드 (EDC) 를 첨가하고, 혼합물을 2.5 시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 킨칭 (quenching) 하고, 두 개의 상을 분리하고, 통상적인 방식으로 유기층을 세정, 건조 및 정제한다.

<115> 이어서, 화학식 VII 의 화합물, 예를 들어 (S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 2,2-디메틸-말론산 모노에틸 에스테르를 THF 에 용해시키고, LiOH 및 물 로 18 시간 동안 실온에서 처리한다.

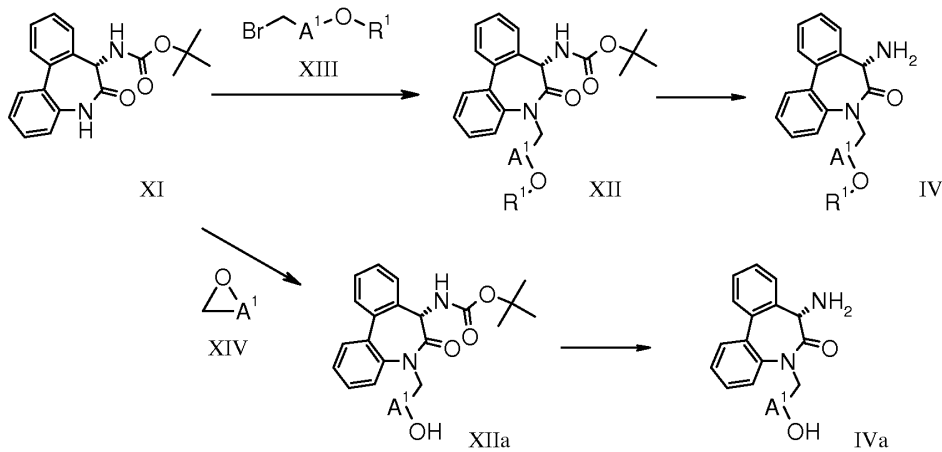
통상적인 방식으로 워크업 (workup) 및 정제하여 화학식 II 의 화합물을 수득한다. 상기 수득한 화합물 및 화학식 III 의 화합물, 예를 들어 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민을 THF 중에 용해하고, 1-히드록시벤조트리아졸, N-에틸디소프로필아민 및 EDC 로 처리하고, 혼합물을 2.5 시간 동안 실온에서 교반한다. 수득한 화학식 I 의 화합물을 통상적인 방식으로 단리 및 정제한다.

<116> 도식 2 에 따라, 화학식 I 의 화합물을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<117> 화학식 IV 의 화합물, 예를 들어 (S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 산, 예를 들어 L-(+)-락트산의 THF 중 냉각 용액에, 1-히드록시벤조트리아졸, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드록클로라이드 (EDC) 및 N-에틸디소프로필아민을 첨가하고, 혼합물을 0.5 시간 동안 0°C 에서 3 시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 물/에틸 아세테이트로 킨칭한다. 통상적인 방식으로 세정, 건조 및 정제해 화학식 IX 의 화합물을 수득한다.

<118> 이어서, 화학식 IX 의 화합물, 예를 들어 (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-프로피온아미드를 디클로로메탄에 용해시키고, 4-니트로페닐-클로로포르메이트 및 피리딘과 7 시간 동안 반응시킨다. 통상의 방식으로 워크업 및 정제하여 화학식 VI 의 화합물을 수득한다. 상기 수득한 화합물 및 화학식 III 의 화합물, 예를 들어 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민을 24 시간 동안 실온에서 반응시킨다. 모든 휘발성 성분들을 증발시킨 후, 통상의 방식으로 정제하여 화학식 I 의 화합물을 수득한다.

<119> 도식 3



<120>

<121> 상기 도식에서, A¹ 및 R¹ 은 상기에 기술한 바와 같다;

<122> 도식 3 에 따라, 화학식 IV 의 화합물을 하기와 같이 제조할 수 있다:

<123> 화학식 XI 의 화합물, 예를 들어 ((S)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일)-카르바미산 tert-부틸 에스테르를 DMF 중에 용해시키고, 수소화나트륨으로 처리한다. 0.5 시간 동안 교반 후, 화학식 XII 의 화합물, 예를 들어 벤질 2-브로모에틸 에테르를 첨가하고, 반응 혼합물을 6 시간 동안 교반한다. 다르게는, 화학식 XI 의 화합물, 예를 들어 ((S)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일)-카르바미산 tert-부틸 에스테르를, 화학식 XIV 의 화합물, 예를 들어 1,1,1-트리플루오로-2,3-에폭시프로판과 DMF 중에서 용해시키고, 22 시간 동안 90 °C 에서 교반한다. 통상의 방식으로 세정, 건조 및 정제하여 화학식 XII 의 화합물을 수득한다.

<124> 이어서, 화학식 XII 의 화합물 및 트리플루오로아세트산을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 3 시간 동안 실온에서 교반한다. 통상적인 방식으로 워크업 및 정제하여 화학식 IV 의 화합물을 수득한다.

<125> 화학식 I 의 화합물을 상응하는 산 부가염으로 전환시킬 수 있다. 상기 전환은 적어도 화학량적 양의 적절한 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 및 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등으로 처리함으로써 달성된다. 전형적으로, 자유 염기를 불활성 유기 용매, 예컨대 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 클로로포름, 에탄올 또는 메탄올 등에서 용해하고, 산을 유사한 용매 중에 첨가한다. 온도는 0 °C 내지 50 °C 에서 유지한다. 생성 염은 자발적으로 침전되거나 또는 용액 중에서 덜 극성인 용매로 도출할 수 있다.

<126> 화학식 I 의 화합물의 산 부가염은 적어도 화학량적 당량의 적합한 염기, 예컨대, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 암모니아 등으로 처리함으로써 상응하는 자유 염기로 전환될 수 있다.

<127> 화학식 I 의 화합물 및 이의 약학적으로 이용가능한 부가염은 중요한 약리적 특성을 지닌다. 특히, 본 발명의 화합물은 γ-세크레타아제를 저해할 수 있음이 발견되었다.

<128> 화합물을 이하에 제공된 시험에 따라 조사하였다.

<129> γ-세크레타아제 어세이 설명

<130> 시험 화합물의 활성을 γ-세크레타아제 활성에 의한 적합한 기질의 단백질분해 절단을 측정하는 어세이로 평가할 수 있다. 상기 어세이는 예를 들면, γ-세크레타아제의 기질이 그의 세포질 도메인에서 전사 인자에 융합되는 세포내 어세이일 수 있다. 세포에 상기 융합 유전자 및 리포터 유전자, 예를 들면 반딧불이의 루시페라아제 (firefly luciferase) 를 트랜스펙션 (transfection) 하는데, 이의 발현은 전사 인자에 의해 강화된다. γ-세크레타아제에 의한 융합된 기질의 절단으로, 적절한 어세이에서 모니터링될 수 있는 리포터 유전자가 발현될 것이다. γ-세크레타아제 활성은 또한, 예를 들어 γ-세크레타아제 복합체를 함유하는 세포 용해질이 Aβ 펩티드로 절단되는 적절한 APP-유도 기질로 인큐베이션되는 무(無)세포 시험관내 어세이에서 결정될

수 있다. 상기 펩티드 생성량은 특이적 ELISA 어세이로 측정할 수 있다. 신경세포성 기원의 세포주는 특이적 ELISA 어세이로 측정될 수 있는 Aβ 펩티드를 분비한다. γ-세크레테아제를 저해하는 화합물로의 처리는 Aβ 분비량을 감소시키기 때문에 이로써 저해를 측정한다.

<131> γ-세크레테아제 활성의 시험관 내 어세이에서는 γ-세크레테아제의 공급원으로서의 HEK293 막 분획 및 재조합 APP 기질을 이용한다. 후자는 E.coli 내 조절가능한 발현 벡터, 예컨대 pEt15 에서 발현되는 정제용 6x히스 티딘 꼬리에 융합된 인간 APP 의 C-말단 100 아미노산으로 이루어져 있다. 상기 재조합 단백질은 세포의 도메인의 γ-세크레테아제 절단 후에 발생하고 γ-세크레테아제 기질을 구성하는 감축된 (truncated) APP 단편에 해당한다. 어세이 원리는 문헌 [Li YM 등, PNAS 97(11), 6138-6143 (2000)] 에 기재되어 있다. Hek293 세포는 기계적으로 파괴되고 미세소체 분획이 분별원심분리로 단리된다. 막은 세정제 (0.25 % CHAPSO) 에서 가용화되고 APP 기질로 인큐베이션된다. 기질의 γ-세크레테아제 절단으로 생성된 Aβ 펩티드는 하기에 기재된 바와 같이 특이적 ELISA 어세이로 검출된다 (Brockhaus M et al, Neuroreport 9(7), 1481-1486 (1998)).

<132> 바람직한 화합물은 IC₅₀ < 0.1 (μM) 을 보인다. 하기 목록에서 γ-세크레테아제 저해에 대한 데이터 일부를 기술하였다:

| 실시에 번호 | 시험관 내 IC ₅₀ | 실시에 번호 | 시험관 내 IC ₅₀ |
|--------|------------------------|--------|------------------------|
| 1 | 0.010 | 38 | 0.012 |
| 2 | 0.006 | 39 | 0.016 |
| 3 | 0.001 | 40 | 0.005 |
| 4 | 0.009 | 41 | 0.480 |
| 5 | 0.011 | 42 | 0.001 |
| 6 | 0.002 | 43 | 0.013 |
| 7 | 0.022 | 44 | 0.009 |
| 8 | 0.006 | 45 | 0.009 |

<133>

| | | | |
|----|-------|----|-------|
| 9 | 0.019 | 46 | 0.002 |
| 10 | 0.049 | 47 | 0.755 |
| 11 | 0.007 | 48 | 0.014 |
| 12 | 0.010 | 49 | 0.157 |
| 13 | 0.010 | 50 | 0.016 |
| 14 | 0.008 | 51 | 0.007 |
| 15 | 0.001 | 52 | 0.010 |
| 16 | 0.003 | 53 | 0.009 |
| 17 | 0.004 | 54 | 0.008 |
| 18 | 0.007 | 55 | 0.012 |
| 19 | 0.004 | 56 | 0.002 |
| 20 | 0.003 | 57 | 0.090 |
| 21 | 0.001 | 58 | 0.008 |
| 22 | 0.002 | 59 | 0.190 |
| 23 | 0.016 | 60 | 0.004 |
| 24 | 0.034 | 61 | |
| 25 | 0.006 | 62 | 0.001 |
| 26 | 0.001 | 63 | 0.002 |
| 27 | 0.004 | 64 | 0.010 |
| 28 | 0.068 | 65 | 0.039 |
| 29 | 0.018 | 66 | 0.001 |
| 30 | 0.075 | 67 | 0.005 |

<134>

| | | | |
|----|-------|----|-------|
| 31 | 0.200 | 68 | 0.009 |
| 32 | 0.018 | 69 | 0.006 |
| 33 | 0.004 | 70 | 0.007 |
| 34 | 0.004 | 71 | 0.006 |
| 35 | 0.022 | 72 | 0.001 |
| 36 | 0.013 | | |
| 37 | 0.018 | | |

<135>

<136>

화학식 I 의 화합물 및 화학식 I 의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 의약, 예를 들어 약학적 제제의 형태로 사용될 수 있다. 약학적 제제는 예를 들어 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전 또는 현탁액의 형태로 경구 투여될 수 있다. 그러나 투여는 또한 예를 들어, 좌약 형태로 직장 투여

또는 주사액의 형태로 비경구 투여로도 행해질 수 있다.

<137> 화학식 I 의 화합물은 약학적 제제 제조를 위한 약학적으로 불활성인, 무기 또는 유기 담체와 함께 가공될 수 있다. 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 위한 이러한 담체로서, 예를 들어, 락토오스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 탈크, 스테아르산 또는 그 염 등을 사용할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 대한 적절한 담체는 예를 들어 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이 있다. 그러나, 활성 물질의 성질에 따라, 연질 젤라틴 캡슐의 경우에는 통상적으로 담체가 필요하지 않다. 용액 및 시럽의 생산에 적합한 담체는 예를 들어, 물, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등이다. 좌약에 적합한 담체는 예를 들어 천연 오일 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반액체 또는 액체 폴리올 등이다.

<138> 또한, 약학적 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 에멀전화제, 감미료, 색소, 향료, 삼투압 변경용 염, 완충액, 차폐제 또는 항산화제를 포함할 수 있다. 이는 또한 기타 치료학적으로 가치있는 물질을 포함할 수 있다.

<139> 화학식 I 의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 치료적 불활성 담체를 함유하는 의약은 본 발명의 목적이며, 화학식 I 의 하나 이상의 화합물 및/또는 약학적으로 허용가능한 산부가염 및 원한다면, 하나 이상의 기타 치료적으로 가치있는 물질을 하나 이상의 치료적 불활성 담체와 함께 생약 투여 형태로 만드는 것을 포함하는, 그의 제조 방법 또한 본 발명의 목적이다.

<140> 본 발명에 따르면, 화학식 I 의 화합물뿐 아니라 그의 약학적으로 허용가능한 염은 γ -세크레타아제 저해에 기반하는 질병, 예컨대 알츠하이머병의 제어 또는 예방에 유용하다.

<141> 투여량은 광범위한 한계점 내에서 다양할 수 있으며, 물론 각 특정 경우의 개별 요건에 맞게 조절되어야 할 것이다. 경구 투여하는 경우, 성인에 대한 투여량은 일일 당 화학식 I 의 화합물 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 이에 상응하는 양으로 다양할 수 있다. 일일 투여량은 단일 투여 또는 분할 투여로 투여될 수 있고, 게다가 지시된 경우에는 그 상한선이 초과될 수 있다.

<142> a) 정제 제형화 (습식 과립화)

| 항목 | 성분 | mg/정제 | | | |
|----|-------------|-------|-------|--------|--------|
| | | 5 mg | 25 mg | 100 mg | 500 mg |
| 1. | 화학식 I 의 화합물 | 5 | 25 | 100 | 500 |
| 2. | 락토오스 무수 DTG | 125 | 105 | 30 | 150 |
| 3. | Sta-Rx 1500 | 6 | 6 | 6 | 30 |
| 4. | 미정질 셀룰로오스 | 30 | 30 | 30 | 150 |
| 5. | 마그네슘 스테아레이트 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 총 | 167 | 167 | 167 | 831 |

<143>

<144> 제조 절차:

<145> 1. 항목 1, 2, 3 및 4 를 혼합하고, 정제수와 함께 과립화시킨다.

<146> 2. 과립을 50 °C 에서 건조시킨다.

<147> 3. 적합한 분쇄 기구에 과립을 통과시킨다.

<148> 4. 항목 5 를 첨가하고, 3 분간 혼합하고; 적합한 압축기에서 압축시킨다.

<149> b) 캡슐 제형화:

| 항목 | 성분 | mg/캡슐 | | | |
|----|-------------|-------|-------|--------|--------|
| | | 5 mg | 25 mg | 100 mg | 500 mg |
| 1. | 화학식 I 의 화합물 | 5 | 25 | 100 | 500 |
| 2. | 함수 락토오스 | 159 | 123 | 148 | --- |
| 3. | 옥수수 전분 | 25 | 35 | 40 | 70 |
| 4. | 탈크 | 10 | 15 | 10 | 25 |
| 5. | 마그네슘 스테아레이트 | 1 | 2 | 2 | 5 |
| | 총 | 200 | 200 | 300 | 600 |

<150>

<151> 제조 절차:

<152> 1. 항목 1, 2 및 3 을 적합한 혼합기에서 30 분 동안 혼합한다.

<153> 2. 항목 4 및 5 를 첨가하고, 3 분 동안 혼합한다.

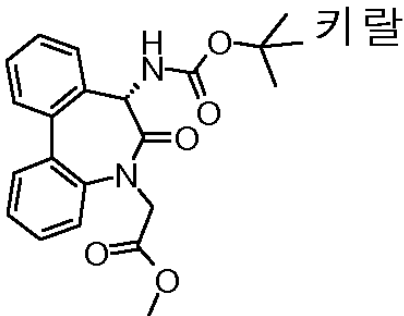
<154> 3. 적합한 캡슐에 충전한다.

<155>

<156> 실시예 1

<157> {(S)-6-옥소-7-[2-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필카르바모일)-프로피오닐아미노]-6,7-디히드로-디벤조[b,d]아제핀-5-일}-아세트산 메틸 에스테르

<158> a) ((S)-7-tert.-부톡시카르보닐아미노-6-옥소-6,7-디히드로-디벤조[b,d]아제핀-5-일)-아세트산 메틸 에스테르

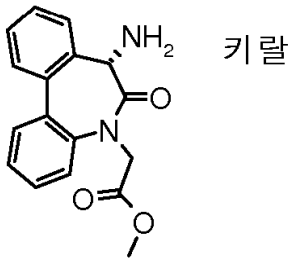


<159>

<160> ((S)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (284 mg, 0.88 mmol) 를 DMF (5 ml) 중에 희석시키고, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 현탁액 60 mg, 1.5 mmol) 으로 처리하였다.

30 분 동안 교반한 후, 메틸 브로모아세테이트 (0.14 ml, 1.5 mmol) 를 첨가하고, 용액을 추가 6 시간 동안 교반했다. pH 를 2N 염화수소를 이용해 1.5 로 조절하고, 에틸 아세테이트 (10 ml) 로 추출했다. 에틸 아세테이트로 수성 상을 역추출한 후, 결합된 유기상을 물 및 포화 수성 염화나타륨으로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 증발 건조되게 했다. 크로마토그래피 (실리카, 용출액 시클로헥산/에틸 아세테이트 88/12) 하여, 희백색의 점성 오일로서 생성물을 수득했다 (63%); MS: m/e= 397(M+H⁺).

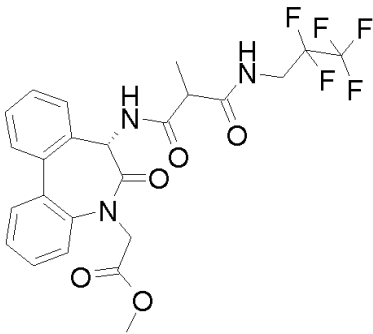
<161> b) ((S)-7-아미노-6-옥소-6,7-디히드로-디벤조[b,d]아제핀-5-일)-아세트산 메틸 에스테르



<162>

<163> ((S)-7-tert-부톡시카르보닐아미노-6-옥소-6,7-디히드로-디벤조[b,d]아제핀-5-일)-아세트산 메틸 에스테르 (60 mg, 0.15 mmol) 를 디클로로메탄 (3 ml) 중에 용해시키고, 0.15 ml (2.3 mmol) 오르토인산으로 처리하고, 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 2N 수성 수산화나트륨으로 pH 를 7.5 으로 조절하고, 디클로로메탄 (5 ml) 으로 희석하고 상들을 분리했다. 유기상을 물 (5 ml) 및 포화 수성 염화나트륨 (5 ml) 으로 추출한 후, 용액을 황산마그네슘으로 건조하고 증발 건조시켰다. 백색 고체 (60%); MS: m/e= 297(M+H⁺), 이를 추가 정제 없이 사용했다.

<164> c) ((S)-6-옥소-7-[2-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필카르바모일)-프로피오닐아미노]-6,7-디히드로-디벤조[b,d]아제핀-5-일)-아세트산 메틸 에스테르



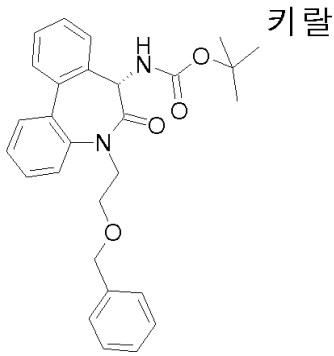
<165>

<166> ((S)-7-아미노-6-옥소-6,7-디히드로-디벤조[b,d]아제핀-5-일)-아세트산 메틸 에스테르 (25 mg, 0.85 mmol) 를 THF 중에 용해시키고, 후속해서 2-메틸-N-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아믹산 (malonic acid)(25 mg, 0.1 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (11.6 mg, 0.85 mmol), N-에틸디소프로필아민 (0.03 ml, 0.17 mmol) 및 EDC (16.5 mg, 0.85 mmol) 로 처리했다. 2.5 시간 동안 주위 온도에서 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하고, 결합된 유기층을 물 (2x 5 ml) 및 포화 수성 염화나트륨 (5 ml) 으로 추출, 배합, 무수황산나트륨으로 건조 및 증발 건조시켰다. 크로마토그래피 (실리카, 용출액 시클로헥산/에틸 아세테이트 65/35) 하여 무색 고체로서 생성물을 수득했다 (70%). MS: m/e= 528 (M+H⁺).

<167> 실시예 2

<168> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

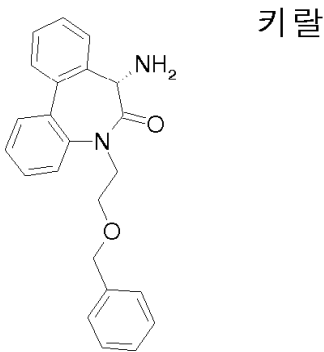
<169> a) [(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-카르바미산 tert-부틸 에스테르



<170>

<171> ((S)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 및 벤질 2-브로모에틸 에테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1a 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조하였다. 백색 결정, mp. 132-134°C (84%). MS: m/e= 459(M+H⁺), mp 133°C.

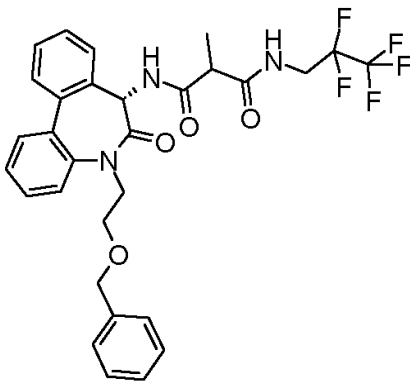
<172> b) (S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온



<173>

<174> [(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1b) 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조하였다. 밝은 황색, 점성 오일 (>98%). MS: m/e= 359(M+H⁺).

<175> c)N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

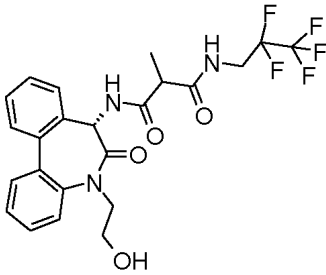


<176>

<177> (S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 2-메틸-N-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드산을 이용해, 표제 화합물 실시예 1c) 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조하였다. 백색 고체 (89% 수율). MS: m/e= 490(M+H⁺).

<178> 실시예 3

<179> N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드



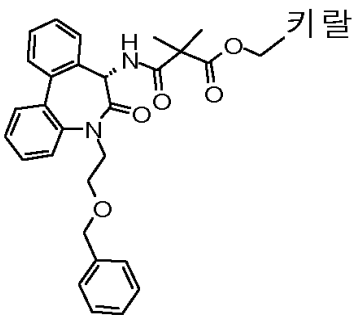
<180>

<181> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드 (113 mg, 0.19 mmol) 를 메탄올 (20 ml) 중에 용해하고 37% 수성 HCl (0.1 ml) 및 탄소 상 팔라듐 (10%, 6 mg) 으로 처리하고 2 일 동안 수소 분위기 하에서 교반하였다. 여과 및 용매 증발 후, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다 (94%). MS: m/e= 450(M+H⁺).

<182> 실시예 4

<183> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

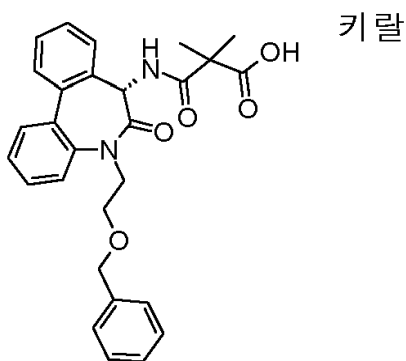
<184> a)N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-말론아미드 에틸 에스테르



<185>

<186> (S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 2,2-디메틸-말론산 모노에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조하였다. 무색 오일 (>98%). MS: m/e= 501(M+H⁺).

<187> b) N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-말론아미드산

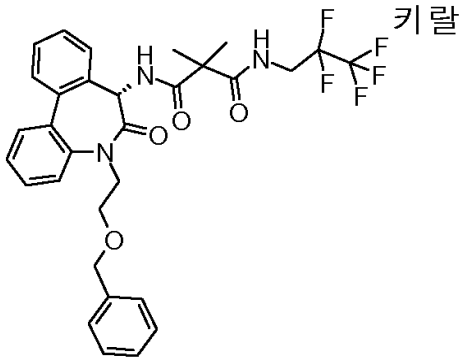


<188>

<189> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-말론아미드 에틸 에스테르 (127 mg, 0.25 mmol) 를 THF (4.5 ml) 및 물 (1.1 ml) 중에 용해시키고, 수산화리튬 (25 mg, 1 mmol) 으로 처리하고, 18 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 혼합물을 수성 포화 탄산나트륨으로 희석하고 에틸

아세테이트로 2 회 추출했다. 수성상을 농축 수성 염화수소를 이용해 pH 0 으로 산성화시키고 에틸 아세테이트로 2 회 추출했다. 산성 유기층을 배합하고, 황산마그네슘으로 건조 및 증발시켜 112 mg (93%) 의 백색 발포체를 수득했다. MS: m/e= 472(M-H⁺).

<190> c) N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드



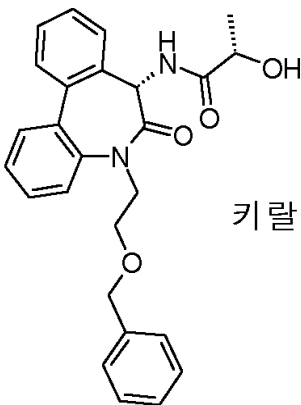
<191>

<192> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-말론아미드 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 백색 고체 (76%). MS: m/e= 604(M+H⁺).

<193> 실시예 5

<194> (2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르

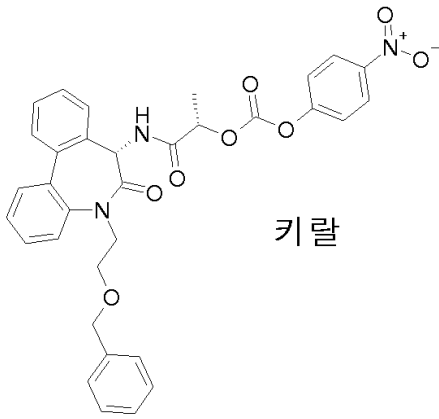
<195> a) (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-프로피온아미드



<196>

<197> (S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 (50 mg, 0.14 mmol) 및 L-(+)-락트산 (14 mg, 0.15 mmol) 을 THF (2 ml) 중에 용해하고, 0°C 로 냉각시키고, 수분 배제 하, 후속적으로 1-히드록시벤조트리아졸 (21 mg, 0.15 mmol), EDC (33 mg, 0.17 mmol) 및 N-디이소프로필-에틸아민 (0.05 ml, 0.28 mmol) 로 처리했다. 30 분 동안 0°C 에서 3 시간 동안 주위 온도에서 교반한 후, 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 (각각 10 ml) 로 희석하고, 상들을 분리하고 유기층을 물, 1N 수성 HCl 및 포화 수성 NaCl 로 추출했다. 황산 마그네슘으로 건조 및 용매 증발 후, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득했다 (98%). MS: m/e= 431(M-H⁺).

<198> b) 탄산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르 4-니트로-페닐 에스테르



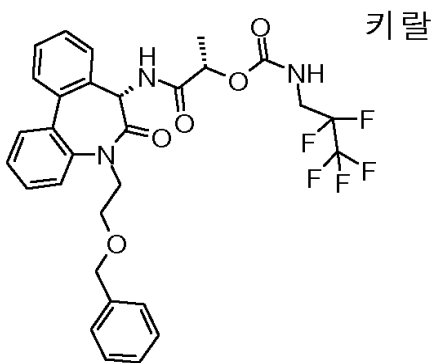
<199>

<200>

(S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-프로피온아미드 (113 mg, 0.26 mmol) 를 디클로로메탄 (2.5 ml) 중에 용해시키고, 후속해서 4-니트로페닐-클로로포르메이트 (96 mg, 0.45 mmol) 및 피리딘 (0.038 ml, 0.47 mmol) 로 처리했다. 7 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 증발 건조시켰다 크로마토그래피 (실리카, 구배: 헵탄/에틸 아세테이트 0 내지 100%) 하여 표제 화합물을 백색, 점성 오일로서 수득했다 (82%). MS: m/e= 596(M+H⁺).

<201>

c) (2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르



<202>

<203>

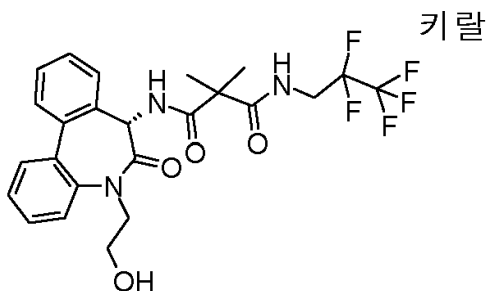
탄산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르 4-니트로-페닐 에스테르 (65 mg, 0.11 mmol) 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민 (663 mg, 4.3 mmol) 을 24 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 모든 휘발성 성분들의 증발 및 실리카 상 크로마토그래피 (구배: 헵탄/에틸 아세테이트 0 내지 80%) 한 후, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다 (>98%). MS: m/e= 606(M+H⁺).

<204>

실시예 6

<205>

N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드



<206>

<207>

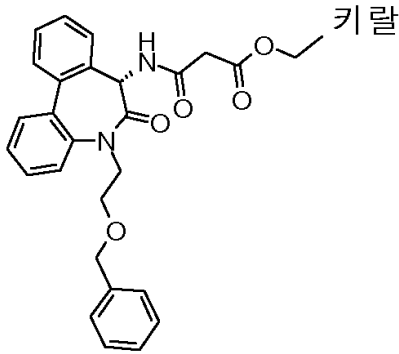
N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜

타플루오로-프로필)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다 (>98%). 백색 고체. MS: m/e= 514(M+H⁺).

<208> 실시예 7

<209> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

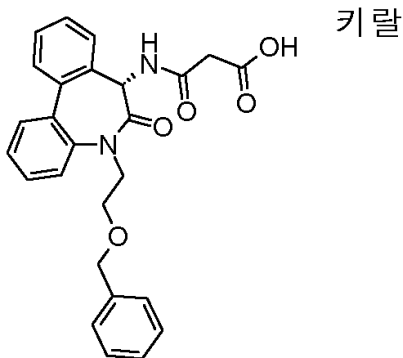
<210> a) N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-말론아미드 에틸 에스테르



<211>

<212> (S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 말론산 모노에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에서 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 무색 오일 (>98%). MS: m/e=473(M+H⁺).

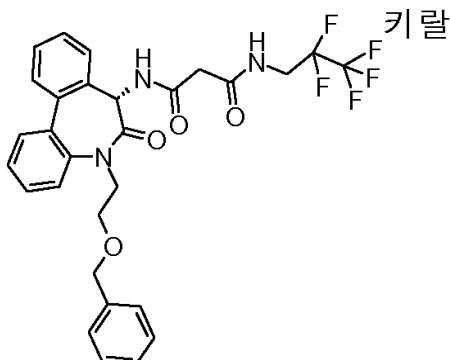
<213> b) N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-말론아미드



<214>

<215> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-말론아미드 에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 4b 와 동일한 방식으로 제조하였다. 백색, 점성 오일 (95%). MS: m/e= 443(M+H⁺).

<216> c) N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

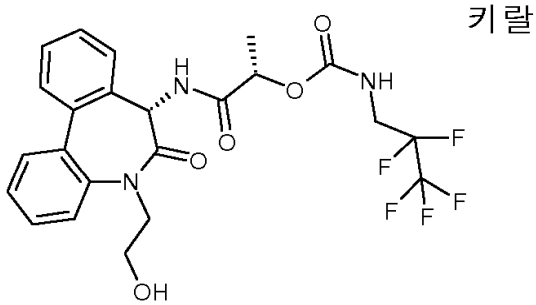


<217>

<218> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-말론아미드 및 N-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필 아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 와 동일한 방식으로 제조하였다 (73%). 백색 고체. MS: m/e= 576(M+H⁺).

<219> 실시예 8

<220> (2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르

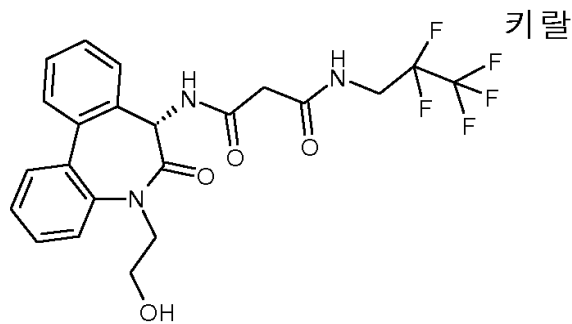


<221>

<222> (2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 에서와 동일한 방식으로 제조하였다 (96%). 백색 고체. MS: m/e= 516(M+H⁺).

<223> 실시예 9

<224> N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

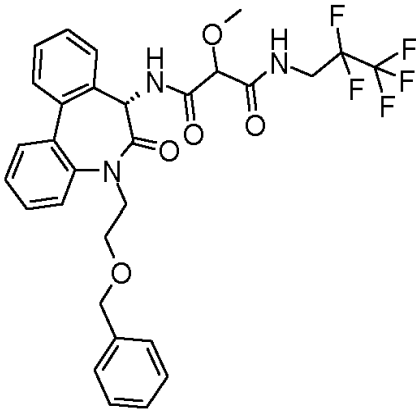


<225>

<226> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조하였다 (>98%). 백색 고체. MS: m/e= 486(M+H⁺).

<227> 실시예 10

<228> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메톡시-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

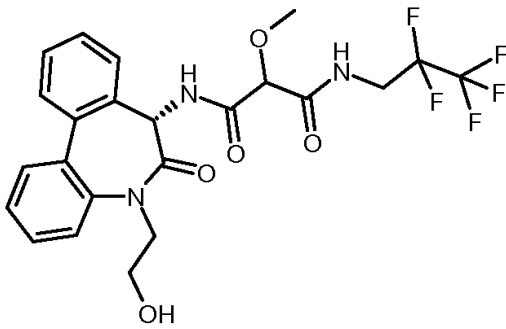


<229>

<230> (S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 2-메톡시-N-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드산을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에서와 동일한 방식으로 제조하였다 (99%). 백색 고체. MS: m/e= 606(MH⁺).

<231> 실시예 11

<232> N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메톡시-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드



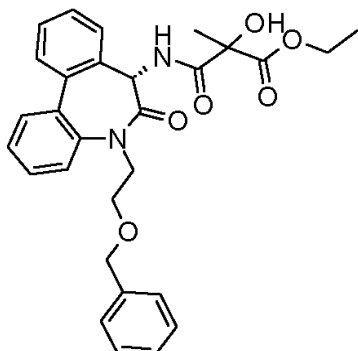
<233>

<234> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메톡시-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조하였다 (97%). 백색 고체. MS: m/e= 516(MH⁺).

<235> 실시예 12

<236> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

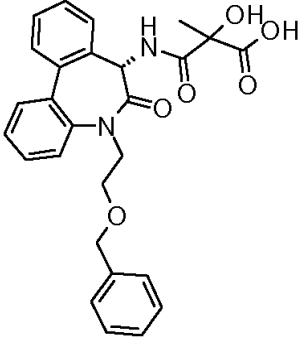
<237> a) N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-2-메틸-말론아미드 산 에틸 에스테르



<238>

<239> (S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 2-히드록시-2-메틸-말론산 모노에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술된 바와 동일한 방식으로 제조하였다. 백색 고체 (>98%). MS: m/e= 503(MH⁺).

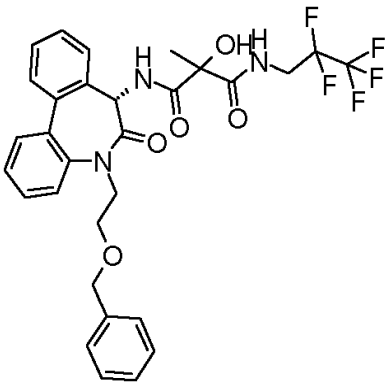
<240> b) N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-2-메틸-말론아미드 산



<241>

<242> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-2-메틸-말론아미드 에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 4b 와 동일한 방식으로 제조하였다. 백색 고체 (90%). MS: m/e= 473(MH⁺).

<243> c) N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드



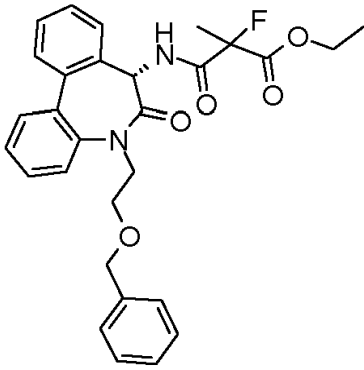
<244>

<245> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-2-메틸-말론아미드 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 와 동일한 방식으로 제조하였다 (59%). 백색 고체. MS: m/e= 606(MH⁺).

<246> 실시예 13

<247> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

<248> a) N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아미드 에틸 에스테르



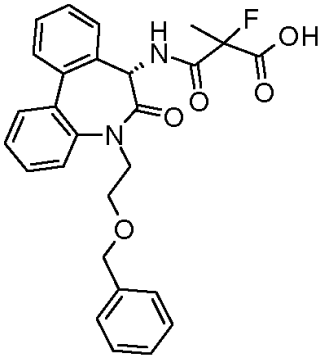
<249>

<250>

(S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 2-플루오로-2-메틸-말론산 모노에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술된 바와 동일한 방식으로 제조하였다. 무색 오일 (>98%). MS: m/e= 505(M+H⁺).

<251>

b) N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아미드 산



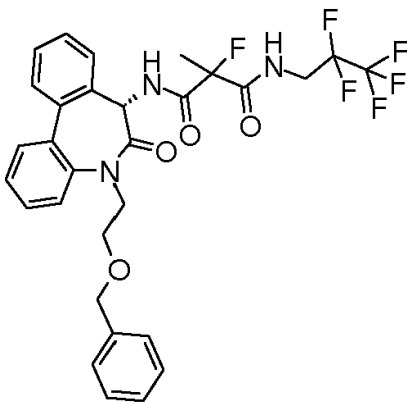
<252>

<253>

N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아미드 산 에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 4b 와 동일한 방식으로 제조하였다. 무색 오일 (85%). MS: m/e= 4757(M-H⁺).

<254>

c) N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드



<255>

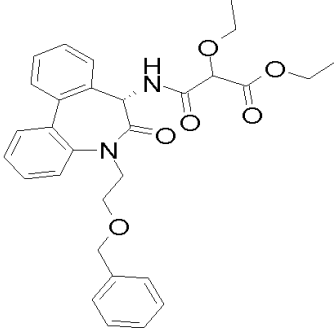
<256>

N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아미드 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술된 바와 동일한 방식으로 제조하였다. 백색 고체. (64%). MS: m/e= 608(M+H⁺).

<257> 실시예 14

<258> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-에톡시-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

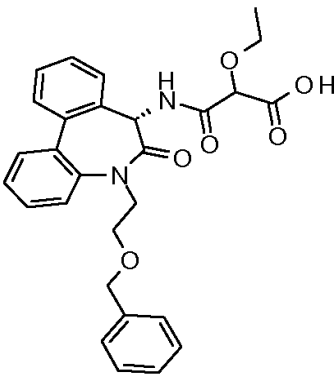
<259> a) N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-에톡시-말론아미드 에틸 에스테르



<260>

<261> (S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 2-에톡시-말론산 모노에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조하였다. 무색 오일 (94%). MS: m/e= 517(M+H⁺).

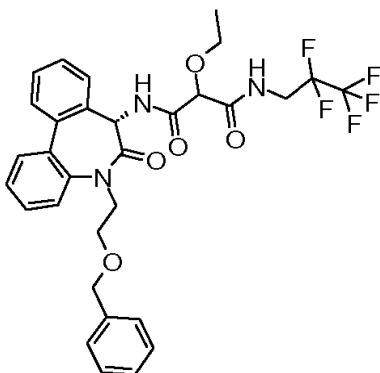
<262> b) N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-에톡시-말론아미드



<263>

<264> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-에톡시-말론아미드 에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 4b 와 동일한 방식으로 제조하였다. 무색 오일 (88%). MS: m/e= 487(M-H⁺).

<265> c) N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-에톡시-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

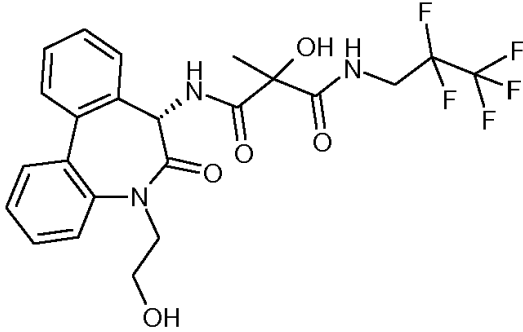


<266>

<267> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-에톡시-말론아미드 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조하였다. 백색 고체. (82%). MS: m/e= 620(M+H⁺).

<268> 실시예 15

<269> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

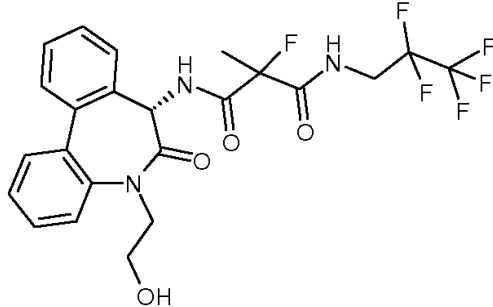


<270>

<271> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조하였다. 백색 고체 (>98%). MS: m/e= 516(M+H⁺).

<272> 실시예 16

<273> 2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

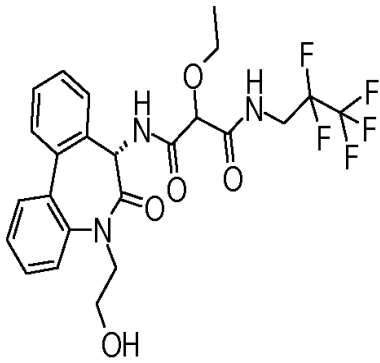


<274>

<275> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조하였다. 백색 고체 (94%). MS: m/e= 518(M+H⁺).

<276> 실시예 17

<277> 2-에톡시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드



<278>

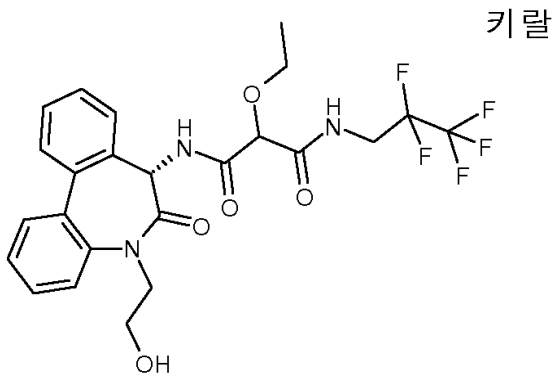
<279> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-에톡시-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조하였다. 백색 고체 (83%). MS: m/e= 530(MH⁺).

<280>

실시예 18

<281>

(S 또는 R)-2-에톡시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드, 예피머 A



<282>

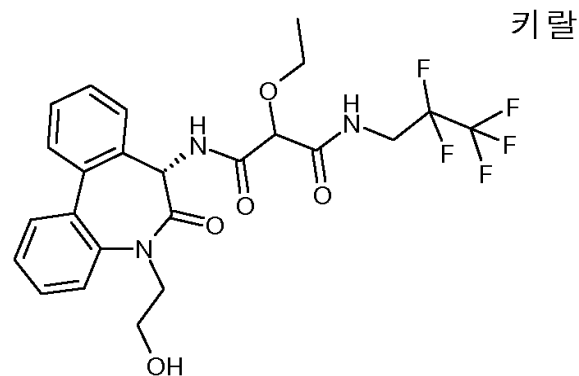
<283> 2-에톡시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드 (Chiralpak AD 상 HPLC, 용출액 헵탄/에틸 아세테이트 3/7) 를 분리하여, 표제 화합물을 음의 회전 (negative rotation) 을 가진 제 1 의 용출 물질로서 수득하였다. 회백색, 점성 오일 (39%). MS: m/e= 530(MH⁺).

<284>

실시예 19

<285>

[R 또는 S] 2-에톡시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드, 예피머 B



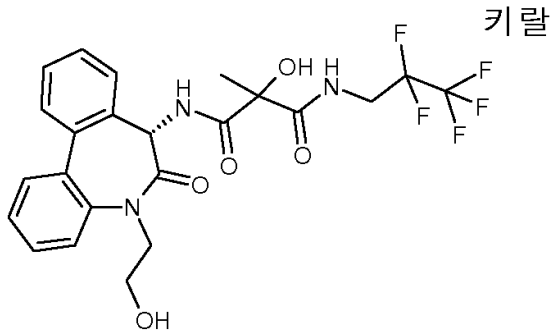
<286>

<287> 2-에톡시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타

플루오로-프로필)-말론아미드 (Chiralpak AD 상 HPLC, 용출액 헵탄/에틸 아세테이트 3/7) 를 분리해 음의 회전을 가진 제 2 의 용출 물질로서 표제 화합물을 수득했다. 회백색, 점성 오일 (52%). MS: m/e= 530(M+H⁺).

<288> 실시예 20

<289> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드, 에피머 A

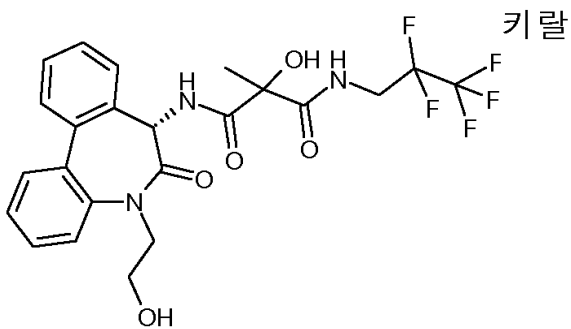


<290>

<291> 키랄 HPLC (Chiralpak OD) 상에서 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드를 분리해, 음의 회전을 가진 제 1 의 용출 물질로서 표제 화합물을 수득했다 (36%). 백색 고체. MS: m/e= 516(M+H⁺).

<292> 실시예 21

<293> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드 에피머 B



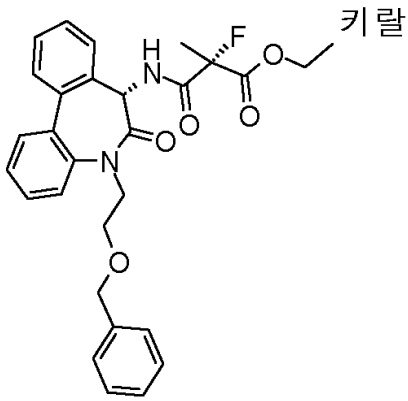
<294>

<295> 키랄 HPLC (Chiralpak OD) 상에서 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드를 분리해 음의 회전을 가진 제 2 의 용출 물질로서 표제 화합물을 수득했다 (38%). 백색 고체. MS: m/e= 516(M+H⁺).

<296> 실시예 22

<297> (R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

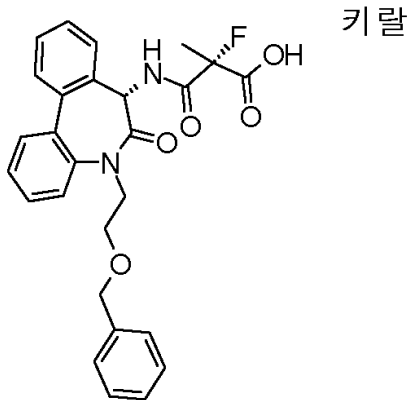
<298> a) (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아미드 에틸 에스테르



<299>

<300> (S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 (S)-2-플루오로-2-메틸-말론산 모노에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기재한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 밝은 황색 오일 (>98%). MS: m/e= 505(M+H⁺).

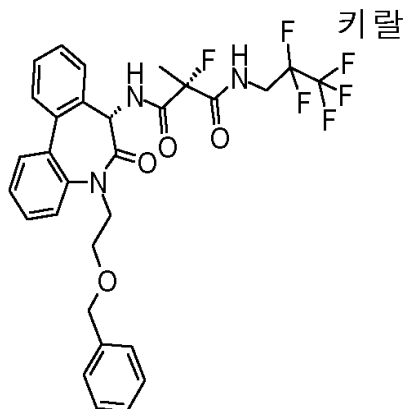
<301> b) (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아믹산



<302>

<303> (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아믹산 에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 4b 에 기재한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 백색 고체. (71%). MS: m/e= 475(M-H⁺).

<304> c) (R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-말론아미드



<305>

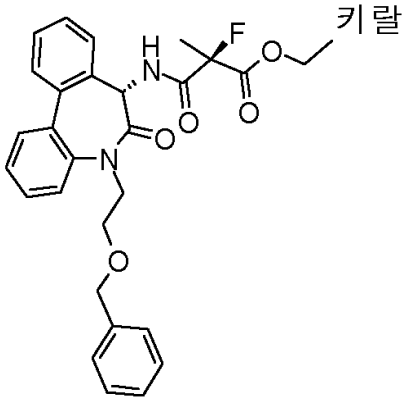
<306> (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아믹산 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기재한 바와 동일한 방식으

로 제조했다. 백색 고체 (74%). MS: m/e= 608(M+H⁺).

<307> 실시예 23

<308> (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

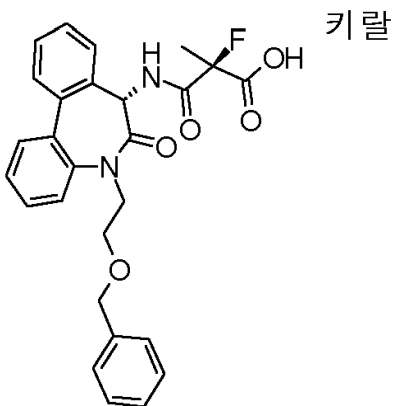
<309> a) (R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아믹산 에틸 에스테르



<310>

<311> (S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 (R)-2-플루오로-2-메틸-말론산 모노에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 밝은 황색 오일 (96%). MS: m/e= 505(M+H⁺).

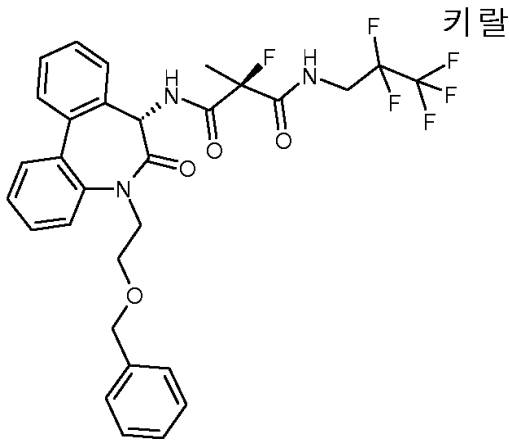
<312> b) (R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아믹산



<313>

<314> (R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아믹산 에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 4b 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 백색 고체. (83%). MS: m/e= 475(M+H⁺).

<315> c) (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드



<316>

<317> (R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아미드 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 백색 고체 (63%). MS: m/e= 608(MH⁺).

<318>

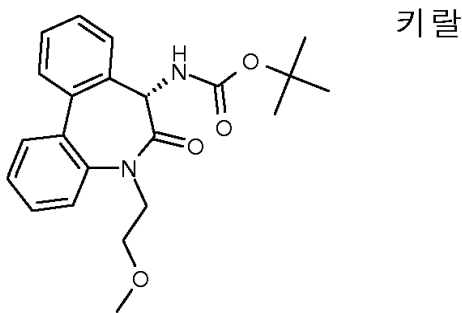
실시예 24

<319>

N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

<320>

a) [(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-5-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르

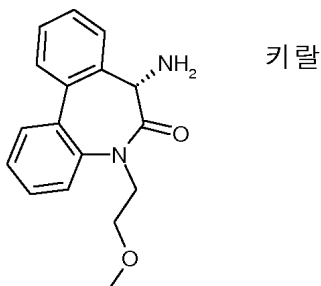


<321>

<322> ((S)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 및 1-브로모-2-메톡시-에탄을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1a 와 동일한 방식으로 제조했다. 분홍색 고체 (90%). MS: m/e= 383(MH⁺).

<323>

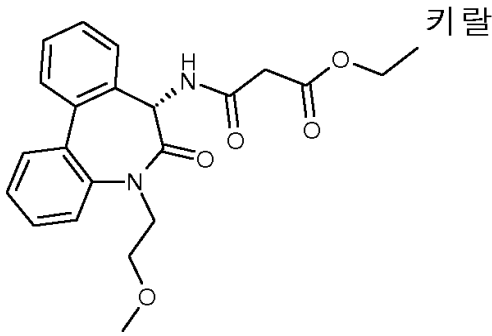
b) (S)-7-아미노-5-(2-메톡시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온



<324>

<325> [(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-5-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (637 mg, 1.7 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (10 당량) 을 디클로로메탄 (10 ml) 중에 용해시키고, 3 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 실시예 1b 에서 기술된 바와 같이 워크업 및 단리하여 무색 점성 오일로서 표제 화합물을 수득했다 (99%). MS: m/e= 283(MH⁺).

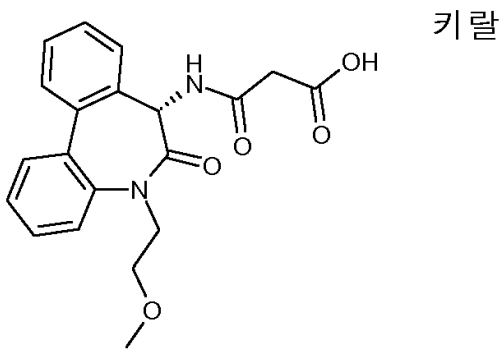
<326> c) N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-말론아미드 에틸 에스테르



<327>

<328> (S)-7-아미노-5-(2-메톡시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 말론산 모노에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 무색, 점성 오일 (>98%). MS: m/e= 397(M+H⁺).

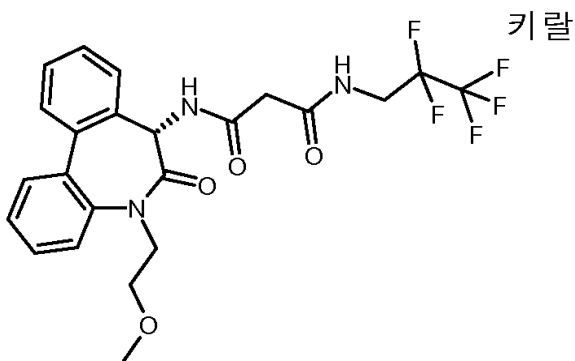
<329> d) N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-말론아미드



<330>

<331> (R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-말론아미드 에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 4b 에 기술된 바와 동일한 방식으로 제조했다. 백색 고체. (85%). MS: m/e= 367(M+H⁺).

<332> e) N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드



<333>

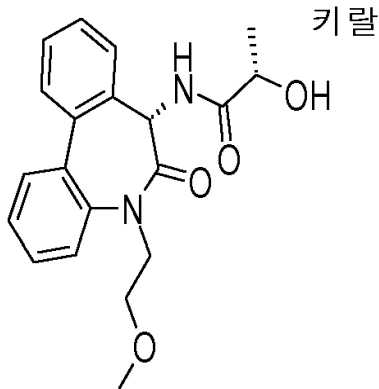
<334> N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-말론아미드 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 백색 고체 (80%). MS: m/e= 500(M+H⁺).

<335> 실시예 25

<336> (2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-카르바민 (S)-1-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조

[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르

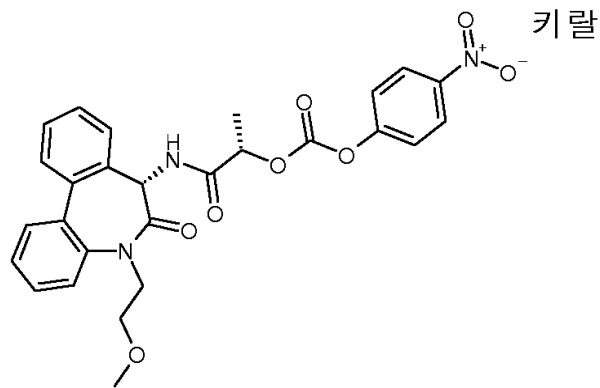
<337> a) (S)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-프로피온아미드



<338>

<339> (S)-7-아미노-5-(2-메톡시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 L-(+)-락트산을 이용해, 표제 화합물을 실시예 5a 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 무색, 점성 오일 (>98%). MS: m/e= 355(M+H⁺).

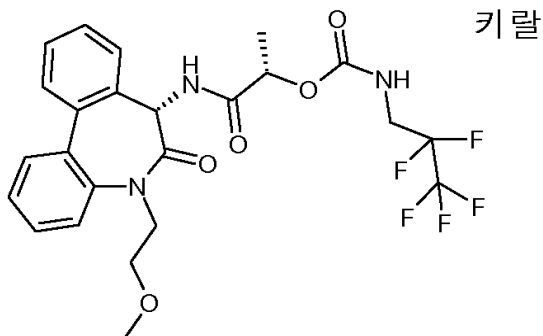
<340> b) 탄산 (S)-1-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르 4-니트로-페닐 에스테르



<341>

<342> (S)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-프로피온아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 5b 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 백색 고체 (89%). MS: m/e= 520(M+H⁺).

<343> c) (2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르



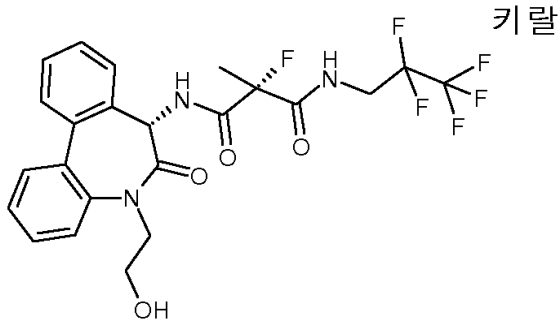
<344>

<345> 탄산 (S)-1-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르 4-니트로-페닐 에스테르 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 5c 에 기술한

바와 동일한 방식으로 제조했다. 백색 고체 (49%). MS: m/e= 530(M+H⁺).

<346> 실시예 26

<347> (R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

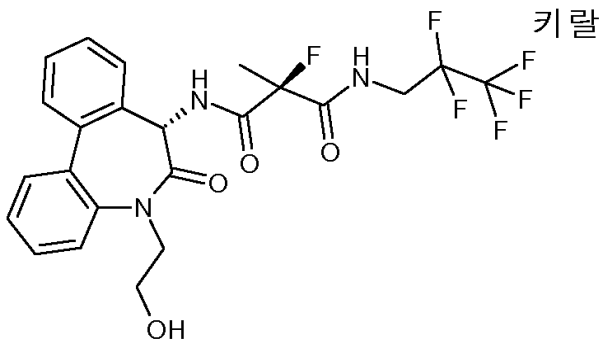


<348>

<349> (R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다 (>98%). 백색 고체. MS: m/e= 518(M+H⁺).

<350> 실시예 27

<351> (S)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

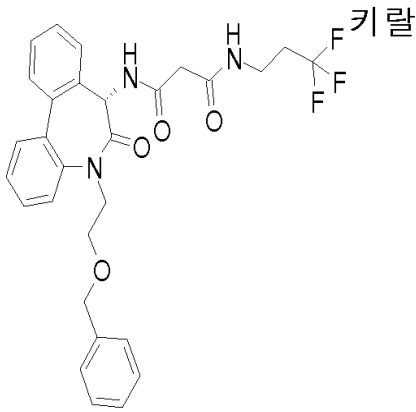


<352>

<353> (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다 (96%). 백색 고체. MS: m/e= 518(M+H⁺).

<354> 실시예 28

<355> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드



<356>

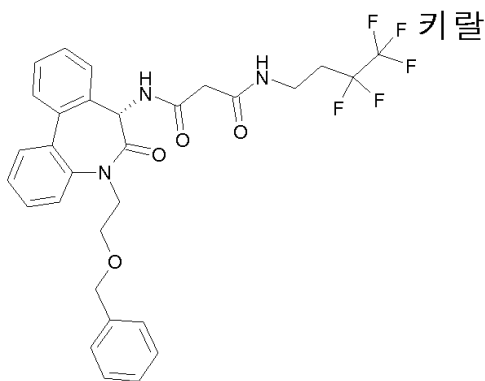
<357> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-말론아미드 및 (3,3,3-트리플루오로프로필아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 무색, 왁스성 고체 (90%). MS: m/e= 540(MH⁺).

<358>

실시예 29

<359>

N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로부틸)-말론아미드



<360>

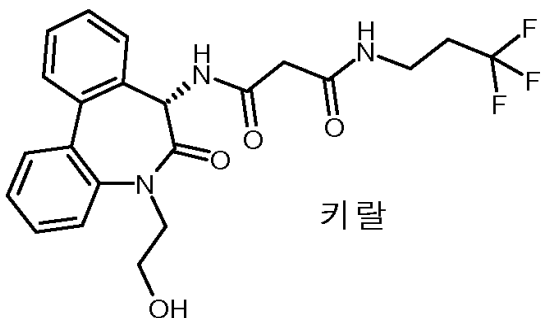
<361> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-말론아미드 및 (3,3,4,4,4-펜타플루오로부틸아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 무색, 왁스성 고체 (98%). MS: m/e= 590(MH⁺).

<362>

실시예 30

<363>

N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드



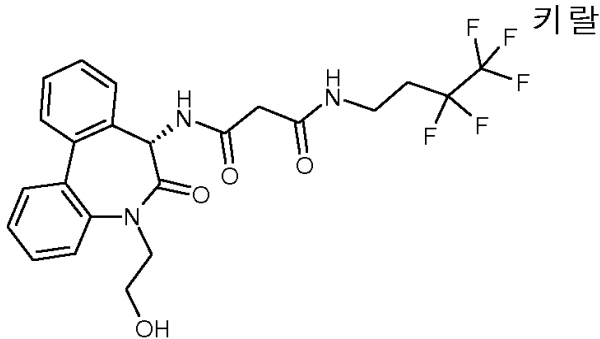
<364>

<365> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다 (85%). 백색 고체. MS:

$m/e = 450(M+H^+)$.

<366> 실시예 31

<367> N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드



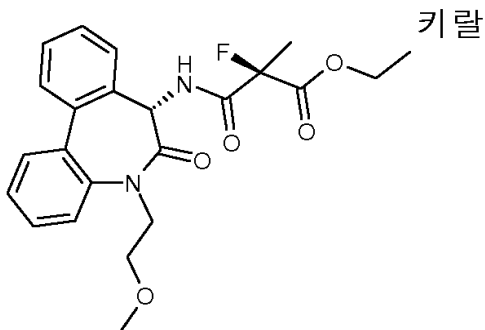
<368>

<369> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다 (>98%). 밝은 갈색 고체. MS: $m/e = 500(M+H^+)$.

<370> 실시예 32

<371> (S)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

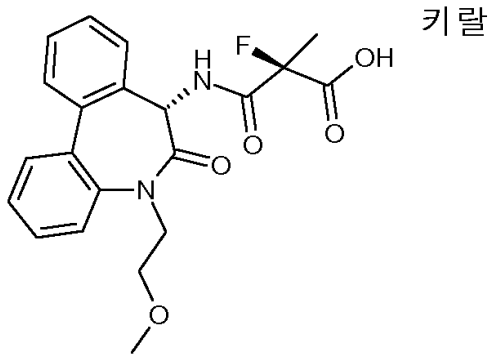
<372> a) (R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-말론아미드 에틸 에스테르



<373>

<374> (S)-7-아미노-5-(2-메톡시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 (R)-2-플루오로-2-메틸-말론산 모노에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 무색 오일 (59%). MS: $m/e = 429(M+H^+)$.

<375> b) (R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-말론아미드



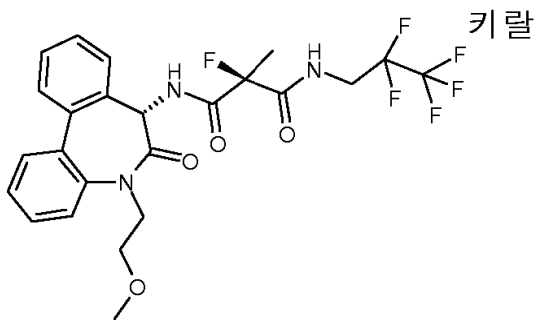
<376>

<377>

(R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-말론아미드 에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 4b 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조하였다. 백색 반고체. (>98%). MS: m/e= 399(M-H⁺).

<378>

c) (S)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드



<379>

<380>

(R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-말론아미드 산 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 백색 고체 (69%). MS: m/e= 532(M+H⁺).

<381>

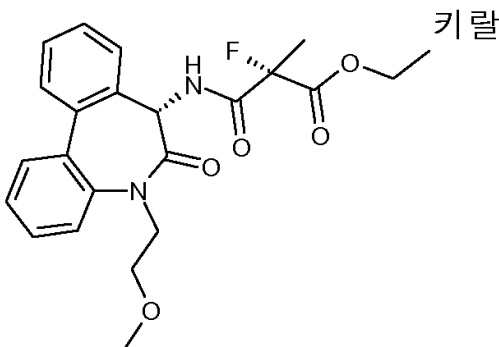
실시예 33

<382>

(R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

<383>

a) (S)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-말론아미드 산 에틸 에스테르

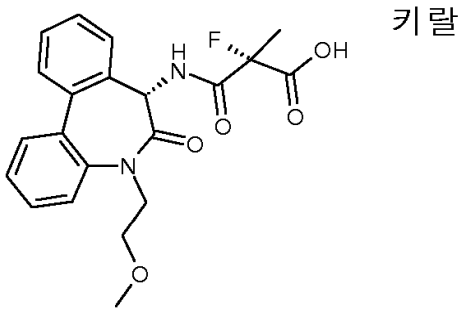


<384>

<385>

(S)-7-아미노-5-(2-메톡시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 (S)-2-플루오로-2-메틸-말론산 모노에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 무색 오일 (50%). MS: m/e= 429(M+H⁺).

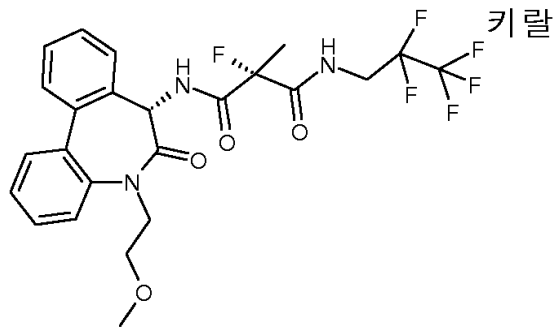
<386> b) (S)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-말론아미드



<387>

<388> (S)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-말론아미드 산 에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 4b 에 기술된 바와 동일한 방식으로 제조하였다. 백색 고체. (>98%). MS: m/e= 399(M-H⁺).

<389> c) (R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드



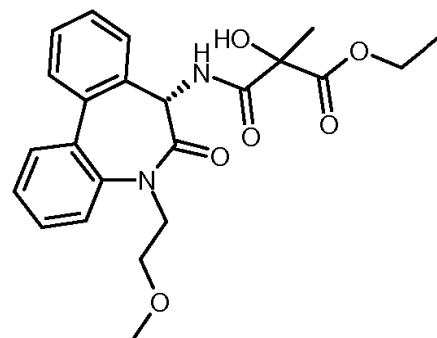
<390>

<391> (S)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-말론아미드 산 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 백색 고체 (71%). MS: m/e= 532(M+H⁺).

<392> 실시예 34

<393> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

<394> a) 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-말론아미드 산 에틸 에스테르

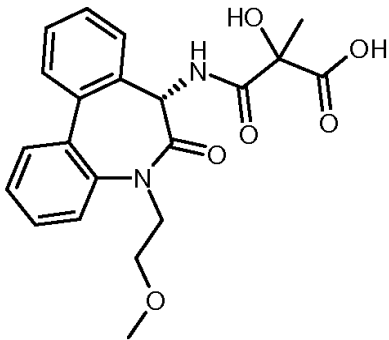


<395>

<396> (S)-7-아미노-5-(2-메톡시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 2-히드록시-2-메틸-말론산 모노에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 무색 오일. (66%). MS:

m/e= 426(M+H⁺).

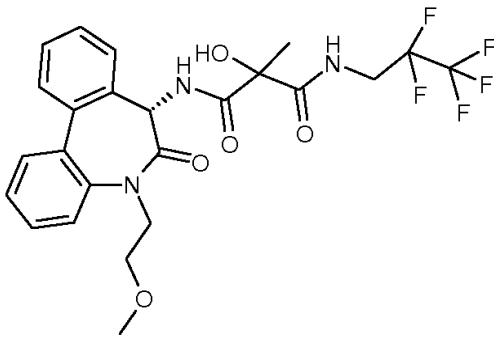
<397> b) 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-말론아믹산



<398>

<399> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-말론아믹산 에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 4b 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 백색 고체. (>98%). MS: m/e= 397(M-H⁺).

<400> c) 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

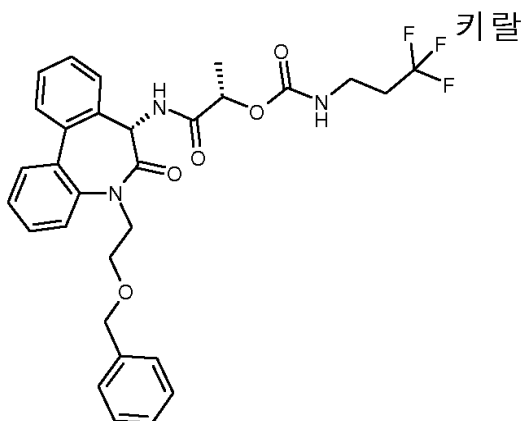


<401>

<402> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-말론아믹산 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 백색 고체 (78%). MS: m/e= 530(M+H⁺).

<403> 실시예 35

<404> (3,3,3-트리플루오로-프로필)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르



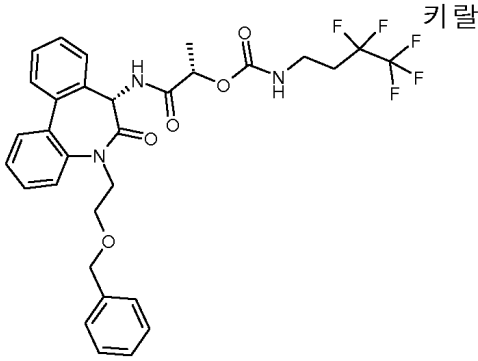
<405>

<406> 탄산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르

르 4-니트로-페닐 에스테르 및 3,3,3-트리플루오로프로필아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 5c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 무색, 왁스성 고체 (94%). MS: m/e= 570(M+H⁺).

<407> 실시예 36

<408> (3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르

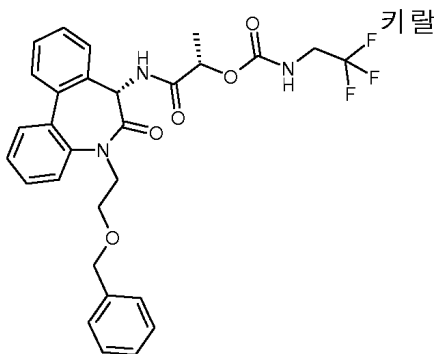


<409>

<410> 탄산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르 르 4-니트로-페닐 에스테르 및 3,3,4,4,4-펜타플루오로부틸아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 5c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 백색 고체 (97%). MS: m/e= 620(M+H⁺).

<411> 실시예 37

<412> (2,2,2-트리플루오로-에틸)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르

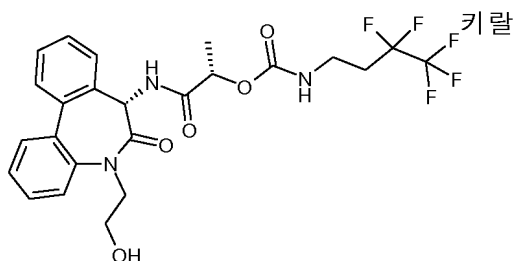


<413>

<414> 탄산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르 르 4-니트로-페닐 에스테르 및 2,2,2-트리플루오로에틸아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 5c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 무색, 왁스성 고체 (94%). MS: m/e= 556(M+H⁺).

<415> 실시예 38

<416> (3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르

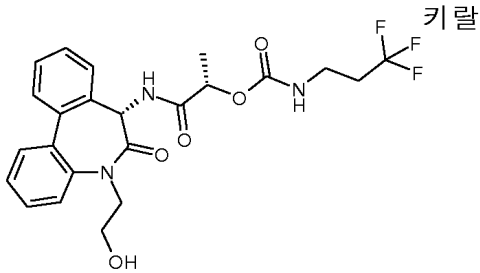


<417>

<418> (3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다 (70%). 황색, 결정, mp 181-184°C. MS: m/e= 530(M+H⁺).

<419> 실시예 39

<420> (3,3,3-트리플루오로-프로필)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르

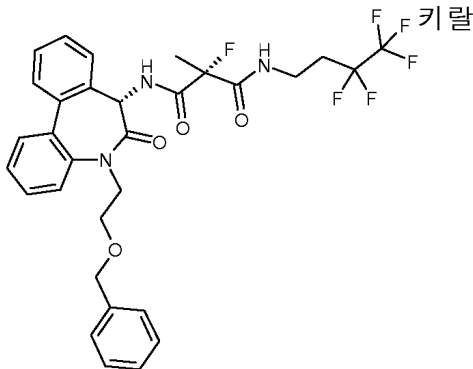


<421>

<422> (3,3,3-트리플루오로-프로필)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다 (72%). 무색, 왁스성 고체. MS: m/e= 480(M+H⁺).

<423> 실시예 40

<424> (R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드

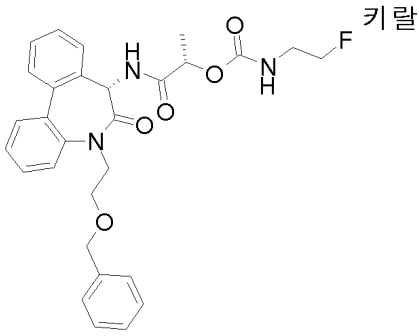


<425>

<426> (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아미드 및 3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 백색 고체 (85%). MS: m/e= 622(M+H⁺).

<427> 실시예 41

<428> (2-플루오로-에틸)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르

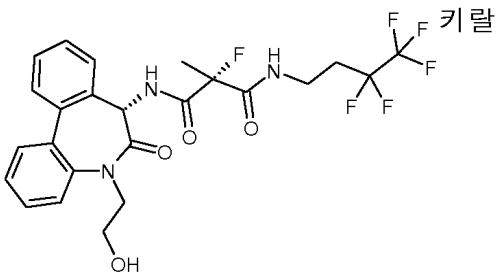


<429>

<430> 탄산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일카르바모일]-에틸 에스테르 4-니트로-페닐 에스테르 (80 mg, 0.13 mmol), 2-플루오로에틸아민 히드로클로라이드 (40 mg, 0.40 mmol) 및 피리딘 (2 ml) 을 밀봉관 내에서 18 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 감압하 휘발성 성분들을 증발시킨 후, 잔류물을 물/에틸 아세테이트로 녹이고, 상들을 분리하고, 유기층을 포화 수성 탄산나트륨으로 5 회, 10% 시트르산으로 2 회 및 포화 수성 염화나트륨으로 1 회 추출하였다. 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 증발시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다 (>98%). MS: m/e= 520(M+H⁺).

<431> 실시예 42

<432> (R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드

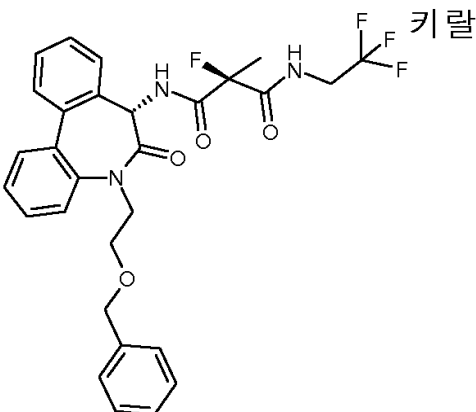


<433>

<434> (R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다. 최종 실리카 크로마토그래피 (20 내지 80% 의 헵탄/에틸 아세테이트 구배) 로 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다 (56%). MS: m/e= 532(M+H⁺).

<435> 실시예 43

<436> (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드



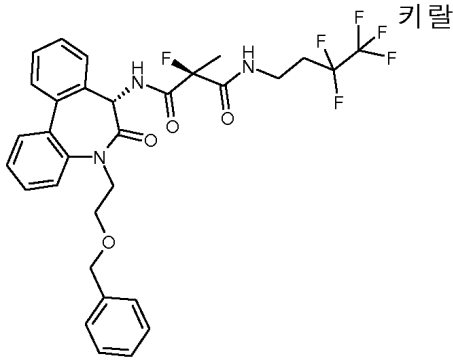
<437>

<438> (R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아

믹산 및 2,2,2-트리플루오로-에틸아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기재한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 최종 실리카 상 크로마토그래피 (5 내지 100% 의 헵탄/에틸 아세테이트 구배) 로 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다 (58%). MS: m/e= 558(M+H⁺).

<439> 실시예 44

<440> (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드

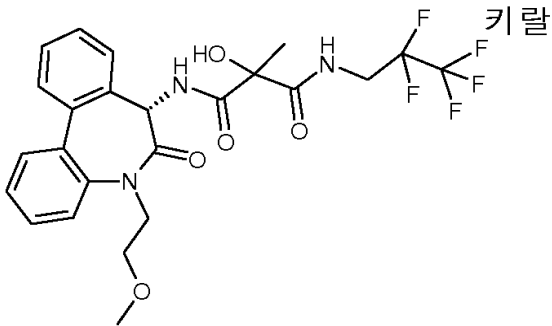


<441>

<442> (R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아미드 및 3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기재한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 백색 고체 (68%). MS: m/e= 622(M+H⁺).

<443> 실시예 45

<444> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드, 에피머 A

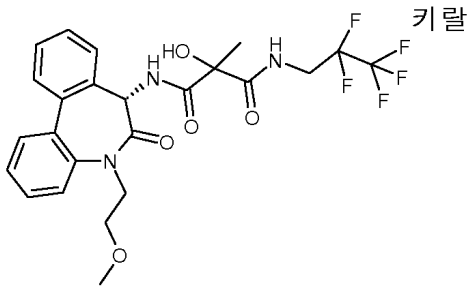


<445>

<446> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드를 키랄 HPLC (Chiralpak AD) 로 분리하여 음의 회전을 가진 제 1 용출 물질로서 표제 화합물을 수득했다. 백색 고체 (33%). MS: m/e= 530(M+H⁺).

<447> 실시예 46

<448> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드, 에피머 B

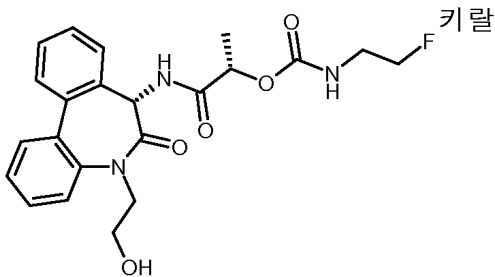


<449>

<450> 키랄 HPLC (Chiralpak AD) 로 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드를 분리하여 음의 회전을 가진 제 2 의 용출 물질로서 표제 화합물을 수득했다. 백색 고체 (39%). MS: m/e= 530(M+H⁺).

<451> 실시예 47

<452> (2-플루오로-에틸)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일 카르바모일]-에틸 에스테르

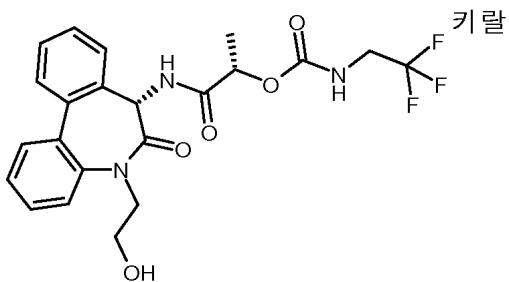


<453>

<454> (2-플루오로-에틸)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일 카르바모일]-에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다 (>98%). 밝은 황색 고체. MS: m/e= 430(M+H⁺).

<455> 실시예 48

<456> (2,2,2-트리플루오로-에틸)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일 카르바모일]-에틸 에스테르

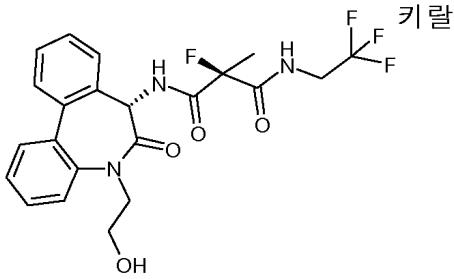


<457>

<458> (2,2,2-트리플루오로-에틸)-카르바산 (S)-1-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일 카르바모일]-에틸 에스테르를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다. 최종 크로마토그래피 (실리카, 구배: 헵탄 중 에틸 아세테이트 5-90%) 하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다 (70%). MS: m/e= 466(M+H⁺).

<459> 실시예 49

<460> (S)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드

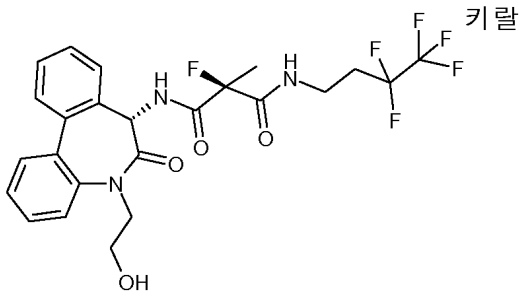


<461>

<462> (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다 (>98%). 밝은 황색 고체. MS: m/e= 468(M+H⁺).

<463> 실시예 50

<464> (S)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드

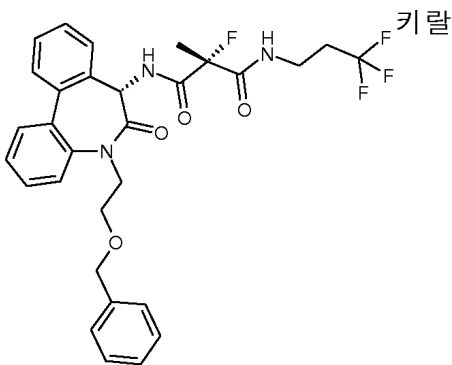


<465>

<466> (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다 (>98%). 백색 고체. MS: m/e= 532(M+H⁺).

<467> 실시예 51

<468> (R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드

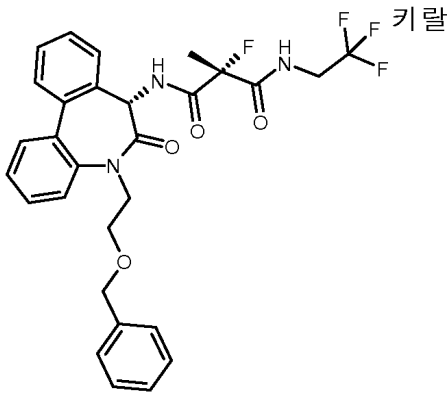


<469>

<470> (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아미드 및 3,3,3-트리플루오로프로필아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 무색, 점성 오일 (72%). MS: m/e= 572(M+H⁺).

<471> 실시예 52

<472> (R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드



<473>

<474>

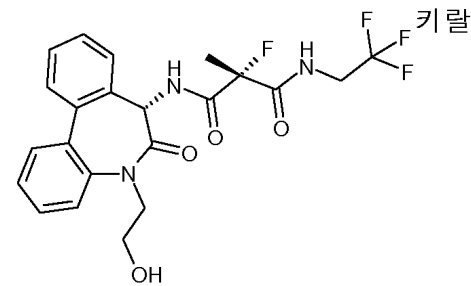
(S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-말론아미드 및 2,2,2-트리플루오로에틸아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 무색, 점성 오일 (73%). MS: m/e= 558(M+H⁺).

<475>

실시예 53

<476>

(R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드



<477>

<478>

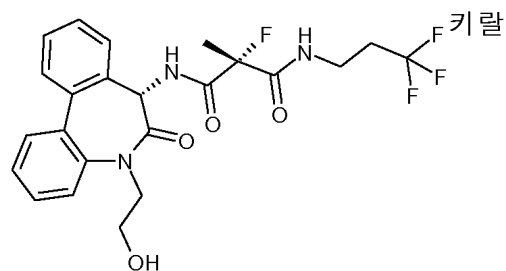
(R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다 (91%). 백색 고체. MS: m/e= 468(M+H⁺).

<479>

실시예 54

<480>

(R)-2-플루오로-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드



<481>

<482>

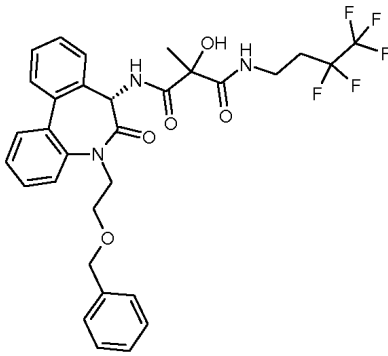
(R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-플루오로-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다 (95%). 회백색 고체. MS: m/e= 482(M+H⁺).

<483>

실시예 55

<484>

N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드

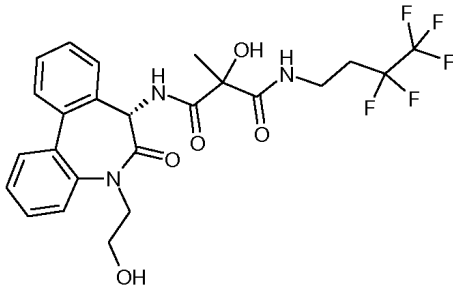


<485>

<486> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-2-메틸-말론아미드 및 3,3,4,4,4-펜타플루오로부틸아민을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 밝은 황색, 점성 오일 (88%). MS: m/e= 620(MH⁺).

<487> 실시예 56

<488> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드

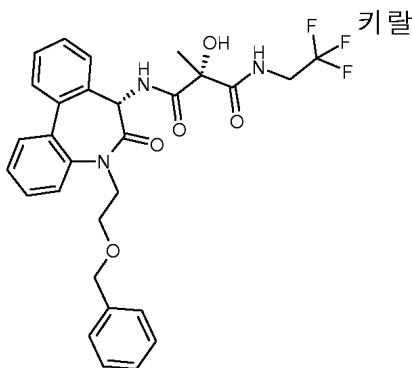


<489>

<490> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다 (92%). 희백색 고체. MS: m/e= 530(MH⁺).

<491> 실시예 57

<492> (R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드

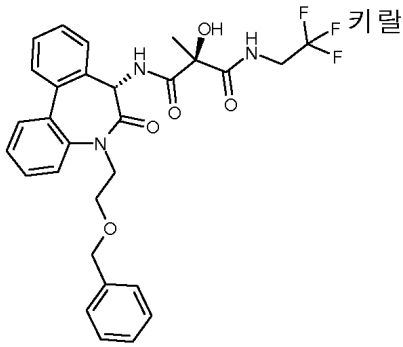


<493>

<494> (S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 (R)-2-히드록시-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 무색, 무정형 고체 (96%). MS: m/e= 556(MH⁺).

<495> 실시예 58

- <496> (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드

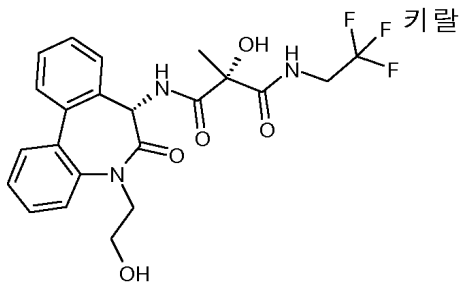


<497>

- <498> (S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 (S)-2-히드록시-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다. 무색, 무정형 고체 (91%). MS: m/e= 556(M+H⁺).

<499> 실시예 59

- <500> (R)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드

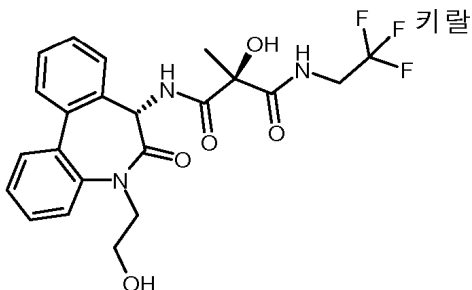


<501>

- <502> (R)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다 (>98%). 백색 고체. MS: m/e= 466(M+H⁺).

<503> 실시예 60

- <504> (S)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드

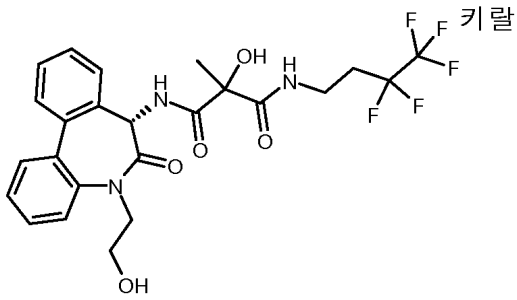


<505>

- <506> (S)-N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-2-메틸-N'-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조했다 (>98%). 백색 고체. MS: m/e= 466(M+H⁺).

<507> 실시예 61

<508> (R 또는 S)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드, 에피머 A

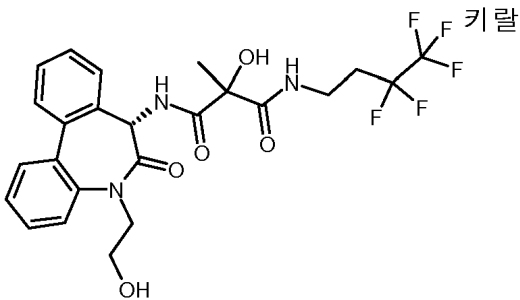


<509>

<510> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드 (Chiralpak AD 상 HPLC, 용출액 헵탄 중 20% 에탄올) 를 분리해 음의 회전을 가진 제 1 의 용출 물질로서 표제 화합물을 수득했다. 백색 고체 (65% 의 th.). MS: m/e= 530(M+H⁺).

<511> 실시예 62

<512> (S 또는 R)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드, 에피머 B

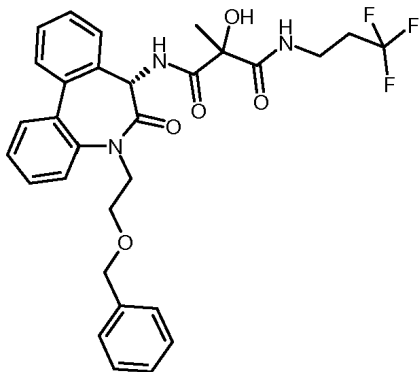


<513>

<514> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-부틸)-말론아미드 (Chiralpak AD 상 HPLC, 용출액 헵탄 중 20% 에탄올) 의 분리로 음의 회전을 가진 제 2 의 용출 물질로서 표제 화합물을 수득했다. 백색 고체 (72% 의 th.). MS: m/e= 530(M+H⁺).

<515> 실시예 63

<516> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드



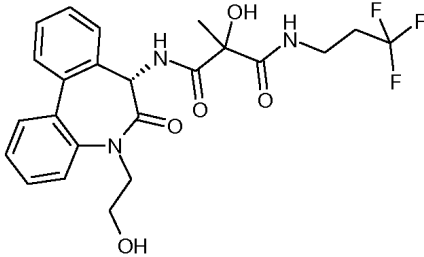
<517>

<518> (S)-7-아미노-5-(2-벤질옥시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 2-히드록시-2-메틸-N-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드산을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조하였다.

무색, 점성 오일 (73%). MS: $m/e = 570(M+H^+)$.

<519> 실시예 64

<520> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드

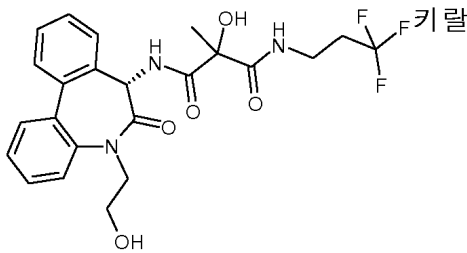


<521>

<522> N-[(S)-5-(2-벤질옥시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-히드록시-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 3 과 동일한 방식으로 제조하였다 (>98%). 백색 고체, mp. 59-62°C. MS: $m/e = 480(M+H^+)$.

<523> 실시예 65

<524> (R 또는 S)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드, 에피머 A

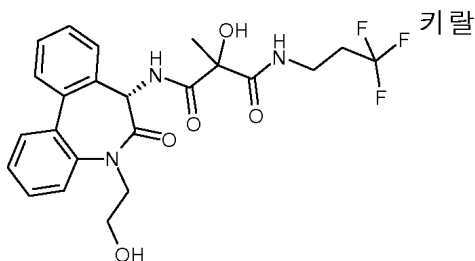


<525>

<526> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드 (Chiralpak AD 상 HPLC, 용출액 헵탄 중 20% 에탄올) 의 분리로 음의 회전을 가진 제 2 의 용출 물질로서 표제 화합물을 수득했다. 회백색 고체, mp. 61-69°C (76% 의 th.). MS: $m/e = 480(M+H^+)$.

<527> 실시예 66

<528> (S 또는 R)-2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드, 에피머 B

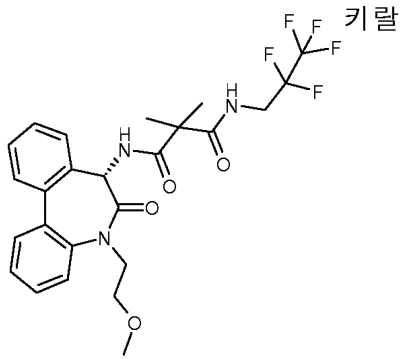


<529>

<530> 2-히드록시-N-[(S)-5-(2-히드록시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2-메틸-N'-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-말론아미드 (Chiralpak AD 상 HPLC, 용출액 헵탄 중 20% 에탄올) 의 분리로 음의 회전을 가진 제 2 의 용출 물질로서 표제 화합물을 수득했다. 회백색 고체, mp 64-71°C (79% 의 th.). MS: $m/e = 480(M+H^+)$.

<531> 실시예 67

<532> N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

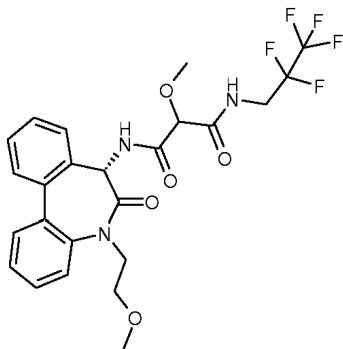


<533>

<534> (S)-7-아미노-5-(2-메톡시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 2,2-디메틸-N-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 와 동일한 방식으로 제조하였다 (74%). 백색 고체. MS: m/e= 528(M+H⁺).

<535> 실시예 68

<536> 2-메톡시-N-[(S)-5-(2-메톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드



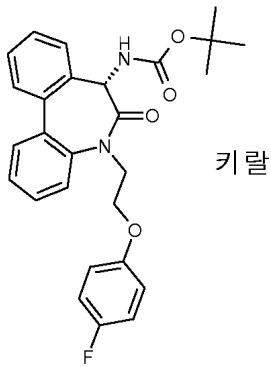
<537>

<538> (S)-7-아미노-5-(2-메톡시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 2-메톡시-N-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 와 동일한 방식으로 제조하였다 (84%). 백색 고체. MS: m/e= 530(M+H⁺).

<539> 실시예 69

<540> N-[(S)-5-[2-(4-플루오로-페녹시)-에틸]-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

<541> a) [(S)-5-[2-(4-플루오로-페녹시)-에틸]-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르



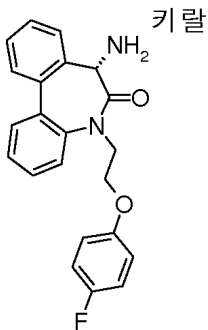
<542>

<543>

((S)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일)-카르복산 tert-부틸 에스테르 및 4-플루오로페녹시-에틸 브로마이드를 이용해, 표제 생성물을 실시예 1a 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다 (84%). 백색 고체. MS: m/e= 463(M+H⁺).

<544>

b) (S)-7-아미노-5-[2-(4-플루오로-페녹시)-에틸]-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온



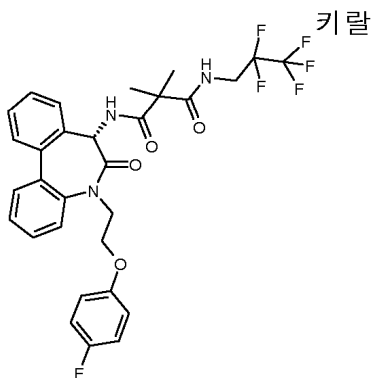
<545>

<546>

[(S)-5-[2-(4-플루오로-페녹시)-에틸]-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르를 이용해, 표제 생성물을 실시예 24b 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조하였다 (>98%). 밝은 황색 고체. MS: m/e= 363(M+H⁺).

<547>

c) N-[(S)-5-[2-(4-플루오로-페녹시)-에틸]-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드



<548>

<549>

(S)-7-아미노-5-[2-(4-플루오로-페녹시)-에틸]-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 2,2-디메틸-N-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 와 동일한 방식으로 제조하였다 (85%). 백색 고체. MS: m/e= 608(M+H⁺).

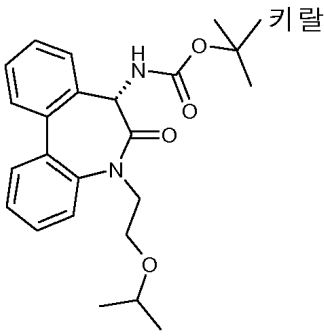
<550>

실시예 70

<551>

N-[(S)-5-(2-이소프로폭시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

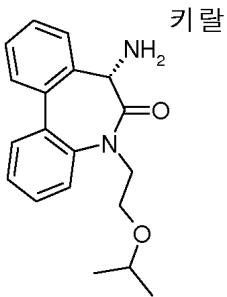
<552> a) [(S)-5-(2-이소프로폭시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르



<553>

<554> ((S)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 및 2-(2-브로모-에톡시)-프로판올을 이용해, 표제 생성물을 실시예 1a 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조하였다 (69%). 분홍색, 점성 오일. MS: m/e= 411(M+H⁺).

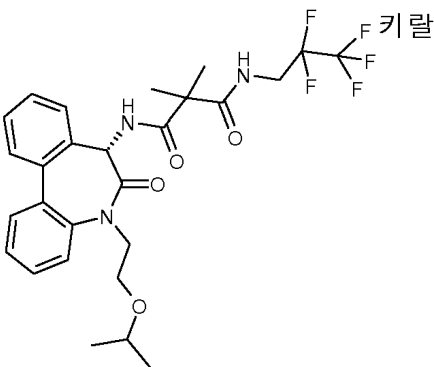
<555> b) (S)-7-아미노-5-(2-이소프로폭시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온



<556>

<557> [(S)-5-(2-이소프로폭시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르를 이용해, 표제 생성물을 실시예 24b 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조하였다 (>98%). 밝은 황색 오일. MS: m/e= 311(M+H⁺).

<558> c) N-[(S)-5-(2-이소프로폭시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드



<559>

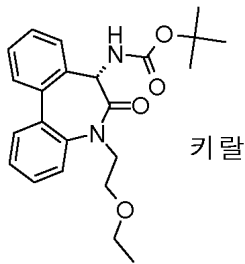
<560> (S)-7-아미노-5-(2-이소프로폭시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 2,2-디메틸-N-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드산을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 와 동일한 방식으로 제조하였다 (78%). 백색 고체. MS: m/e= 556(M+H⁺).

<561> 실시예 71

<562> N-[(S)-5-(2-에톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타

플루오로-프로필)-말론아미드

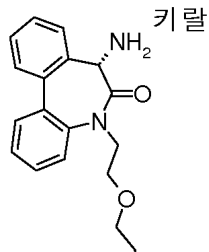
<563> a) [(S)-5-(2-에톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르



<564>

<565> ((S)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일)-카르복산 tert-부틸 에스테르 및 2-브로모메틸-에틸 에테르를 이용해, 표제 생성물을 실시예 1a 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조하였다 (83%). 분홍색, 점성 오일. MS: m/e= 397(M+H⁺).

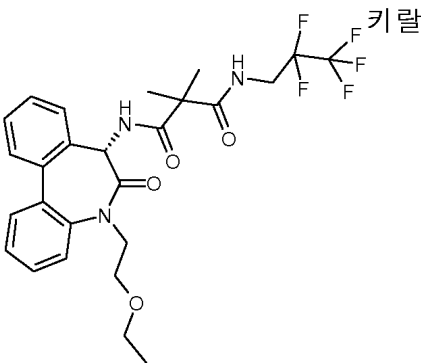
<566> b) (S)-7-아미노-5-(2-에톡시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온



<567>

<568> [(S)-5-(2-에톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르를 이용해, 표제 생성물을 실시예 24b 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조하였다 (98%). 황색 오일. MS: m/e= 297(M+H⁺).

<569> c) N-[(S)-5-(2-에톡시-에틸)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-2,2-디메틸-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드



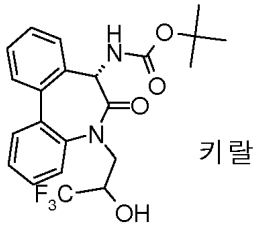
<570>

<571> (S)-7-아미노-5-(2-에톡시-에틸)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 2,2-디메틸-N-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드를 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 와 동일한 방식으로 제조하였다 (80%). 백색 고체. MS: m/e= 542(M+H⁺).

<572> 실시예 72

<573> 2,2-디메틸-N-[(S)-6-옥소-5-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-프로필)-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드

<574> a) [(S)-5-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-프로필)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르

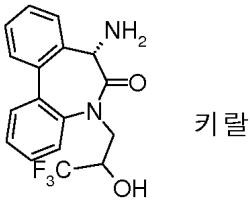


<575>

<576> ((S)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (108 mg, 0.33 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-2,3-에폭시프로판 (762 mg, 6.7 mmol) 을 DMF (2 ml) 중에 용해하고 90°C 로 4 시간 동안 밀봉관에서 가열하였다. 추가의 500 mg 의 1,1,1-트리플루오로-2,3-에폭시프로판을 첨가한 후, 가열을 18 시간 계속했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 (각각 10 ml) 로 희석하고, 분리하고, 수성상을 각각 10 ml 에틸 아세테이트로 2 회 추출했다. 결합된 유기상을 황산마그네슘으로 건조하고, 증발 건조시켰다. 크로마토그래피 (실리카, 용출액 1 내지 30% 의 헵탄/에틸 아세테이트 구배) 하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다 (76%). MS: m/e= 437(M+H⁺).

<577>

b) (S)-7-아미노-5-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-프로필)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온

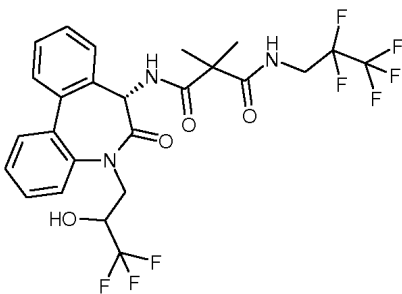


<578>

<579> [(S)-5-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-프로필)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일)-카르복산 tert-부틸 에스테르를 이용해, 표제 생성물을 실시예 24b 에 기술한 바와 동일한 방식으로 제조했다 (>98%). 백색 고체, mp 192-194°C. MS: m/e= 337(M+H⁺).

<580>

c) 2,2-디메틸-N-[(S)-6-옥소-5-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-프로필)-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일]-N'-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미드



<581>

<582> (S)-7-아미노-5-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-프로필)-5H,7H-디벤조[b,d]아제핀-6-온 및 2,2-디메틸-N-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필)-말론아미산을 이용해, 표제 화합물을 실시예 1c 와 동일한 방식으로 제조했다 (87%). 백색 고체. MS: m/e= 582(M+H⁺).