



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년01월28일

(11) 등록번호 10-1487201

(24) 등록일자 2015년01월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 223/16 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7001719

(22) 출원일자(국제) 2008년06월26일

심사청구일자 2013년05월09일

(85) 번역문제출일자 2010년01월25일

(65) 공개번호 10-2010-0040873

(43) 공개일자 2010년04월21일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2008/062033

(87) 국제공개번호 WO 2009/001968

국제공개일자 2008년12월31일

(30) 우선권주장

JP-P-2007-167207 2007년06월26일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

US05258510 A1*

US05622947 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

오츠카 세이야쿠 가부시카이가이사

일본 도쿄도 지요다쿠 간다즈카사마치 2-9

(72) 발명자

콘도 가즈미

일본 오사카 오사카시 추오구 도쇼마치 1-7-1 오츠카 세이야쿠 가부시카이가이사 내

멘조 야스히로

일본 오사카 오사카시 추오구 도쇼마치 1-7-1 오츠카 세이야쿠 가부시카이가이사 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 신성

전체 청구항 수 : 총 6 항

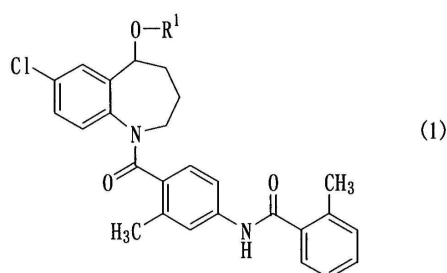
심사관 : 정의준

(54) 발명의 명칭 바소프레신 길항제로 유용한 벤즈아제핀 유도체

(57) 요약

본 발명은 바람직한 약학적 효과를 제공할 수 있는 톨바탄 혈중 수준을 장시간 동안 유지할 수 있는 벤즈아제핀 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 벤즈아제핀 화합물은 화학식 (1):

[화학식 1]



로 표현되며, 상기에서, R¹은 -CO-(CH₂)_n-COR² 기 (여기에서, n은 1 내지 4의 정수이며, R²는 (2-1) 하이드록시기; (2-2) 하이드록시기, 저급 알카노일기, 저급 알카노일옥시기, 저급 알콕시카르보닐옥시기, 시클로알킬옥시카르보닐옥시기, 또는 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일로 선택적으로 치환된 저급 알콕시기; 또는 (2-3) 하이드록시-저급 알킬기로 선택적으로 치환된 아미노기임) 등을 나타낸다.

(72) 발명자

도모야스 다카히로

일본 오사카 오사카시 추오쿠 도쇼마치 1-7-1 오즈
카 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

미야무라 신

일본 오사카 오사카시 추오쿠 도쇼마치 1-7-1 오즈
카 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

도모히라 유소

일본 오사카 오사카시 추오쿠 도쇼마치 1-7-1 오즈
카 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

마츠다 다카쿠니

일본 오사카 오사카시 추오쿠 도쇼마치 1-7-1 오즈
카 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

야마다 게이코

일본 오사카 오사카시 추오쿠 도쇼마치 1-7-1 오즈
카 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

가토 유스케

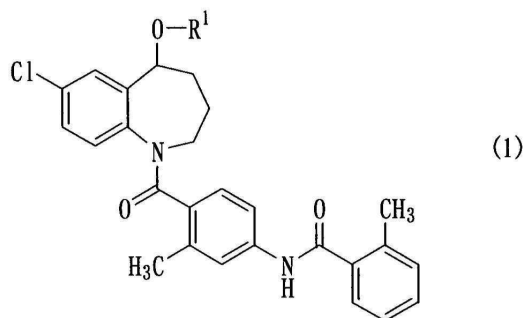
일본 오사카 오사카시 추오쿠 도쇼마치 1-7-1 오즈
카 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (1)로 표현되는 벤즈아제핀 화합물 또는 그의 염.

[화학식 1]



[상기에서, R¹은 (1-1), (1-3) 내지 (1-7)의 기이며:

(1-1) -CO-(CH₂)_n-COR² 기, 여기에서 n은 1 내지 4의 정수, R²는 (2-1) 하이드록시기; (2-2) 하이드록시기, C₁₋₆ 알카노일기, C₁₋₆ 알카노일옥시기, C₁₋₆ 알콕시카르보닐옥시기, 시클로알킬옥시카르보닐옥시기, 또는 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시기 또는 (2-3) 하이드록시-C₁₋₆ 알킬기로 선택적으로 치환된 아미노기이며;

(1-3) -CO-(CH₂)_p-O-CO-NR⁵R⁶ 기, 여기에서 p는 1 내지 4의 정수이며, R⁵는 C₁₋₆ 알킬기이며, R⁶은 C₁₋₆ 알콕시카르보닐-C₁₋₆ 알킬기이며;

(1-4) -CO-(CH₂)_q-X-R⁷ 기, 여기에서 q는 1 내지 4의 정수이며, X는 산소 원자, 황 원자, 또는 술폰닐기이며, R⁷은 카르복시-C₁₋₆ 알킬기, 또는 C₁₋₆ 알콕시카르보닐 C₁₋₆ 알킬기이며;

(1-5) -CO-R⁸ 기, 여기에서 R⁸은 (8-1) 할로젠 원자, C₁₋₆ 알카노일옥시기, 또는 페닐기(하이드록시가 벤질기로 선택적으로 치환된 디하이드록시 포스포릴옥시기, 또는 C₁₋₆ 알킬기로 치환됨)로 선택적으로 치환된 알킬기, (8-2) 할로젠 원자, C₁₋₆ 알카노일옥시기, 또는 디하이드록시포스포릴옥시기로 치환된 C₁₋₆ 알콕시기, (8-3) 피리딜기, 또는 (8-4) C₁₋₆ 알콕시페닐기이며;

(1-6) C₁₋₆ 알킬티오기, 디하이드록시포스포릴옥시기 및 C₁₋₆ 알카노일옥시기로 이루어진 군으로부터 선택된 기로 치환된 C₁₋₆ 알킬기; 및

(1-7) 일 이상의 보호기로 선택적으로 보호된, 사르코실-글리실, 글리실-글리실, 글리실-사르코실, 글리실-알라닐, 알라닐-글리실, 사르코실-사르코실, 글리실-페닐알라닐, 페닐알라닐-글리실, 페닐알라닐-페닐알라닐, 글리실-글리실-글리실, N,N-디메틸글리실-글리실, N-메틸-N-에틸글리실-글리실, 사르코실-글리실-글리실, 및 N,N-디메틸글리실-글리실-글리실로 이루어진 군으로부터 선택된 펩티드 잔기이다.]

청구항 2

제1항에 있어서,

화학식 (1)에서, R¹은 -CO-(CH₂)_n-COOH (여기에서 n은 1 내지 4의 정수); -CO-R⁸ (여기에서 R⁸은 알킬기); 및 일 이상의 보호기로 선택적으로 보호된, 사르코실-글리실, 글리실-글리실, 글리실-사르코실, 글리실-알라닐, 알라

닐-글리실, 사르코실-사르코실, 글리실-페닐알라닌, 페닐알라닌-글리실, 페닐알라닌-페닐알라닌, 글리실-글리실-글리실, N,N-디메틸글리실-글리실, N-메틸-N-에틸글리실-글리실, 사르코실-글리실-글리실, 및 N,N-디메틸글리실-글리실-글리실로 이루어진 군으로부터 선택된 펩티드 잔기로 이루어진 군으로부터 선택된 기인

화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

화학식 (1)에서, R^1 은 각각 일 이상의 보호기로 선택적으로 보호된, 사르코실-글리실, 글리실-글리실, 글리실-사르코실, 글리실-알라닌, 알라닌-글리실, 사르코실-사르코실, 글리실-페닐알라닌, 페닐알라닌-글리실, 페닐알라닌-페닐알라닌, 글리실-글리실-글리실, N,N-디메틸글리실-글리실, N-메틸-N-에틸글리실-글리실, 사르코실-글리실-글리실, 및 N,N-디메틸글리실-글리실-글리실로 이루어진 군으로부터 선택된 펩티드 잔기인

화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제3항에 있어서,

화학식 (1)에서, R^1 은 각각 일 이상의 보호기로 선택적으로 보호된, 사르코실-글리실, 글리실-글리실, 글리실-사르코실, 글리실-알라닌, 알라닌-글리실, 글리실-페닐알라닌, 페닐알라닌-글리실, 페닐알라닌-페닐알라닌, 글리실-글리실-글리실, N,N-디메틸글리실-글리실, N-메틸-N-에틸글리실-글리실 및 N,N-디메틸글리실-글리실-글리실로 이루어진 군으로부터 선택된 펩티드 잔기인

화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제1항의 벤즈아제핀 화합물 또는 약리학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약리학적으로 허용가능한 희석제(diluent) 및/또는 담체(carrier)를 포함하는 약학적 제제.

청구항 6

제5항에 있어서,

혈관확장제(vasodilator), 혈압강하제(hypotensive drug), 아쿠아레틱제(aquaretic agent), 또는 혈소판 응집억제제(platelet aggregation inhibitor)로 이용되는

약학적 제제.

명세서

기술분야

[0001]

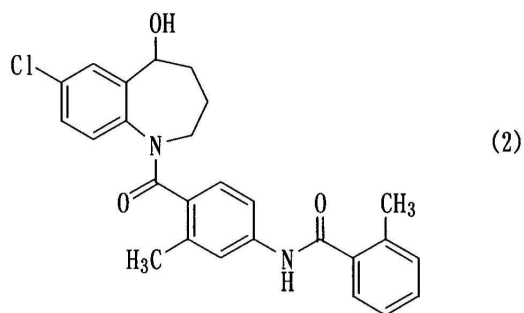
본 발명은 신규한 벤즈아제핀 화합물 및 약학적 제제에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

하기 화학식 (2)로 표현되는 톨바판(tolvaptan)은 공지 화합물이며, 예를 들어, 미국 특허 제5,258,510호(실시예 1199)에 개시되어 있다.

[0003] [화학식 2]



[0004]

[0005] 톨밧탄은 아쿠아레틱 효능(aquaretic efficacy)을 갖는 바소프레신 길항제(vasopressin antagonist)로서 유용한 것으로 알려져 있다(Circulation, 107, pp. 2690-2696 (2003)). 그러나, 그의 낮은 수 용해도(water solubility) 때문에, 톨밧탄은 위장관으로부터 잘 흡수되지 않으며, 그 제형과 투여 경로가 제한된다는 문제점을 갖는다. 의학적인 치료의 관점에서, 바람직한 약학적 효과를 제공할 수 있는 톨밧탄의 혈중 수준을 장시간 동안 유지할 수 있는 새로운 의약 개발이 요구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 바람직한 약학적 효과를 제공할 수 있는 장시간 동안의 톨밧탄 혈중 수준 유지와 같은, 우수한 특성을 갖는 신규한 벤즈아제핀 화합물을 제공하는 것이다.

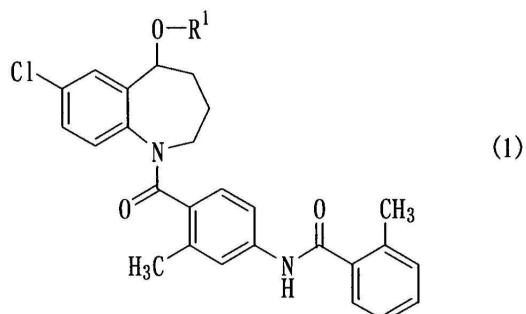
과제의 해결 수단

[0007] 본 발명자들은 전술한 문제점을 해결하기 위하여 광범위한 연구를 수행하였으며, 그 결과, 하기 화학식 (1)로 표현되는 벤즈아제핀 화합물이 신체에서 장시간 동안 활성성분인 톨밧탄의 약학적 효과 유지와 같은 우수한 특성을 갖는 것을 발견하였다. 본 발명은 이러한 발견에 기초하여 이루어졌다.

[0008] 본 발명은 하기 항 1 내지 3에 나타내어진 하기 벤즈아제핀 화합물, 및 화합물을 함유하는 약학적 제제를 제공하는 것이다.

[0009] 항 1. 화학식 (1)로 표현되는 벤즈아제핀 화합물 또는 그의 염:

[0010] [화학식 1]



[0011]

[0012] 상기에서, R¹은 (1-1) 내지 (1-7)의 기이며:

[0013] (1-1) -CO-(CH₂)ₙ-COR² 기, 여기에서 n은 1 내지 4의 정수, R²는 (2-1) 하이드록시기; (2-2) 하이드록시기, 저급 알카노일기, 저급 알카노일옥시기, 저급 알콕시카르보닐옥시기, 시클로알킬옥시카르보닐옥시기, 또는 5-메틸-2-

옥소-1,3-디옥솔-4-일로 선택적으로 치환된 저급 알콕시기 또는 (2-3) 하이드록시-저급 알킬기로 선택적으로 치환된 아미노기이며;

[0014] (1-2) $-CO-(CH_2)_m-NR^3R^4$ 기, 여기에서 m은 0 내지 4의 정수이며, R^3 은 수소 원자 또는 저급 알킬기이며, R^4 는 (4-1) 수소 원자; (4-2) 할로젠 원자, 저급 알킬아미노기, 저급 알콕시카르보닐기, 또는 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일로 선택적으로 치환된 저급 알킬기; 또는 (4-3) 할로젠 원자, 저급 알카노일옥시기, 또는 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일로 선택적으로 치환된 저급 알콕시카르보닐기이며, R^3 및 R^4 는, 직접적으로, 또는 질소 원자 또는 산소 원자를 통하여, R^3 및 R^4 가 결합된 질소 원자와 함께, R^3 및 R^4 를 서로 결합시킴으로써 5- 내지 6-원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있으며, 헤테로시클릭 고리는 (4-4) 하이드록시-저급 알콕시기로 선택적으로 치환된 저급 알킬기; (4-5) 저급 알콕시카르보닐기; (4-6) 알킬카르보닐기 (알킬기에서 카르복실기 또는 저급 알콕시카르보닐기로 선택적으로 치환됨); (4-7) 아릴카르보닐기; 또는 (4-8) 퓨릴카르보닐기로 선택적으로 치환되며;

[0015] (1-3) $-CO-(CH_2)_p-O-CO-NR^5R^6$ 기, 여기에서 p는 1 내지 4의 정수이며, R^5 는 저급 알킬기이며, R^6 은 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬기이며;

[0016] (1-4) $-CO-(CH_2)_q-X-R^7$ 기, 여기에서 q는 1 내지 4의 정수이며, X는 산소 원자, 황 원자, 또는 술폰닐기이며, R^7 은 카르복시-저급 알킬기, 또는 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기이며;

[0017] (1-5) $-CO-R^8$ 기, 여기에서 R^8 은 (8-1) 할로젠 원자, 저급 알카노일옥시기, 또는 페닐기(하이드록시가 벤질기로 선택적으로 치환된 디하이드록시 포스포틸옥시기, 또는 저급 알킬기로 치환됨)로 선택적으로 치환된 알킬기, (8-2) 할로젠 원자, 저급 알카노일옥시기, 또는 디하이드록시포스포틸옥시기로 치환된 저급 알콕시기, (8-3) 피리딜기, 또는 (8-4) 저급 알콕시페닐기이며;

[0018] (1-6) 저급 알킬티오기, 디하이드록시포스포틸옥시기 및 저급 알카노일옥시기로 이루어진 군으로부터 선택된 기로 치환된 저급 알킬기; 및

[0019] (1-7) 일 이상의 보호기로 선택적으로 보호된 아미노산 또는 펩티드 잔기이다.

[0020] 항 2. 화학식 (1)에서, R^1 은 $-CO-(CH_2)_n-COOH$ (여기에서 n은 1 내지 4의 정수); $-CO-R^8$ (여기에서 R^8 은 알킬기); 및 일 이상의 보호기로 선택적으로 보호된, 아미노산 또는 펩티드 잔기로 이루어진 군으로부터 선택된 기인, 항 1에 따른 화합물 또는 그의 염.

[0021] 항 3. 화학식 (1)에서, R^1 은 알라닐, 사르코실, N-에틸글리실, N-프로필글리실, N-메틸-N-에틸글리실, N-메틸-N-프로필글리실, N-메틸-N-부틸글리실, N-메틸-N-펜틸글리실, 또는 N-메틸-N-헥실글리실; 또는 각각 일 이상의 보호기로 선택적으로 보호된, 사르코실-글리실, 글리실-글리실, 글리실-사르코실, 글리실-알라닐, 알라닐-글리실, 사르코실-사르코실, 글리실-페닐알라닐, 페닐알라닐-글리실, 페닐알라닐-페닐알라닐, 글리실-글리실-글리실, N,N-디메틸글리실-글리실, N-메틸-N-에틸글리실-글리실, 사르코실-글리실-글리실, 및 N,N-디메틸글리실-글리실-글리실로 이루어진 군으로부터 선택된 펩티드 잔기인, 항 1에 따른 화합물 또는 그의 염.

[0022] 항 4. 화학식 (1)에서, R^1 은 각각 일 이상의 보호기로 선택적으로 보호된, 사르코실-글리실, 글리실-글리실, 글리실-사르코실, 글리실-알라닐, 알라닐-글리실, 글리실-페닐알라닐, 페닐알라닐-글리실, 페닐알라닐-페닐알라닐, 글리실-글리실-글리실, N,N-디메틸글리실-글리실, N-메틸-N-에틸글리실-글리실 및 N,N-디메틸글리실-글리실-글리실로 이루어진 군으로부터 선택된 펩티드 잔기인, 항 3에 따른 화합물 또는 그의 염.

[0023] 항 5. 항 1의 벤즈아제핀 화합물 또는 약리학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약리학적으로 허용가능한 희석제(diluent) 및/또는 담체(carrier)를 포함하는 약학적 제제.

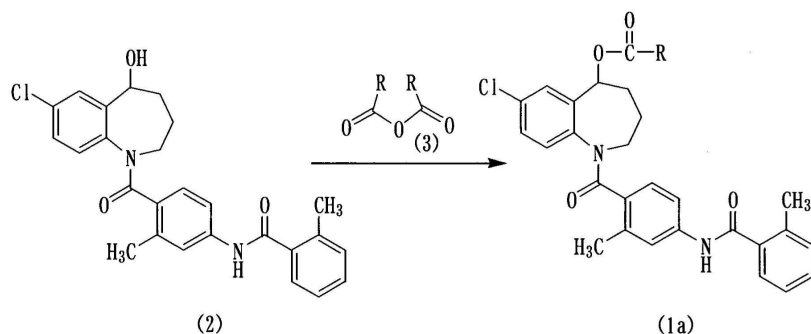
[0024] 항 6. 혈관확장제(vasodilator), 혈압강하제(hypotensive drug), 아쿠아레틱제(aquaretic agent), 또는 혈소판 응집 억제제(platelet aggregation inhibitor)로 이용되는, 항 5에 따른 약학적 제제.

[0025] 화학식 (1)의 기(groups)들의 특정 예는 후술된다.

- [0026] 본 명세서에서, 용어 "저급(lower)"은 다르게 특정되지 않으면 " C_{1-6} "를 나타낸다.
- [0027] 저급 알카노일기의 예는 아세틸, n-프로피오닐, n-부틸, 이소부틸, n-펜타노일, tert-부틸 카르보닐 및 n-헥사노일과 같은 직쇄 또는 분지쇄 C_{2-6} 알카노일기를 포함한다.
- [0028] 저급 알카노일옥시기의 예는 아세틸옥시, n-프로피오닐옥시, n-부틸옥시, 이소부틸옥시, n-펜타노일옥시, tert-부틸카르보닐옥시 및 n-헥사노일옥시기와 같은 직쇄 또는 분지쇄 C_{2-6} 알카노일옥시기를 포함한다.
- [0029] 저급 알콕시카르보닐옥시기의 예는 메톡시카르보닐옥시, 에톡시카르보닐옥시, n-프로폭시카르보닐옥시, 이소프로폭시카르보닐옥시, n-부톡시카르보닐옥시, 이소부톡시카르보닐옥시, tert-부톡시카르보닐옥시, sec-부톡시카르보닐옥시, n-펜틸옥시카르보닐옥시, 네오펜틸옥시카르보닐옥시, n-헥실옥시카르보닐옥시, 이소헥실옥시카르보닐옥시 및 3-메틸 펜틸옥시카르보닐옥시 기와 같은, 알콕시 부분이 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알콕시기인, 알콕시카르보닐옥시기를 포함한다.
- [0030] 시클로알킬옥시카르보닐옥시기의 예는 시클로프로필옥시카르보닐옥시, 시클로부틸옥시카르보닐옥시, 시클로펜틸옥시카르보닐옥시, 시클로헥실옥시카르보닐옥시, 시클로헵틸옥시카르보닐옥시 및 시클로옥틸옥시카르보닐옥시와 같은, 시클로알킬 부분이 C_{3-8} 시클로알킬기인, 시클로알킬옥시카르보닐옥시기를 포함한다.
- [0031] 시클로알킬카르보닐기의 예는 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 시클로헥실카르보닐, 시클로헵틸카르보닐 및 시클로옥틸카르보닐과 같은, 시클로알킬 부분이 C_{3-8} 시클로알킬기인, 시클로알킬카르보닐기를 포함한다.
- [0032] 저급 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 네오펜틸옥시, n-헥실옥시, 이소헥실옥시 및 3-메틸펜틸옥시와 같은, 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알콕시기를 포함한다.
- [0033] 하이드록시-저급 알킬기의 예는 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 1-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 2,3-디하이드록시프로필, 4-하이드록시부틸, 3,4-디하이드록시부틸, 1,1-디메틸-2-하이드록시에틸, 5-하이드록시펜틸, 6-하이드록시헥실, 3,3-디메틸-3-하이드록시프로필, 2-메틸-3-하이드록시프로필 및 2,3,4-트리하이드록시부틸과 같은, 1 내지 3개의 하이드록시기를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알킬기를 포함한다.
- [0034] 저급 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 이소헥실 및 3-메틸펜틸과 같은, 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알킬기를 포함한다.
- [0035] 할로젠 원자의 예는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.
- [0036] 저급 알킬아미노기의 예는 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소프로필아미노, n-부틸아미노, tert-부틸아미노, n-펜틸아미노, n-헥실아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디-n-프로필아미노, 디-n-부틸아미노, 디-n-펜틸아미노, 디-n-헥실아미노, N-메틸-N-에틸아미노, N-에틸-N-n-프로필아미노, N-메틸-N-n-부틸아미노 및 N-메틸-N-n-헥실아미노와 같은, 1 내지 2개의 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알킬기로 치환된 아미노기를 포함한다.
- [0037] 저급 알콕시카르보닐기의 예는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, n-프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, n-부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, n-펜틸옥시카르보닐, 네오펜틸옥시카르보닐, n-헥실옥시카르보닐, 이소헥실옥시카르보닐 및 3-메틸펜틸옥시카르보닐과 같은, 알콕시 부분이 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알콕시기인, 알콕시카르보닐기를 포함한다.
- [0038] 직접적으로, 또는 질소 원자 또는 산소 원자를 통하여, R^3 및 R^4 가 결합된 질소 원자와 함께, R^3 및 R^4 를 서로 결합시킴으로써 형성된 6-원 포화 헤테로시클릭(heterocyclic) 고리의 예는 피페라진, 피페리딘, 모르폴린 등을 포함한다.
- [0039] 하이드록시-저급 알콕시기의 예는 하이드록시메톡시, 2-하이드록시에톡시, 1-하이드록시에톡시, 3-하이드록시프로폭시, 4-하이드록시부톡시, 5-하이드록시펜틸옥시, 6-하이드록시헥실옥시, 1,1-디메틸-2-하이드록시에톡시 및 2-메틸-3-하이드록시프로폭시와 같은, 1 또는 2개의 하이드록시를 갖고, 알콕시 부분이 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알콕시기인, 하이드록시알콕시기를 포함한다.

- [0040] 알킬카르보닐기의 예는 메틸카르보닐, 에틸카르보닐, n-프로필카르보닐, 이소프로필카르보닐, n-부틸카르보닐, 이소부틸카르보닐, tert-부틸카르보닐, sec-부틸카르보닐, n-펜틸카르보닐, 이소펜틸카르보닐, 네오펜틸카르보닐, n-헥실카르보닐, 이소헥실카르보닐, 3-메틸펜틸카르보닐, n-헵틸카르보닐, n-옥틸카르보닐, n-노닐카르보닐, n-데실카르보닐, n-운데실카르보닐, n-도데실카르보닐, n-트리데실카르보닐, n-테트라데실카르보닐, n-펜타데실카르보닐, n-헥사데실카르보닐, n-헵타데실카르보닐, n-옥타데실카르보닐, n-노나데실카르보닐 및 n-아이코실카르보닐과 같은, 알킬 부분이 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₂₀ 알킬기인, 알킬카르보닐기를 포함한다.
- [0041] 아릴카르보닐기의 예는 페닐카르보닐, (1- 또는 2-)나프틸카르보닐 등을 포함한다.
- [0042] 퓨릴카르보닐기의 예는 (2- 또는 3-)퓨릴카르보닐기를 포함한다.
- [0043] 저급 알콕시카르보닐 저급 알킬기의 예는 메톡시카르보닐메틸, 에톡시카르보닐메틸, 2-메톡시카르보닐에틸, 2-에톡시카르보닐에틸, 1-에톡시카르보닐에틸, 3-메톡시카르보닐프로필, 3-에톡시카르보닐프로필, 4-에톡시카르보닐부틸, 5-이소프로폭시카르보닐펜틸, 6-n-프로폭시카르보닐헥실, 1,1-디메틸-2-n-부톡시카르보닐에틸, 2-메틸-3-tert-부톡시카르보닐프로필, 2-n-펜틸옥시카르보닐에틸 및 n-헥실옥시카르보닐메틸과 같은, 알콕시 부분이 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₆ 알콕시기이고 알킬 부분이 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₆ 알킬기인, 알콕시카르보닐알킬기를 포함한다.
- [0044] 카르복시 저급 알킬기의 예는 카르복시메틸, 2-카르복시에틸, 1-카르복시에틸, 3-카르복시프로필, 4-카르복시부틸, 5-카르복시펜틸, 6-카르복시헥실, 1,1-디메틸-2-카르복시에틸 및 2-메틸-3-카르복시프로필과 같은, 알킬 부분이 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₆ 알킬기인, 카르복시 알킬기를 포함한다.
- [0045] 저급 알콕시 페닐기의 예는 메톡시페닐, 에톡시페닐, n-프로폭시페닐, 이소프로폭시페닐, n-부톡시페닐, 이소부톡시페닐, tert-부톡시페닐, sec-부톡시페닐, n-펜틸옥시페닐, 이소펜틸옥시페닐, 네오펜틸옥시페닐, n-헥실옥시페닐, 이소헥실옥시페닐 및 3-메틸펜틸옥시페닐기와 같은, 알콕시 부분이 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₆ 알콕시기인, 알콕시페닐기를 포함한다.
- [0046] 저급 알킬티오기의 예는 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오, tert-부틸티오, n-펜틸티오 및 n-헥실티오와 같은, 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₆ 알킬티오기를 포함한다.
- [0047] 아미노산 또는 펩티드 잔기의 예는 알라닐, 페닐알라닐, 사르코실, 발릴, 류실, 이소류실, 프롤릴, N-에틸글리실, N-프로필글리실, N-이소프로필글리실, N-부틸글리실, N-tert-부틸글리실, N-펜틸글리실, N-헥실글리실, N,N-디에틸글리실, N,N-디프로필글리실, N,N-디부틸글리실, N,N-디펜틸글리실, N,N-디헥실글리실, N-메틸-N-에틸글리실, N-메틸-N-프로필글리실, N-메틸-N-부틸글리실, N-메틸-N-펜틸글리실 및 N-메틸-N-헥실글리실과 같은 아미노산 잔기; 및 사르코실-글리실, 글리실-글리실, 글리실-사르코실, 사르코실-사르코실, 알라닐-글리실, 페닐알라닐-글리실, 페닐알라닐-페닐알라닐, 글리실-글리실-글리실, N-에틸글리실-글리실, N-프로필글리실-글리실, N,N-디메틸글리실-글리실, N,N-디에틸글리실-글리실, N-메틸-N-에틸글리실-글리실, 사르코실-글리실-글리실, N-에틸글리실-글리실-글리실 및 N,N-디메틸글리실-글리실-글리실과 같은 펩티드 잔기를 포함한다.
- [0048] 아미노산 및 펩티드에 대한 보호기의 예는 tert-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 플루오레닐메톡시카르보닐 및 아세틸과 같은, 아미노산 또는 펩티드의 아미노기를 보호하는데 일반적으로 이용되는 것을 포함한다.
- [0049] 화학식 (1)로 표현되는 벤즈아제핀 화합물은 다양한 방법; 예를 들어, 하기 반응식에 따른 방법에 의하여 제조될 수 있다.
- [0050] 화학식 (1)로 표현되는 벤즈아제핀 화합물 또는 그의 염 중에서, R¹이 상기 (1-1) 내지 (1-5) 또는 (1-7)의 기인, 화합물 (1a)는 반응식 1, 2 또는 3에 따라, 화학식 (2)의 톨바탄으로부터 제조될 수 있다.

[0051] [반응식 1]



[0052]

[0053] 상기에서, R은 $-(CH_2)_n-COR^2$ (여기에서, n 및 R^2 는 상기 정의된 바와 같음), $-(CH_2)_m-NR^3R^4$ (여기에서, m, R^3 및 R^4 는 상기 정의된 바와 같음), $-(CH_2)_p-O-CO-NR^5R^6$ (여기에서, p, R^5 및 R^6 는 상기 정의된 바와 같음), $-(CH_2)_q-XR^7$ (여기에서, q, X 및 R^7 는 상기 정의된 바와 같음), $-R^8$ (여기에서, R^8 는 상기 정의된 바와 같음), 또는 일 이상의 보호기 (예를 들어, 글리실에 대하여 아미노메틸, 알라닐에 대하여 (R)-1-아미노에틸, 페닐알라닐에 대하여 (R)-1-아미노-2-페닐프로필, 사르코실에 대하여 (메틸아미노)메틸, 류실에 대하여 (R)-1-아미노-3-메틸부틸, N-tert-부톡시카르보닐-N-에틸글리실에 대하여 tert-부톡시카르보닐(에틸)아미노메틸, 알라닐-글리실에 대하여 (S)-2-아미노-프로판아미도메틸, 사르코실-글리실에 대하여 2-(메틸아미노)아세트아미도-메틸, 페닐알라닐-글리실에 대하여 (S)-2-아미노-3-페닐프로판아미도메틸, 글리실-글리실-글리실에 대하여 (2-아미노아세트아미도)아세트아미도메틸, 사르코실-글리실-글리실에 대하여 [2-(메틸아미노)아세트아미도]아세트아미도메틸 등)로 선택적으로 보호된 아미노산 또는 펩티드 잔기로부터 카르보닐기(CO기)를 제거함으로써 형성되는 기이다.

[0054] 반응식 1에 나타난 방법에 따르면, 화합물 (1a)는 적합한 용매에서, 염기성 화합물의 존재 또는 부재하에, 화합물 (2)를 산 무수물 (3)과 반응시킴으로써 제조된다.

[0055] 산 무수물 (3)의 양은 화합물 (2)의 몰(mole) 당, 일반적으로는 약 1 몰 내지 매우 과량(a large excess)이며, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 몰이다.

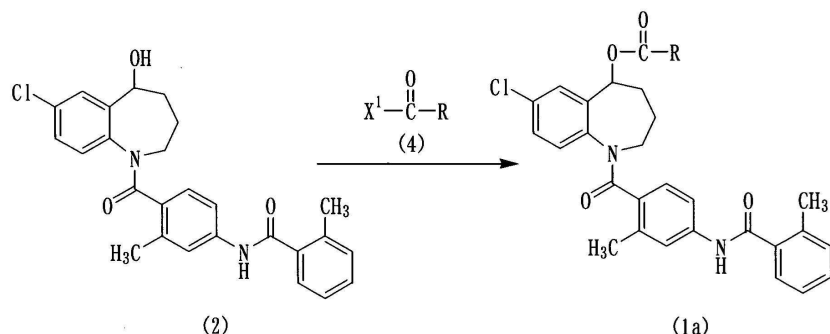
[0056] 용매는 반응에 부정적인 영향을 미치지 않는 임의의 공지된 용매일 수 있다. 그러한 용매의 예는 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 모노글라이머(monoglyme) 및 디글라이머(diglyme)와 같은 에테르; 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 및 사염화탄소와 같은 할로젠화 탄화수소; 에틸 아세테이트와 같은 에스테르; 벤젠, 톨루엔 및 크실렌과 같은 방향족 탄화수소; 아세트니트릴, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭시드(DMSO) 및 N-메틸피롤리돈(NMP)과 같은 비양성자성 극성 용매; 및 그의 혼합 용매를 포함한다.

[0057] 염기성 화합물의 예는 트리에틸아민, 피리딘 등을 포함한다. 염기성 화합물의 양은 화합물 (2)의 몰(mole) 당, 일반적으로는 적어도 약 1 몰이며, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 몰이다. 그러한 염기성 화합물은 용매로서 이용될 수 있다.

[0058] 상기 반응의 반응 시스템에 4-디메틸아미도피리딘과 같은 촉매가 존재하는 경우, 반응이 촉진될 수 있다.

[0059] 상기 반응의 반응 온도는 일반적으로는 실온 내지 150℃이며, 바람직하게는 실온 내지 100℃이다. 반응 시간은 일반적으로는 15분 내지 24시간이며, 바람직하게는 30분 내지 6시간이며, 더욱 바람직하게는 1시간 내지 3시간이다.

[0060] [반응식 2]



[0061]

[0062] 상기에서, R은 상기 정의된 바와 같으며, X¹은 할로젠 원자이다.

[0063] 반응식 2에 나타난 방법에 따르면, 화합물 (2)를 적합한 용매에서, 염기성 화합물의 존재하에, 산 할라이드 (4)와 반응시켜, 화합물 (1a)를 제조한다.

[0064] 산 할라이드 (4)의 양은 화합물 (2)의 몰 당, 일반적으로 약 1 몰 내지 매우 과량이며, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 몰이다.

[0065] 용매는 반응에 부정적으로 영향을 미치지 않는 임의의 공지 용매일 수 있다. 그러한 용매의 예는 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 모노글라임 및 디글라임과 같은 에테르; 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 및 사염화탄소와 같은 할로겐화 탄화수소; 에틸 아세테이트와 같은 에스테르; 벤젠, 톨루엔 및 크실렌과 같은 방향족 탄화수소; 아세토니트릴, DMF, DMSO 및 NMP와 같은 비양성자성 극성 용매; 및 및 그의 혼합 용매를 포함한다.

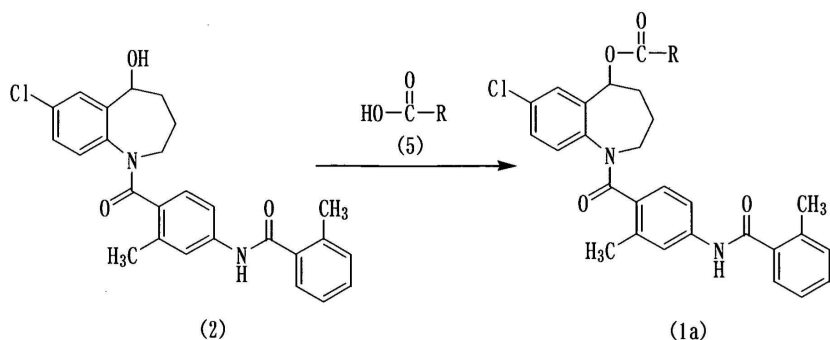
[0066] 염기성 화합물의 예는 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 소듐 하이드로젠 카보네이트, 포타슘 하이드로젠 카보네이트 및 세슘 카보네이트와 같은 카보네이트; 포타슘 포스페이트 및 소듐 포스페이트와 같은 포스페이트; 피리딘, 이미다졸, N-에틸디소프로필아민, 디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 디메틸아닐린, N-메틸모르폴린, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]노넨-5(DBN), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데센-7(DBU) 및 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO)과 같은 유기 염기; 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0067] 염기성 화합물의 양은 화합물 (2)의 몰 당, 일반적으로는 적어도 약 1몰이며, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 몰이다. 그러한 유기 염기는 용매로도 이용될 수 있다.

[0068] 4-디메틸아미노피리딘과 같은 촉매가 상기 반응의 반응 시스템에 존재하는 경우, 반응이 촉진될 수 있다.

[0069] 상기 반응의 반응 온도는 일반적으로는 -10℃ 내지 100℃이며, 바람직하게는 0℃ 내지 50℃이며, 더욱 바람직하게는 0℃ 내지 실온이다. 반응 시간은 일반적으로는 15분 내지 24시간이며, 바람직하게는 30분 내지 6시간이며, 더욱 바람직하게는 1 내지 3시간이다.

[0070] [반응식 3]



[0071]

[0072] 상기에서, R은 상기 정의된 바와 같다.

[0073] 반응식 3에 나타난 방법에 따르면, 화합물 (2)를 활성화제(activator)의 존재 하에, 카르복실산 (5)과 함께 축

합하여, 화합물 (1a)를 제조한다.

[0074] 카르복실산 (5)의 양은 화합물 (2)의 몰 당, 일반적으로 약 1 내지 약 10 몰이며, 바람직하게 약 1 내지 약 5 몰이다.

[0075] 활성화제(activators)의 예는 디시클로헥실카보디이미드, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(WSC), 카르보닐디이미다졸 등을 포함한다. 그러한 활성화제는 단독으로 또는 2 이상의 조합으로 이용될 수 있다.

[0076] 활성화제의 양은 화합물 (2)의 몰 당, 일반적으로는 적어도 약 1 몰이며, 바람직하게는 약 1 몰 내지 약 5 몰이다.

[0077] 축합 반응(condensation reaction)은 일반적으로 염기성 화합물의 존재 또는 부재하에, 적합한 용매에서 수행된다. 이용될 수 있는 용매의 예는 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 모노글라임 및 디글라임과 같은 에테르; 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 및 사염화탄소와 같은 할로젠화 탄화수소; 에틸 아세테이트와 같은 에스테르; 벤젠, 톨루엔 및 크실렌과 같은 방향족 탄화수소; 아세토니트릴, DMF, DMSO 및 NMP와 같은 비양성자성 극성 용매; 및 및 그의 혼합 용매를 포함한다.

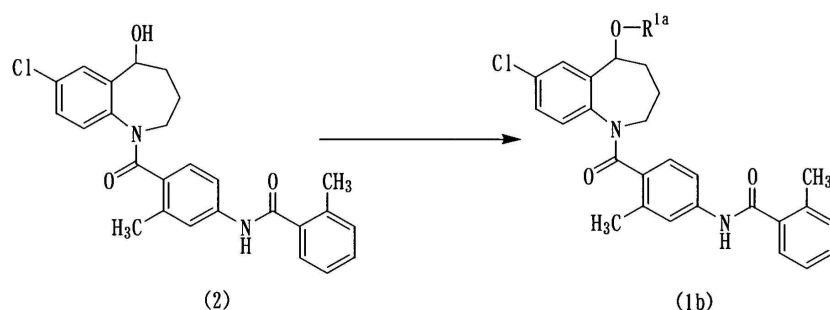
[0078] 염기성 화합물의 예는 트리에틸아민, 피리딘 등을 포함한다. 염기성 화합물의 양은 화합물 (2)의 몰 당, 일반적으로는 적어도 약 1 몰이며, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 몰이다. 그러한 염기성 화합물은 용매로서 이용될 수도 있다.

[0079] 4-디메틸아미노피리딘과 같은 촉매가 반응 시스템에 존재하는 경우, 반응이 촉진될 수 있다.

[0080] 반응은 일반적으로는 약 -20℃ 내지 약 100℃에서, 바람직하게는 0℃ 내지 실온에서 수행된다. 반응은 일반적으로는 약 5분 내지 약 90시간 후에 완결된다.

[0081] 화학식 (1)로 표현되는 벤즈아제핀 화합물 또는 그의 염 중에서, R¹이 상기 (1-6)의 기(저급 알킬티오키로 치환된 저급 알킬기)인 화합물 (1b)는 하기 반응식 4에 따른 방법에 의하여 화학식 (2)의 톨발탄으로부터 제조될 수 있다.

[0082] [반응식 4]

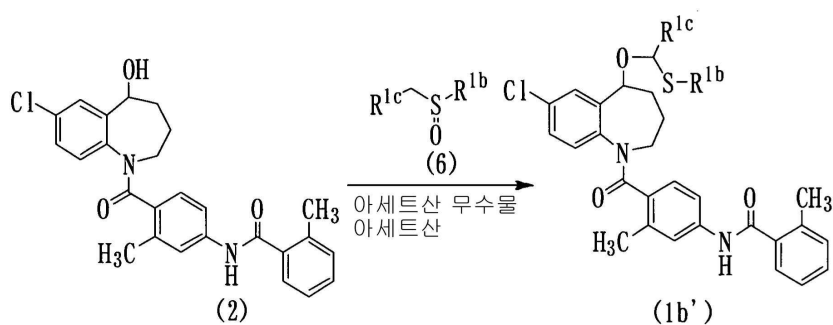


[0083]

[0084] 상기에서, R^{1a}는 저급 알킬티오키로 치환된 저급 알킬기이다.

[0085] 반응식 4에 나타난 방법은 화합물 (2)의 하이드록시기의 수소 원자를 저급 알킬티오키로 치환된 저급 알킬기로 변환시키는 반응이다. 예를 들어, 화합물 (2)의 하이드록시기의 수소 원자를 메틸티오메틸기로 변환시키기 위하여, 화합물 (2)를 통상적인 에테르-결합-형성 반응, 소위 푸머러 반응(Pummerer reaction) 등의 반응을 시킨다. 통상적인 에테르-결합-형성 반응은 반응에 영향을 미치지 않는 통상적인 용매에서 일반적으로 수행되며, 반응 온도는 중요하지 않다. 푸머러 반응(Pummerer reaction)은 하기 반응식 4-1에 나타난 바와 같으며; 화합물 (2)를 약 4 내지 72시간 동안, 실온 내지 약 70℃의 온도에서 아세트산 무수물 및 아세트산의 존재하에, 디메틸술폰시드와 같은 술폰시드 (6)와 반응시킨다.

[0086] [반응식 4-1]

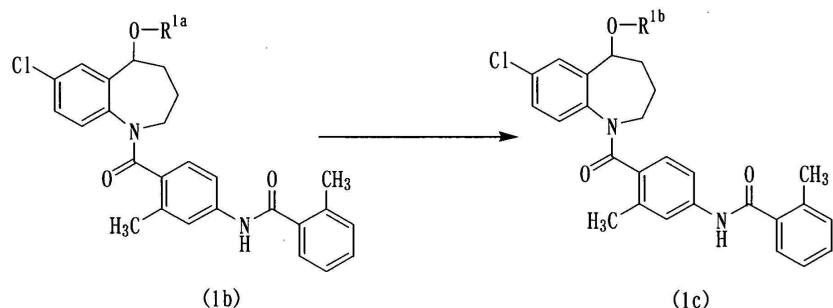


[0087]

[0088] 상기에서, R^{1b} 및 R^{1c} 는 독립적으로 저급 알킬기이다.

[0089] 화학식 (1)로 표현되는 벤즈아제핀 화합물 또는 그의 염 중에서, R^1 이 상기 (1-6)의 기(디하이드록시포스포릴옥시기로 치환된 저급 알킬기)인 화합물 (1c)는 예를 들어, 하기 반응식 5에 따른 방법에 의하여 화합물 (1b)로부터 제조될 수 있다.

[0090] [반응식 5]

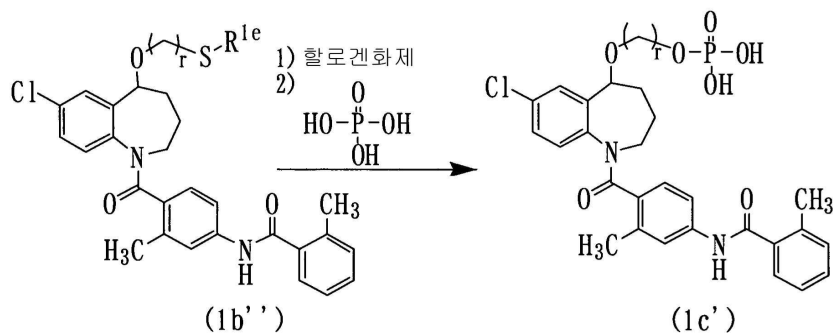


[0091]

[0092] 상기에서, R^{1b} 는 디하이드록시포스포릴옥시기로 치환된 저급 알킬기이며, R^{1a} 는 상기 정의된 바와 같다.

[0093] 반응식 5에 나타난 방법은 R^1 의 저급 알킬티오기로 치환된 저급 알킬기를 디하이드록시포스포릴옥시기로 치환된 저급 알킬기로 변환시키는 반응이다. 예를 들어, R^1 의 메틸티오메틸기를 디하이드록시포스포릴옥시메틸기로 변환시키기 위하여, 하기 반응식 5-1에 나타난 바와 같이, 화합물 (1b'')를 할로겐화제(예를 들어, 설퍼릴 클로라이드, N-아이오도숙신이미드 등)와 반응시키고, 이후 얻어진 화합물을 염기성 화합물 존재 하에, 인산과 반응시킨다.

[0094] [반응식 5-1]



[0095]

[0096] 상기에서, r은 1 내지 4 범위일 수 있는 정수이며, R^{1e} 는 저급 알킬기이다.

[0097] 화합물 (1b'')과 할로겐화제의 반응은 대략 실온에서, 할로겐화 탄화수소(예를 들어, 메틸렌 클로라이드, 1,2-

디클로로에탄 등)에서 수행하는 것이 바람직하다. 할로겐화제의 양은 화합물 (1b'')의 몰 당, 일반적으로는 적어도 약 1 몰이며, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 몰이다. 반응은 약 5분 내지 약 1시간에 완결된다.

[0098]

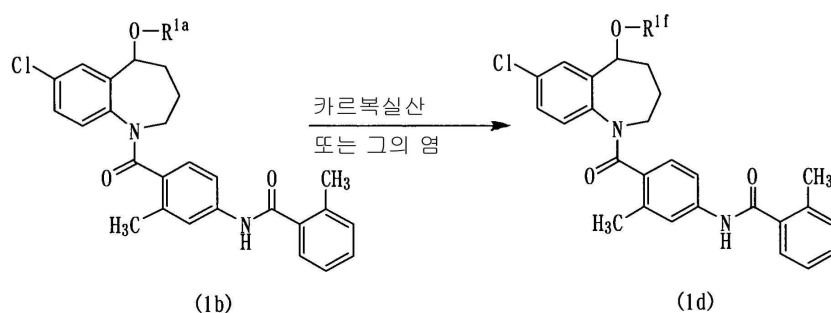
이어서, 수득된 화합물과 인산과의 반응은 비활성 유기 용매(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴 등)의 존재 하에 수행되는 것이 바람직하다. 인산의 양은 화합물 (1b'')의 몰 당, 일반적으로는 적어도 약 1 몰이며, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 몰이다. 염기성 화합물의 예는 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 소듐 하이드로젠 카보네이트, 포타슘 하이드로젠 카보네이트 및 세슘 카보네이트와 같은 카보네이트; 포타슘 포스페이트 및 소듐 포스페이트와 같은 포스페이트; 피리딘, 이미다졸, N-에틸디소프로필아민, 디메틸아미노 피리딘, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 디메틸아닐린, N-메틸모르폴린, DBN, DBU 및 DABCO와 같은 유기 염기; 및 그의 혼합물을 포함한다. 염기성 화합물의 양은 화합물 (1b'')의 몰 당, 일반적으로는 적어도 약 1 몰이며, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 몰이다. 상기 반응의 반응 온도는 일반적으로 실온 내지 약 200℃이며, 바람직하게는 약 50℃ 내지 약 150℃이다. 반응은 일반적으로는 약 10분 내지 약 10시간에 완결된다.

[0099]

화합식 (1)로 표현되는 벤즈아제핀 화합물 또는 그의 염 중에서, R¹이 상기 (1-6)의 기(저급 알카노일옥시기로 치환된 저급 알킬기)인 화합물 (1d)는 예를 들어, 하기 반응식 6에 따른 방법에 의하여 화합물 (1b)로부터 제조될 수 있다.

[0100]

[반응식 6]



[0101]

[0102]

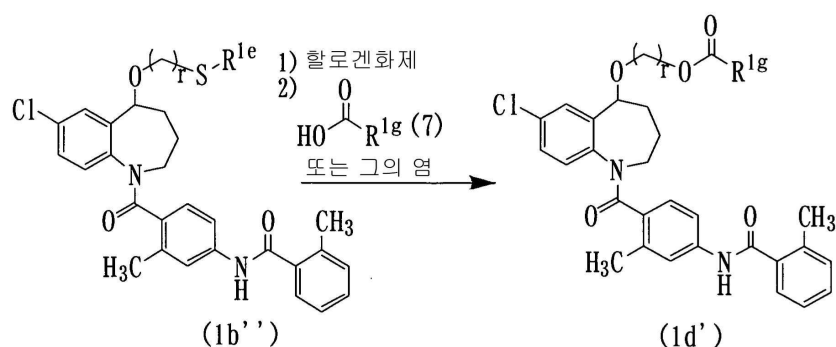
상기에서, R^{1f}는 저급 알카노일옥시기로 치환된 저급 알킬기이며, R^{1a}는 상기 정의된 바와 같다.

[0103]

반응식 6에 나타난 방법은 R¹의 저급 알킬티오기로 치환된 저급 알킬기를 저급 알카노일옥시기로 치환된 저급 알킬기로 변환시키는 반응이다. 예를 들어, 하기 반응식 6-1에 나타난 바와 같이, 화합물 (1b'')를 할로겐화제(예를 들어, 설퍼릴 클로라이드, N-아이오도숙신이미드 등)와 반응시키고, 이후 수득된 화합물을 카르복실산 또는 그의 염과 반응시킨다.

[0104]

[반응식 6-1]



[0105]

[0106]

상기에서, R^{1g}는 저급 알킬기이며, R^{1e}는 상기 정의된 바와 같다.

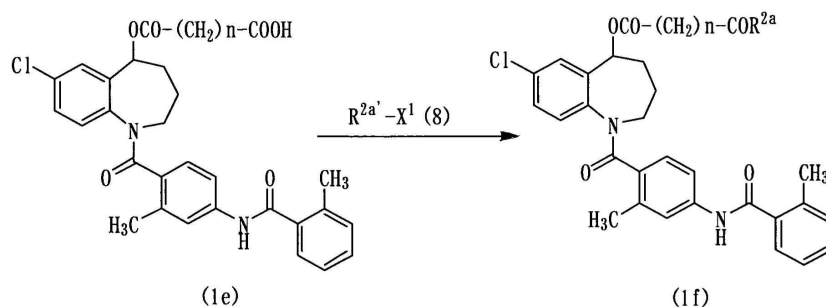
[0107]

화합물 (1b'')과 할로겐화제의 반응은 대략 실온에서, 할로겐화 탄화수소(예를 들어, 메틸렌 클로라이드, 1,2-디클로로에탄 등)에서 수행되는 것이 바람직하다. 할로겐화제의 양은 화합물 (1b'')의 몰 당, 일반적으로는 적어도 약 1 몰이며, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 몰이다. 이 반응은 약 5분 내지 약 1시간 후에 완결된다.

[0108] 이어서, 수득된 화합물과 카르복실산 또는 그의 염의 반응이 비활성 유기용매(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴 등)의 존재 하에 수행되는 것이 바람직하다. 카르복실산의 양은 화합물 (1b)의 몰 당, 일반적으로는 적어도 약 1 몰이며, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 몰이다. 반응 온도는 일반적으로는 실온 내지 약 200℃이며, 바람직하게는 약 50℃ 내지 약 150℃이다. 반응 시간은 일반적으로는 약 10 분 내지 약 10 시간이다.

[1019] 화학식 (1)로 표현되는 벤즈아제핀 화합물 또는 그의 염 중에서, R^1 이 상기 (1-1)의 기이며, R^2 가 상기 (2-2)의 기인 화합물 (1f)는 하기 반응식 7에 따른 방법에 의하여, R^1 이 상기 (1-1)의 기이며, R^2 가 상기 (2-1)의 기인 화합물 (1e)로부터 제조될 수 있다.

[0110] [반응식 7]



[0112] 상기에서, R^{2a}는 하이드록시, 저급 알카노일, 저급 알카노일옥시, 저급 알콕시카르보닐옥시, 시클로알킬옥시카르보닐옥시, 또는 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일 기로 선택적으로 치환된 저급 알콕시기이며, R^{2a'}는 하이드록시, 저급 알카노일, 저급 알카노일옥시, 저급 알콕시카르보닐옥시, 시클로알킬옥시카르보닐옥시, 또는 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일 기로 선택적으로 치환된 저급 알콕시기이며, n 및 X¹은 상기 정의된 바와 같다.

[0113] 화합물 (1e)와 화합물 (8)의 반응은 적합한 용매에서, 염기성 화합물의 존재 하에 수행된다.

[0114] 화합물 (8)의 양은 화합물 (1e)의 몰 당, 일반적으로는 약 1 몰 내지 매우 과량이며, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 몰이다.

[0115] 반응 용매의 예는 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 모노클라임 및 디글라임과 같은 에테르; 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 및 사염화탄소와 같은 할로젠화 탄화수소; 에틸 아세테이트와 같은 에스테르; 벤젠, 톨루엔 및 크실렌과 같은 방향족 탄화수소; 아세토니트릴, DMF, DMSO 및 NMP와 같은 비양성자성 극성 용매; 및 및 그의 혼합 용매를 포함한다.

[0116] 염기성 화합물의 예는 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 소듐 하이드로젠 카보네이트, 포타슘 하이드로젠 카보네이트 및 세슘 카보네이트와 같은 카보네이트; 포타슘 포스페이트 및 소듐 포스페이트와 같은 포스페이트; 피리딘, 이미다졸, N-에틸디소프로필아민, 디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 디메틸아닐린, N-메틸모르폴린, DBN, DBU 및 DABCO과 같은 유기 염기; 및 그의 혼합물을 포함한다. 그러한 화합물은 단독으로 또는 2 이상의 조합으로 이용될 수 있다. 염기성 화합물의 양은 화합물 (1e)의 몰 당, 일반적으로는 적어도 약 1 몰이며, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 몰이다. 그러한 염기성 화합물은 용매로서 이용될 수도 있다.

[0117] 반응 온도는 일반적으로 실온 내지 150℃이며, 바람직하게는 실온 내지 100℃이다. 반응 시간은 일반적으로 15분 내지 24시간이며, 바람직하게는 30분 내지 6시간이며, 더욱 바람직하게 1 내지 3시간이다.

[0118] 화합식 (1)로 표현되는 벤즈아제핀 화합물 또는 그의 염 중에서, R^1 이 상기 (1-1)의 기이며, R^2 가 일 이상의 하이드록시-저급 알킬기로 치환된 아미노기인 화합물 (1g)는 하기 반응식 8에 따른 방법에 의하여, R^1 이 상기 (1-1)의 기이며, R^2 가 상기 (2-1)의 기인 화합물 (1e)로부터 제조될 수 있다.

[0132] 화합물 (1h)를 화합물 (1i)로 변환시키는 반응은 산의 존재 하에, 적합한 용매에서 또는 어떠한 용매도 이용하지 않고 수행된다.

[0133] 이용될 수 있는 용매의 예는 물; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 및 tert-부탄올과 같은 저급 알코올; 아세톤 및 메틸 에틸 케톤과 같은 케톤; 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 모노글라임 및 디글라임과 같은 에테르; 아세트산 및 포름산과 같은 지방산; 메틸 아세테이트 및 에틸 아세테이트와 같은 에스테르; 클로로포름, 디클로로메탄, 디클로로에탄 및 사염화탄소와 같은 할로겐화 탄화수소; DMF, N,N-디메틸아세트아미드 및 NMP와 같은 아미드; DMSO; 헥사메틸포스포릭 트리아미드; 및 그의 혼합 용매를 포함한다.

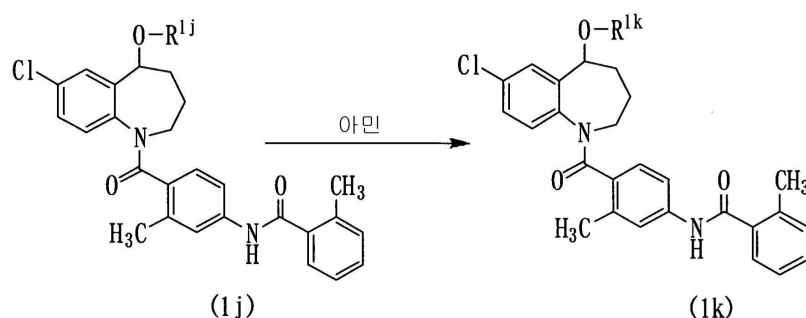
[0134] 산의 예는 염산, 황산 및 브롬화수소산과 같은 미네랄 산; 및 유기산, 예를 들어, 포름산, 아세트산 및 트리플루오로아세트산과 같은 카르복실산, 및 p-톨루엔술폰산과 같은 술폰산을 포함한다.

[0135] 산의 양은 화합물 (1h)의 몰 당, 일반적으로는 적어도 약 1 몰이며, 바람직하게는 약 1 내지 10 몰이다. 매우 과량의 산이 용매로서 이용될 수도 있다.

[0136] 반응은 일반적으로는 약 0℃ 내지 약 200℃에서, 바람직하게는 0℃ 내지 약 150℃에서 수행된다. 반응은 일반적으로는 약 10분 내지 약 30시간 후에 완결된다.

[0137] 화학식 (1)로 표현되는 벤즈아제핀 화합물 또는 그의 염 중에서, R¹에 할로겐 원자를 갖는 화합물을 예를 들어, 하기 반응식 10에 따른 방법에 의하여, 아민과 반응시켜 할로겐 원자를 상응하는 아미노기로 변환시킬 수 있다.

[0138] [반응식 10]



[0139]

[0140] 상기에서, R^{1j}는 할로겐 원자를 갖는 상기 R¹과 동일하며, R^{1k}는 R^{1j}의 할로겐 원자가 반응물인 아민에 상응하는 아미노기로 변환된 기이다.

[0141] 화합물 (1j)와 아민의 반응은 염기성 화합물의 존재하에, 적합한 비활성 용매에서 수행된다.

[0142] 비활성 용매의 예는 벤젠, 톨루엔 및 크실렌과 같은 방향족 탄화수소; 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임 및 디글라임과 같은 에테르; 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름 및 사염화탄소와 같은 할로겐화 탄화수소; 아세톤 및 메틸 에틸 케톤과 같은 케톤; 아세트니트릴, DMSO, DMF, 헥사메틸포스포릭 트리아미드; 및 그의 혼합 용매를 포함한다.

[0143] 염기성 화합물의 예는 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 소듐 하이드로젠 카보네이트, 포타슘 하이드로젠 카보네이트 및 세슘 카보네이트와 같은 카보네이트; 피리딘, 이미다졸, N-에틸디이소프로필아민, 디메틸아미노 피리딘, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 디메틸아닐린, N-메틸모르폴린, DBN, DBU 및 DABCO와 같은 유기 염기를 포함한다. 이러한 염기는 단독으로 또는 2 이상의 조합으로 이용될 수 있다.

[0144] 염기성 화합물의 양은 화합물 (1j)의 몰 당, 일반적으로는 적어도 약 1 몰이며, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 몰이다.

[0145] 아민 (8)의 양은 화합물 (1j)의 몰 당, 일반적으로는 적어도 약 1 몰이며, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 몰이다.

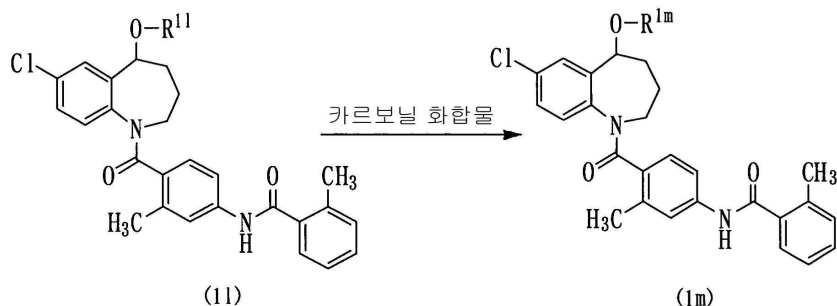
[0146] 소듐 아이오다이드 및 포타슘 아이오다이드와 같은 알칼리 금속 할라이드 및 다른 화합물이 이 반응의 반응 시스템 내에 존재할 수 있다.

[0147] 반응은 일반적으로는 약 0℃ 내지 약 200℃에서, 바람직하게는 0℃ 내지 약 150℃에서 수행된다. 반응은 일반

적으로는 약 5분 내지 약 80시간 후에 완결된다.

[0148] 화학식 (1)로 표현되는 벤즈아제핀 화합물 또는 그의 염 중에서, R^1 에 아미노기를 갖는 화합물을 환원성 알킬화(reductive alkylation)시켜, 아미노기를 N-알킬아미노기로 변환시킬 수 있다.

[0149] [반응식 11]



[0150]

[0151] 상기에서, R^{11} 는 아미노기를 갖는 상기 R^1 과 동일하며, R^{1m} 은 R^{11} 의 아미노기가 반응물인 카르보닐 화합물에 상응하는 N-알킬아미노기로 변환된 기이다.

[0152] 화합물 (11)과 카르보닐 화합물의 반응은 예를 들어, 환원제의 존재 하에, 어떠한 용매도 이용하지 않고, 또는 적합한 용매에서 수행된다.

[0153] 이용될 수 있는 용매의 예는 물; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-부탄올, tert-부탄올, 및 에틸렌 글리콜과 같은 저급 알코올; 아세트니트릴; 포름산 및 아세트산과 같은 지방산; 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 및 디글라임과 같은 에테르; 벤젠, 톨루엔, 및 크실렌과 같은 방향족 탄화수소; 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 및 사염화탄소와 같은 할로젠화 탄화수소; 및 그의 혼합 용매를 포함한다.

[0154] 환원제의 예는 포름산과 같은 지방산; 소듐 포르메이트, 및 소듐 아세테이트와 같은 지방산 알칼리 금속 염; 소듐 보로하이드라이드, 소듐 시아노보로하이드라이드 및 소듐 트리아세틸옥시보로하이드라이드와 같은 하이드라이드 환원제; 그러한 하이드라이드 환원제의 혼합물; 팔라듐 블랙, 팔라듐 탄소, 백금 옥사이드, 백금 블랙, 및 라니 니켈(Raney nickel)과 같은 촉매 수소화 환원제(catalytic hydrogenation reducing agents) 등을 포함한다.

[0155] 포름산과 같은 지방산, 또는 소듐 포르메이트 또는 소듐 아세테이트와 같은 지방산 알칼리 금속 염이 환원제로서 이용되는 경우, 반응 온도는 바람직하게는 실온 내지 약 200℃이며, 바람직하게는 약 50℃ 내지 약 150℃이다. 반응은 일반적으로 약 10분 내지 약 10시간 후에 완결된다. 지방산 또는 지방산 알칼리 금속 염의 양은 화합물 (11)에 대하여 매우 과량인 것이 바람직하다.

[0156] 하이드라이드 환원제가 이용되는 경우, 반응 온도는 일반적으로는 약 -80℃ 내지 약 100℃이며, 바람직하게는 약 -80℃ 내지 약 70℃이다. 반응은 일반적으로는 약 30분 내지 약 60시간 후에 완결된다. 하이드라이드 환원제의 양은 화합물 (11)의 몰 당, 일반적으로는 약 1 내지 약 20 몰이며, 바람직하게 약 1 내지 약 6 몰이다.

[0157] 트리메틸아민, 트리에틸아민 및 N-에틸디이소프로필아민과 같은 아민, 또는 분자체 3A (MS-3A) 및 분자체 4A (MS-4A)와 같은 분자체(molecular sieves)가 이 반응 시스템에 첨가될 수 있다.

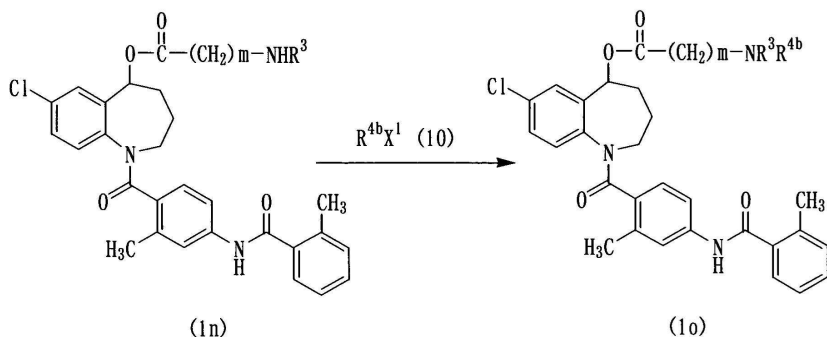
[0158] 촉매 수소 환원제(catalytic hydrogen reducing agent)가 이용되는 경우, 반응은 수소 분위기에서 또는 포름산, 암모늄 포르메이트, 시클로헥센, 또는 무수 하이드라진과 같은 수소 도너의 존재 하에, 일반적으로는 상압(normal pressure) 내지 약 20 atm에서, 바람직하게는 상압 내지 약 10 atm에서 수행된다. 반응 온도는 일반적으로는 약 -30℃ 내지 약 100℃이며, 바람직하게 약 0℃ 내지 약 60℃이다. 반응은 일반적으로는 약 1 내지 약 12시간 후에 완결된다. 촉매 수소 환원제의 양은 화합물 (11)에 대하여, 일반적으로는 약 0.1 내지 약 40 wt.%이며, 바람직하게 약 1 내지 약 20 wt.%이다.

[0159] 화합물 (11)과 화합물 (9)의 반응에 이용된 화합물 (9)의 양은 화합물 (11)의 몰 당, 일반적으로는 적어도 1 몰이며, 바람직하게는 1 몰 내지 매우 과량이다.

[0160] 화학식 (1)로 표현되는 벤즈아제핀 화합물 또는 그의 염 중에서, R^1 이 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^3\text{R}^4$ 이며, R^4 가 (4-3) 할로젠

원자, 저급 알카노일옥시기, 또는 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일로 선택적으로 치환된 저급 알콕시카르보닐기인 화합물은 하기 반응식 12에 따른 방법에 의하여, R⁴가 (4-1) 수소 원자인 화합물을 산 할라이드 (10)와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[반응식 12]



상기에서, R^{4b}는 할로젠 원자, 저급 알카노일옥시기, 또는 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일로 선택적으로 치환된 저급 알콕시카르보닐기이며, R³, m, 및 X¹은 상기 정의된 바와 같다.

화합물 (1n)과 산 할라이드 (10)의 반응은 염기성 화합물 존재 하에, 적합한 용매에서 수행된다.

산 할라이드 (10)의 양은 화합물 (1n)의 몰 당, 일반적으로는 1 몰 내지 매우 과량이며, 바람직하게는 1 내지 10 몰이다.

반응 용매의 예는 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 모노글라임, 및 디글라임과 같은 에테르; 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 및 사염화탄소와 같은 할로젠화 탄화수소; 에틸 아세테이트와 같은 에스테르; 벤젠, 톨루엔, 및 크실렌과 같은 방향족 탄화수소; 아세토니트릴, DMF, DMSO, 및 NMP와 같은 비양성자성 극성 용매; 및 그의 혼합 용매를 포함한다.

염기성 화합물의 예는 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 소듐 하이드로젠 카보네이트, 포타슘 하이드로젠 카보네이트, 및 세슘 카보네이트와 같은 카보네이트; 포타슘 포스페이트, 및 소듐 포스페이트와 같은 포스페이트; 및 피리딘, 이미다졸, N-에틸디소프로필아민, 디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 디메틸아닐린, N-메틸모르폴린, DBN, DBU, 및 DABCO와 같은 유기 염기를 포함한다.

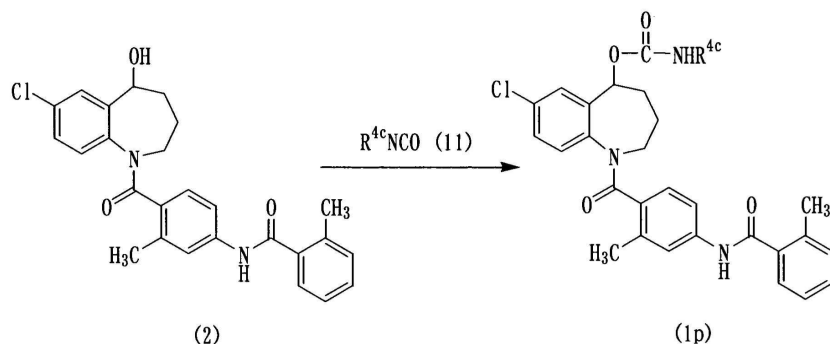
염기성 화합물의 양은 화합물 (1n)의 몰 당, 일반적으로는 적어도 약 1 몰이며, 바람직하게 약 1 내지 약 10 몰이다. 이러한 유기 염기는 용매로 이용될 수도 있다.

4-디메틸아미노피리딘과 같은 촉매가 상기 반응의 반응 시스템에 존재하는 경우, 반응이 촉진될 수 있다.

상기 반응의 반응 온도는 일반적으로는 -10℃ 내지 100℃이며, 바람직하게는 0℃ 내지 50℃이며, 더욱 바람직하게는 0℃ 내지 실온이다. 반응 시간은 일반적으로 15분 내지 24시간이며, 바람직하게 30분 내지 6시간이며, 더욱 바람직하게는 1 내지 3시간이다.

화학식 (1)로 표현되는 벤즈아제핀 화합물 또는 그의 염 중에서, R¹이 -CO-NHR⁴ 기이며, R⁴가 (4-2) 할로젠 원자, 저급 알킬아미노기, 저급 알콕시카르보닐기, 또는 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일로 선택적으로 치환된 저급 알킬기인 화합물은 하기 반응식 13에 따른 방법에 의하여 화합물 (2)를 이소시아네이트 화합물 (11)과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0172] [반응식 13]



[0173]

[0174] 상기에서, R^{4c} 는 할로젠 원자, 저급 알킬아미노기, 저급 알콕시카르보닐기, 또는 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일로 선택적으로 치환된 저급 알킬기이다.

[0175] 화합물 (2)와 화합물 (11)의 반응은 적합한 비활성 용매에서, 또는 어떠한 용매도 이용하지 않고, 염기성 화합물의 존재 또는 부재 하에, 바람직하게는 염기성 화합물의 부재 하에 수행된다.

[0176] 비활성 용매의 예는 벤젠, 톨루엔, 및 크실렌과 같은 방향족 탄화수소; 디에틸 에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 2-메톡시에탄올, 모노글라임, 및 디글라임과 같은 에테르; 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 및 사염화탄소와 같은 할로젠화 탄화수소; 에틸 아세테이트, 및 메틸 아세테이트와 같은 에스테르; 아세톤, 및 메틸 에틸 케톤과 같은 케톤; 아세토니트릴, 피리딘, DMSO, DMF, 헥사메틸포스포릭 트리아미드; 및 그의 혼합 용매를 포함한다.

[0177] 염기성 화합물의 예는 트리에틸아민, 피리딘 등을 포함한다. 염기성 화합물의 양은 화합물 (2)의 몰 당, 일반적으로는 적어도 약 1 몰이며, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 몰이다. 그러한 염기성 화합물은 용매로 이용될 수도 있다.

[0178] 화합물 (11)의 양은 화합물 (2)의 몰 당, 일반적으로는 약 1 내지 약 5 몰이며, 바람직하게는 약 1 내지 3 몰이다.

[0179] 이 반응은 일반적으로는 약 0°C 내지 약 200°C에서, 바람직하게 대략 실온 내지 약 150°C에서 수행된다. 반응은 일반적으로는 약 5분 내지 약 30시간 후에 완결된다.

[0180] 4-디메틸아미노피리딘과 같은 촉매가 상기 반응의 반응 시스템에 존재하는 경우, 반응이 촉진될 수 있다.

[0181] 상기 반응식에서 출발 물질로 이용된, 화합물 (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (1b), (1b''), (1e), (1h), (1j), (1l), (1n), 카르복실산, 아민, 및 카르보닐 화합물은 공지 화합물, 또는 하기 실시예에 기재된 방법과 같은 공지 방법에 따라 쉽게 제조될 수 있는 화합물이다.

[0182] 상기 반응식에서 출발 물질로 이용된, 화합물 (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (1b), (1b''), (1e), (1h), (1j), (1l), (1n), 카르복실산, 아민, 및 카르보닐 화합물은 적합한 염 또는 그의 반응성 유도체(reactive derivatives)의 형태일 수 있다. 그러한 적합한 염의 예는 소듐염, 포타슘염, 세슘염 등의 알칼리 금속 염과 같은, 화합물 (1)에서 언급된 염을 포함한다.

[0183] 본 발명의 화학식 (1)로 표현되는 화합물 및 그의 염은 그의 입체이성질체(stereoisomers), 광학 이성질체(optical isomers), 및 용매화물(수화물, 에탄올화물 등)을 포함한다.

[0184] 본 발명의 화학식 (1)로 표현되는 벤즈아제핀 화합물 중에서, 염기성 기를 갖는 화합물은 화합물을 약화적으로 허용가능한 산과 반응시킴으로서 산 부가염으로 쉽게 변환될 수 있다. 그러한 염의 예는 하이드로클로라이드, 설페이트, 포스페이트, 하이드로브로마이드, 하이드리오테이트(hydriodate), 및 나이트레이트와 같은 무기산 염; 아세테이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 말레이이트, 푸마레이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 벤조에이트, 트리플루오로아세테이트, 벤젠술포네이트, 포르메이트, 및 톨루엔술포네이트와 같은 유기산 염; 및 아미노산 염(예를 들어, 아르기네이트, 아스파르테이트, 글루타메이트 등)을 포함한다.

[0185] 본 발명의 화학식 (1)로 표현되는 벤즈아제핀 화합물 중에서, 산성기(acidic group)를 갖는 화합물은 화합물을

약학적으로 허용가능한 염기성 화합물과 반응시킴으로써 염기와의 염으로 쉽게 변환될 수 있다. 그러한 염의 예는 알칼리 금속 염 (예를 들어, 소듐 염, 포타슘 염 등) 및 알칼리토 금속 염 (예를 들어, 칼슘염, 마그네슘 염 등)과 같은 금속염; 암모늄 염; 유기 염기 염 (예를 들어, 트리메틸아민 염, 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피콜린 염, 디시클로헥실아민 염, N,N'-디벤질에틸렌디아민 염, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염 등); 등을 포함한다. 염기성 화합물의 예는 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 칼슘하이드록사이드, 소듐 카보네이트, 포타슘 하이드로젠 카보네이트, 소듐 하이드로젠 카보네이트 등을 포함한다.

[0186]

이러한 염은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0187]

상기 반응식들에 따라 얻어지는 목적 화합물들의 각각은 예를 들어, 냉각 후에, 반응 혼합물을 여과, 농축, 추출 등과 같은 분리 과정에 놓이게 하여, 조 반응생성물을 분리한 후, 컬럼 크로마토그래피, 재결정화 등과 같은 통상적인 정제 방법을 거치는 것에 의하여 반응 혼합물로부터 분리 및 정제될 수 있다.

[0188]

본 발명의 화합물은 예를 들어, 바소프레신 길항작용(vasopressin antagonism), 혈관확장 활성(vasodilatory activity), 혈압강하 활성(hypotensive activity), 간으로부터의 글루코오스 방출 억제 활성(activity for inhibiting 글루코오스 release from the liver), 혈관간세포 성장 억제 활성(mesangial cell growth inhibitory activity), 아쿠아레틱 활성(aquaretic activity), 및 혈소판 응집 억제 활성(platelet aggregation inhibitory activity)을 갖는다. 상기 화합물은 혈관확장제(vasodilator), 혈압강하제(hypotensor), 아쿠아레틱제(aquaretic agent) 및 혈소판 응집 억제제(platelet aggregation inhibitor)로 유용하며, 고혈압(hypertension), 부종(edema)(예를 들어, 심장 부종(cardiac edema), 간 부종(hepatic edema), 신장 부종(renal edema), 뇌 부종(cerebral edema)), 복수병(abdominal dropsy), 심부전(heart failure)(예를 들어, 심각한 심부전), 신장 기능장애(renal dysfunction), 바소프레신 부적절분비 증후군(syndrome of inappropriate secretion of vasopressin(SIADH)), 간경변증(liver cirrhosis), 저나트륨혈증(hyponatremia), 저칼륨혈증(hypokalemia), 당뇨병(diabetes), 혈액순환 부전(circulatory insufficiency), 다낭신(polycystic kidney disease(PKD)) 등의 예방 및 치료에 효과적이다.

[0189]

인체에 의약으로 투여되는 경우, 본 발명의 화합물은 바소프레신 길항제, ACE 억제제, β -차단제, 아쿠아레틱제, 안지오텐신 II 길항제(angiotensin II antagonists(ARB)), 및/또는 디고신(digoxin)과 같은 다른 약학적 약물과 동시에, 또는 개별적으로 이용될 수 있다.

[0190]

본 발명의 화합물은 일반적인 약학적 조성물의 형태로 이용될 수 있다. 그러한 약학적 조성물은 필러(fillers), 확장제(extending agents), 바인더(binders), 습윤제(humectants), 붕해제(disintegrators), 계면활성제(surfactants) 및 윤활제(lubricants)와 같은, 통상적으로 이용되는 희석제(diluents) 및/또는 부형제(excipients)를 이용하여 통상적인 방법에 의하여 제조될 수 있다.

[0191]

본 발명의 화합물을 함유하는 약학적 조성물의 형태는 치료의 목적에 따라 적합하게 선택될 수 있다. 그 예는 정제(tablets), 알약(pills), 분말(powders), 용액(solutions), 서스펜션(suspensions), 에멀전(emulsions), 과립(granules), 캡슐(capsules), 좌약(suppositories), 주사제(injections)(용액, 서스펜션 등), 연고(ointments) 등을 포함한다.

[0192]

정제를 형성하기 위하여, 이 기술분야에 통상적으로 알려진 임의의 다양한 담체(carriers)가 널리 이용될 수 있다. 그 예는 락토오스, 백설탕, 소듐 클로라이드, 글루코오스, 우레아, 전분, 칼슘카보네이트, 카올린, 결정질 셀룰로오스, 및 실리카(silicic acid)와 같은 부형제(excipients); 물, 에탄올, 프로판올, 단시럽, 글루코오스 용액, 전분 용액, 젤라틴 용액, 카르복시메틸셀룰로오스, 셀락(shellac), 메틸셀룰로오스, 포타슘 포스페이트, 및 폴리비닐피롤리돈과 같은 바인더(binders); 건조 전분, 소듐 알기네이트, 한천 분말, 라미나란 분말(laminaran powder), 소듐 하이드로젠 카보네이트, 칼슘 카보네이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 지방산 에스테르, 소듐 라우릴 설페이트, 스테아르산 모노글리세리드, 전분, 및 락토오스와 같은 붕해제(disintegrators); 백설탕, 스테아린(stearin), 카카오버터 및 경화유와 같은 붕해 억제제(disintegration inhibitors); 4급 암모늄 염기 및 소듐 라우릴 설페이트와 같은 흡수제; 글리세롤 및 전분과 같은 습윤제(wetting agents); 전분, 락토오스, 카올린, 벤토나이트 및 콜로이드 실리카(colloidal silicic acid)와 같은 흡착제(adsorbents); 정제 탈크(purified talc), 스테아레이트(stearates), 붕산 분말(boric acid powder) 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 윤활제(lubricants) 등을 포함한다. 또한, 그러한 정제는 필요에 따라, 예를 들어, 당-코팅 정제(sugar-coated tablets), 젤라틴 캡슐화 정제(gelatin encapsulated tablets), 장용-코팅 정제(enteric-coated tablets), 필름-코팅 정제(film-coated tablets), 이중 또는 다중-층 정제(double- or multi-layered tablets) 등과 같이 전형적인 코팅을 갖는 정제일 수 있다.

- [0193] 알약을 형성하기 위하여, 이 기술분야에 통상적으로 공지된 임의의 다양한 담체가 널리 이용될 수 있다. 그 예는 글루코오스, 락토오스, 전분, 카카오버터, 경화 식물유, 카올린 및 탈크와 같은 부형제(excipients); 아라비아 검 분말(gum arabic powder), 트래거캔스 분말(tragacanth powder), 젤라틴(gelatin) 및 에탄올과 같은 바인더(binders); 라미나린(laminarin), 및 한천과 같은 붕해제(disintegrators) 등을 포함한다.
- [0194] 좌약을 형성하기 위하여, 이 기술분야에 통상적으로 공지된 임의의 다양한 담체가 널리 이용될 수 있다. 그 예는 폴리에틸렌 글리콜, 카카오버터, 고급 알코올, 고급 알코올의 에스테르, 젤라틴, 반합성 글리세리드(semi synthetic glycerides) 등을 포함한다.
- [0195] 캡슐은 활성제인 화합물을, 전술한 바와 같은 다양한 담체와 혼합하고, 혼합물을 경질 젤라틴 캡슐, 연질 젤라틴 캡슐 등에 충전함으로써 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0196] 주사제를 형성하기 위하여, 용액, 에멀전 및 서스펜전은 멸균되고, 혈액에 대하여 등장성(isotonic)인 것이 바람직하다. 주사제가 용액, 에멀전 및 서스펜전의 형태로 제조되는 경우, 이 기술분야에서 일반적으로 채용되는 임의의 희석제(diluents)가 이용될 수 있다. 그러한 희석제의 예는 물, 수성 락트산 용액, 에틸 알코올, 프로필렌 글리콜, 에톡시화(ethoxylated) 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시화(polyoxylated) 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 등을 포함한다. 이 경우, 소듐 클로라이드, 글루코오스, 만니톨 및 글리세롤과 같은 등장화제(isotonizing agents)가 등장성 용액을 제조하기에 충분한 양으로 약학적 조성물에 결합될 수 있다. 일반적으로 이용되는 pH 조절제, 가용화제, 완충제(buffers), 평활제(smoothing agents) 등도 첨가될 수 있다.
- [0197] 착색제(coloring agents), 보존제(preservatives), 풍미제(flavors) 및 감미제(sweetening agents)와 같은 다른 첨가제, 및 다른 의약품도 필요한 경우 첨가될 수 있다.
- [0198] 본 발명의 약학적 제제에서 화학식 (1)로 표현되는 화합물 또는 그의 염의 양은 특히 제한되지 않으며, 광범위한 범위로부터 적절하게 선택될 수 있다. 일반적으로, 화합물의 양은 약학적 제제의 약 0.01 내지 약 70 wt.% 인 것이 바람직하다.
- [0199] 본 발명의 약학적 제제의 투여 방식은 특히 제한되지 않으며, 제제의 형태, 환자의 연령, 성별 및 다른 조건에 적합한 방법에 의하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 정제, 알약, 용액, 서스펜전, 에멀전, 과립 및 캡슐은 경구 투여된다. 주사제는 필요에 따라, 단독으로, 또는 글루코오스 용액, 아미노산 용액 등과 같은 전형적인 대체 유체(replacement fluid)와 혼합되어 정맥 투여되거나, 또는 단독으로 근육내(intramuscularly), 피내(intracutaneously), 피하(subcutaneously) 또는 복강내(intraperitoneally) 투여된다.
- [0200] 본 발명의 약학적 제제의 투여량(dosage)은 투여 계획(dosage regimen), 환자의 연령, 성별 및 다른 조건, 및 질병의 심각도에 따라 적합하게 선택된다. 투여량은 일반적으로, 활성 성분인 화학식 (1)로 표현되는 화합물이 일 이상의 투여에서(administrations), 1일에, 체중 kg 당, 일반적으로는 0.001 내지 100 mg, 바람직하게는 0.001 내지 50 mg의 양으로 투여되는 것이다.
- [0201] 투여량은 다양한 조건에 따라 변화된다. 상기 범위보다 작은 투여량이 충분할 수 있으며, 반면에 상기 범위보다 많은 투여량이 필요할 수 있다.
- [0202] 본 명세서에 인용된 환자, 환자 적용 및 문헌은 참조로서 병합된다.

발명의 효과

- [0203] 본 발명에 따르면, 바람직한 약학적 효과를 제공할 수 있는 장시간 동안의 톨바탄 혈중 수준 유지와 같은, 우수한 특성을 갖는 신규한 벤즈아제핀 화합물을 제공할 수 있다.
- [0204] 인체에 투여되는 경우, 본 발명의 화합물 (1) 또는 그의 염은 활성 성분인 톨바탄으로 쉽게 변환될 수 있다.
- [0205] 또한, 본 발명의 화합물 (1) 또는 그의 염은 쉽게 결정화되고, 취급이 용이하다. 또한, 본 발명의 화합물 (1) 또는 그의 염은 우수한 화학적 안정성을 갖는다.
- [0206] 유용한 약물인 톨바탄과 동등한 약학적 효과를 제공할 수 있는 조성물이 본 발명의 화합물 (1) 또는 그의 염을 이용함으로써 다양한 형태로 제공될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0207] 하기 실시예는 본 발명을 좀더 상세하게 설명한다.

[0208] 실시예 1

[0209] {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 숙시네이트

[0210] 톨바탄 (1.0 g, 2.2 mmol), 숙신산 무수물 (0.33 g, 3.3 mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP) (27 mg, 0.22 mmol)을 1-메틸-2-피롤리돈 (3 ml)에 가하고, 혼합물을 1시간 동안 100℃에서 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 가하고, 수득된 침전을 여과에 의하여 수집하였다. 침전을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 50 : 50 → 20 : 80)를 이용하여 정제하였다. 정제된 생성물을 감압하 농축하였다. 잔사를 수성 아세트니트릴에 용해시킨 후, 동결-건조하여 흰색 비정질 고체로서 300 mg의 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 숙시네이트를 얻었다.

[0211] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 100^\circ\text{C})\text{dppm}$:

[0212] 1.6-2.1 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.5-2.6 (2H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 3.0-4.3 (2H, m), 5.9-6.0 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.8 (1H, br).

[0213] 실시예 2

[0214] 소듐 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸벤조일아미노)벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 숙시네이트

[0215] 소듐 하이드로젠 카보네이트 (46 mg, 0.55 mmol) 수성 용액 (2 ml)을 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸벤조일아미노)벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 숙시네이트 (0.30 g, 0.55 mmol)의 메탄올 용액 (2 ml)에 가하고, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 메탄올을 약 30℃에서, 감압하 증류시켰다. 수득된 용액을 동결-건조하여, 비정질로서 0.29 g (94%)의 소듐 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸벤조일아미노)벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 숙시네이트를 얻었다.

[0216] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 100^\circ\text{C})\text{dppm}$:

[0217] 1.70-2.10 (4H, m), 2.19 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.37 (6H, s), 2.56 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.05-3.50 (1H, m), 3.65-4.25 (1H, m), 5.85-5.95 (1H, m), 6.75-6.90 (1H, m), 6.90-7.10 (2H, m), 7.15-7.55 (6H, m), 7.58 (1H, s), 9.80 (1H, br).

[0218] 실시예 3

[0219] 포타슘 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸벤조일아미노)벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 숙시네이트

[0220] 비정질의 포타슘 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸벤조일아미노)벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 숙시네이트를 상기 실시예 2와 유사한 방식으로 얻었다.

[0221] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 100^\circ\text{C})\text{dppm}$:

[0222] 1.70-2.10 (4H, m), 2.16 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.37 (6H, s), 2.48 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.95-3.50 (1H, m), 3.70-4.25 (1H, m), 5.85-5.95 (1H, m), 6.75-6.90 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.45 (6H, m), 7.58 (1H, s), 9.77 (1H, br).

- [0223] **실시예 4**
- [0224] 소듐 4-{7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸벤조일아미노)벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐}부티레이트
- [0225] 4-{7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸벤조일아미노)벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐}부티르산 (0.30 g, 0.53 mmol)을 아세톤 (2 ml)에 용해시켰다. 소듐 하이드로젠 카보네이트 (45 mg, 0.53 mmol) 수성 용액 (2 ml)을 이에 가하고, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트로 세척한 후, 공기-건조하여, 비정질로서 0.14 g (45%)의 소듐 4-{7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸벤조일아미노)벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐}부티레이트를 얻었다.
- [0226] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 100^\circ\text{C})\text{dppm}$:
- [0227] 1.70-2.10 (8H, m), 2.37 (6H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 3.10-3.55 (1H, m), 3.70-4.10 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.58 (1H, s), 9.83 (1H, br).
- [0228] **실시예 5**
- [0229] {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 메틸 숙시네이트
- [0230] 아이오도메탄 (34 μl , 0.55 mmol)을 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 숙시네이트 (0.25 g, 0.46 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (76 mg, 0.55 mmol)의 DMF (5 ml) 서스펜션에 가하고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후, 물을 반응 혼합물에 가하고, 수득된 침전을 여과에 의하여 수집하여, 공기-건조하였다. 건조된 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트)에 의하여 정제하였다. 정제된 생성물을 메탄올/물로부터 재결정화함으로써, 흰색 분말로서 0.20 g (77%)의 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 메틸 숙시네이트를 얻었다.
- [0231] 녹는점: 173.6-175.5 $^\circ\text{C}$
- [0232] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 100^\circ\text{C})\text{dppm}$:
- [0233] 1.70-2.05 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.55-2.70 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.10-3.45 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.80-4.10 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.80-7.00 (2H, m), 7.05-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.79 (1H, br).
- [0234] **실시예 6**
- [0235] 7-클로로-5-[N-(2-하이드록시-에틸)-숙신아모일옥시]-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀
- [0236] {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 숙시네이트 (0.30 g, 0.55 mmol), 2-아미노에탄올(40 μl , 0.66 mmol), WSC (0.13 g, 0.66 mmol), 및 1-하이드록시벤조트리아졸 (HOBt) (0.10 g, 0.66 mmol)를 DMF (5 ml)에 용해시키고, 혼합물을 하룻밤동안 실온에서 교반하였다. 이후, 물을 반응 혼합물에 가하였다. 수득된 침전을 여과에 의하여 수집하고, 공기-건조하였다. 건조된 생성물을 염기성 실리카겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 메탄올)에 의하여 정제함으로써, 비정질로서 0.19 g (59%)의 7-클로로-5-[N-(2-하이드록시-에틸)-숙신아모일옥시]-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀을 얻었다.
- [0237] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{dppm}$:

[0238] 1.25-2.90 (12H, m), 2.95-3.75 (7H, m), 4.60-4.95 (1H, m), 5.80-6.05 (1H, m), 6.35-6.65 (2H, m), 6.80-7.05 (2H, m), 7.10-7.70 (8H, m), 8.00-8.25 (1H, m).

[0239] **실시예 7**

[0240] {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐메틸티오} 아세트산 (톨밥탄 티오디글리콜산 모노에스테르로도 알려짐)

[0241] 톨밥탄 (1.0 g, 2.2 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (27 mg, 0.22 mmol)을 피리딘 (5 ml)에 용해시켰다. 티오디글리콜산 무수물 (2.9 g, 22 mmol)을 이에 가하고, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 1N 염산을 반응 혼합물에 가한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 1N 염산으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하였다. 여과 및 감압하 농축한 후, 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 : 메탄올 = 100 : 0 → 83 : 17)에 의하여 정제하고, 착색된 성분을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)에 의하여 제거하였다. 수득물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 50 : 50 → 0 : 100)에 의하여 더 정제하고, 정제된 생성물을 감압하 농축하였다. 잔사를 수성 아세토니트릴에 용해시킨 후, 동결-건조하여, 흰색 비정질 고체로서 350 mg의 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐메틸티오} 아세트산을 얻었다.

[0242] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C)ppm :

[0243] 1.6-2.2 (4H, m), 2.4 (6H, s), 3.0-4.4 (2H, m), 3.39(2H, s), 3.60(2H, s), 5.8-6.0 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.2-7.5 (7H, m), 7.57 (1H, s), 9.8 (1H, br).

[0244] **실시예 8**

[0245] 메틸 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐메틸티오}-아세테이트

[0246] 톨밥탄 (1.0 g, 2.2 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (27 mg, 0.22 mmol)을 피리딘 (5 ml)에 용해시켰다. 티오글리콜산 무수물 (0.43 g, 3.3 mmol)을 이에 가하고, 혼합물을 하룻밤동안 실온에서 교반하였다. 티오글리콜산 무수물 (0.86 g, 6.5 mmol)을 더 가한 후, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 1N 염산을 반응 혼합물에 가한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 1N 염산으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하였다. 여과 및 감압하 농축한 후, 트리메틸실릴디아조메탄을 잔사에 가하고, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 추가적으로 감압하 농축시키고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 60 : 40 → 0 : 100)에 의하여 정제하였다. 정제된 생성물을 감압하 농축하고, 잔사를 수성 아세토니트릴에 용해시킨 후, 동결-건조하여, 흰색 비정질 고체로서 880 mg의 메틸 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐메틸티오}-아세테이트를 얻었다.

[0247] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C)ppm :

[0248] 1.5-1.9 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.63 (3H, s), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.57 (1H, s), 9.82 (1H, br).

[0249] **실시예 9**

[0250] 메틸 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐메틸술포닐}-아세테이트

[0251] 메틸 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐메틸티오}-아세테이트(480 mg, 0.81 mmol)를 메탄올 (5 ml) 및 물 (2 ml)에 용해시켰다. Oxone[®] (2KHSO₅/K₂SO₄/KHSO₄) (1.5 g, 2.4 mmol)을 이에 가하고, 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 반

응 혼합물에 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 무수 소듐 설페이트로 건조하였다. 여과 및 감압하 농축한 후, 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 50 : 50 → 20 : 80)에 의하여 정제하였다. 정제된 생성물을 감압하 농축하고, 잔사를 수성 아세트니트릴에 용해시킨 후, 동결-건조하여, 흰색 비정질 고체로서 200 mg의 메틸 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐메틸술폰닐}-아세테이트를 얻었다.

[0252] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C)dppm :

[0253] 1.5-1.9 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.63 (3H, s), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.57 (1H, s), 9.82 (1H, br).

[0254] 실시예 10

[0255] {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 헥사데카노에이트

[0256] 팔미토일 클로라이드 (1.24 ml, 4.4 mmol)를 톨루엔 (2.00 g, 4.4 mmol) 및 피리딘 (0.40 ml, 5.0 mmol)의 디클로로메탄 (20 ml) 용액에 가하고, 혼합물을 하룻밤동안 실온에서 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 결합된 유기층을 물 및 수성 포화 소듐 클로라이드 용액으로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조하였다. 여과 및 농축한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트)에 의하여 정제함으로써, 비정질로서 2.25 g (74%)의 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 헥사데카노에이트를 얻었다.

[0257] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C)dppm :

[0258] 0.85 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.15-1.45 (24H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 3.05-3.55 (1H, m), 3.60-4.30 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.80-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.81 (1H, br).

[0259] 실시예 11

[0260] {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 클로로아세테이트

[0261] 톨루엔 (10 g, 22 mmol) 및 피리딘 (2.7 ml, 33 mmol)을 디클로로메탄 (100 ml)에 현탁시키고, 및 클로로아세틸 클로라이드 (2.6 ml, 33 mmol)를 얼음 냉각 하에 적하하여 가하였다. 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 1N 염산을 반응 혼합물에 가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 1N 염산으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하였다. 여과 및 감압하 농축한 후, 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 60 : 40 → 46 : 54)에 의하여 정제하였다. 정제된 생성물을 감압하 농축하여, 흰색 비정질 고체로서 12 g의 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 클로로아세테이트를 얻었다.

[0262] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C)dppm :

[0263] 1.7-2.2 (4H, m), 2.36 (6H, s), 2.6-4.3 (2H, m), 4.44 (2H, s), 5.9-6.0 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.57 (1H, s), 9.8 (1H, br).

[0264] 실시예 12

[0265] tert-부틸 4-{7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐메틸}-피페라진-1-카복실레이트

[0266] {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 클로로

아세테이트 (1.2 g, 2.3 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (1-BOC-피페라진) (0.47 g, 2.5 mmol), 및 포타슘 카보네이트 (0.35 g, 2.5 mmol)를 아세토니트릴 (10 ml)에 가하고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후, 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 가하고, 불용성 물질을 여과에 의하여 제거하였다. 여액을 감압하 농축하고, 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 50 : 50 → 20 : 80)에 의하여 정제하였다. 정제된 생성물을 감압하 농축하여, 황색 오일로서 1.2 g의 tert-부틸 4-{7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐메틸}-피페라진-1-카르복실레이트를 얻었다.

[0267] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C)dppm :

[0268] 1.42 (9H, s), 1.7-2.2 (4H, m), 2.39 (6H, s), 2.56 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.37 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.42 (2H, s), 2.6-4.3 (2H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.59 (1H, s), 9.8 (1H, br).

[0269] **실시예 13**

[0270] 1-{7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐메틸}-피페라진 디하이드로클로라이드

[0271] 4N 하이드로젠 클로라이드 에틸 아세테이트 용액 (3.7 ml)을 tert-부틸 4-{7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐메틸}-피페라진-1-카르복실레이트 (1.2 g, 1.8 mmol)의 에틸 아세테이트 용액 (15 ml)에 가하고, 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 침전을 여과에 의하여 수집하고, 에틸 아세테이트로 세척한 후, 건조하여, 황색 분말로서 800 mg의 1-{7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐메틸}-피페라진 디하이드로클로라이드를 얻었다.

[0272] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C)dppm :

[0273] 1.6-2.4(4H, m), 2.369(3H, s), 2.374 (3H, s), 2.8-3.0 (4H, m), 3.0-3.2 (4H, m), 3.4-3.7 (2H, m), 3.0-4.3 (2H, m), 5.7 (1H, br), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.2 (2H, br), 9.87 (1H, br).

[0274] **실시예 14**

[0275] 1-{7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐메틸}-4-메틸-피페라진 디하이드로클로라이드

[0276] 1-{7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐메틸}-피페라진 디하이드로클로라이드 (400 mg, 0.62 mmol), 포르말린 (0.15 ml, 1.9 mmol), 소듐 아세테이트(61 mg, 0.74 mmol), 및 소듐 시아노트리아이드로보레이트 (119 mg, 1.9 mmol)를 메탄올 (5 ml)에 가하고, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 물 및 수성 소듐 하이드록사이드 용액을 반응 혼합물에 가하고, 침전을 여과에 의하여 수집하여, 물로 세척한 후, 건조하였다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 4N 하이드로젠 클로라이드 에틸 아세테이트 용액 (0.5 ml)을 이에 가하였다. 이후, 침전을 여과에 의하여 수집하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조하여, 흰색 분말로서 240 mg의 1-{7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐메틸}-4-메틸-피페라진 디하이드로클로라이드를 얻었다.

[0277] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C)dppm :

[0278] 1.6-2.1 (4H, m), 2.369(3H, s), 2.374(3H, s), 2.73(3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 2.8-3.0 (4H, m), 3.0-3.4 (4H, m), 3.54(2H, s), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.4 (7H, m), 7.54 (1H, s), 9.8 (1H, br).

[0279]

실시예 15

[0280]

{7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일}-4-디메틸아미노부티레이트 하이드로클로라이드

[0281]

톨루엔 (1.0 g, 2.2 mmol), 4-디메틸아미노-부티르산 하이드로클로라이드 (0.48 g, 2.9 mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘 (27 mg, 0.22 mmol)을 디클로로메탄 (5 ml)에 현탁시켰다. 트리에틸아민 (0.4 ml) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (WSC) (0.55 g, 2.9 mmol)를 이에 가하고, 혼합물을 12 시간 동안 실온에서 교반하였다. 수성 포화 소듐 하이드로젠 카보네이트 용액을 반응 혼합물에 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수성 포화 소듐 클로라이드 용액으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하였다. 여과 및 감압하 농축한 후, 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 50 : 50 → 0 : 100)에 의하여 정제하였다. 정제된 생성물을 감압하 농축하였다. 이후, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 4N 하이드로젠 클로라이드 에틸 아세테이트 용액을 이에 가하고, 수득된 혼합물을 감압하 농축하였다. 잔사에 물 (10ml)을 가하였다. 여과 후에, 여액을 동결-건조하여, 흰색 비정질 고체로서 0.91 g의 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 4-디메틸아미노부티레이트 하이드로클로라이드를 얻었다.

[0282]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C)δppm :

[0283]

1.6-2.1 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.5-2.6 (2H, m), 2.74 (6H, s), 3.0-3.1 (2H, m), 3.0-4.3 (2H, m), 5.9-6.0 (1H, m), 6.7-7.1 (2H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.2-7.5 (4H, m), 7.54 (1H, s), 9.8 (1H, br).

[0284]

실시예 16

[0285]

7-클로로-1-(2-메틸-4-(2-메틸벤즈아미도)벤조일)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 4-클로로부티레이트

[0286]

톨루엔 (10.0 g, 22.3 mmol)을 디클로로메탄 (100 ml)에 분산시켰다. 피리딘 (2.7 ml)을 이에 가하고, 혼합물을 교반하였다. 4-클로로부티르산 클로라이드 (3.74 ml)을 수득된 혼합물에 서서히 가하고, 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 이후, 반응물을 물에 붓고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 소듐 하이드로젠설페이트 수성 용액으로 세척한 후, 마그네슘 설페이트로 건조하였다. 여과 및 감압하 농축한 후에, 수득된 잔사를 디에틸 에테르로 결정화하였다. 수득된 결정을 여과에 의하여 수집하고, 건조하여, 흰색 분말로서 10.7 g의 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸벤즈아미도)벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 4-클로로부티레이트를 얻었다.

[0287]

¹H-NMR(CDCl₃)δppm :

[0288]

1.50-2.92 (16H, m), 3.10-4.02 (2.4H, m), 4.70-5.13 (1H, m), 5.86-6.19 (1.2H, m), 6.48-6.68 (1H, m), 6.82-7.82 (8.8H, m).

[0289]

실시예 17

[0290]

7-클로로-1-(2-메틸-4-(2-메틸벤즈아미도)벤조일)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 4-(4-아세틸피페라진-1-일)부티레이트

[0291]

7-클로로-1-(2-메틸-4-(2-메틸벤즈아미도)벤조일)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 4-클로로부티레이트 (0.5 g)를 아세트니트릴 (10 ml)에 용해시켰다. 1-아세틸피페라진 (0.35 g), 소듐 아이오다이드 (0.41 g), 및 소듐 카보네이트 (0.19 g)를 상기 용액에 가하고, 혼합물을 19시간 동안 환류하 가열하였다. 반응물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, 소듐 카보네이트로 건조하였다. 여과 및 감압하 농축한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 : 메탄올 = 100 : 1 → 100 : 10)에 의하여 정제하여, 무색 오일로서 0.3 g의 7-클로로-1-(2-메틸-4-(2-메틸벤즈아미도)벤조일)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 4-(4-아세틸피페라진-1-일)부티레이트를 얻었다.

- [0292] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{dppm}$:
- [0293] 1.52-2.66 (23.6H, m), 2.70-2.92 (1H, m), 3.03-4.07 (4.4H, m), 4.72-5.14 (1H, m), 5.83-6.20 (1.2H, m), 6.45-6.68 (1H, m), 6.79-7.78 (8.8H, m).
- [0294] **실시예 18**
- [0295] 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸벤즈아미도)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 [(1-클로로에톡시카르보닐)메틸아미노]아세테이트
- [0296] 1-클로로에틸 클로로포르메이트 (0.12 ml, 1.2 mmol)를 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸벤즈아미도)벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 메틸아미노아세테이트(0.60 g, 1.2 mmol)의 디클로로메탄 (10 ml) 용액에 적하하여 가하고, 혼합물을 얼음으로 냉각하였다. 이후, N-메틸모르폴린 (0.15 ml, 1.4 mmol)을 이에 서서히 적하하여 가하였다. 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 수성 포화 소듐 클로라이드 용액으로 세척한 후, 소듐 설페이트로 건조하였다. 여과 및 농축한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트)에 의하여 정제하여, 비정질로서 0.67 g (93%)의 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸벤즈아미도)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 [(1-클로로에톡시카르보닐)메틸아미노]아세테이트를 얻었다.
- [0297] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{dppm}$:
- [0298] 1.70-1.95 (5H, m), 2.10-2.55 (7H, m), 2.75-3.15 (4H, m), 3.85-4.55 (2H, m), 4.70-5.10 (1H, m), 5.85-6.20 (1H, m), 6.45-6.65 (2H, m), 6.75-7.75 (11H, m)
- [0299] $\text{MS}(\text{M}^{+})$: 626.
- [0300] **실시예 19**
- [0301] 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 [(1-아세톡시-에톡시카르보닐)메틸아미노]아세테이트
- [0302] N-메틸모르폴린(0.31 ml, 2.8 mmol)을 얼음 냉각하에, 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸벤즈아미도)벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 [(1-클로로에톡시카르보닐)메틸아미노]아세테이트(0.35 g, 0.56 mmol)의 아세트산 (0.32 ml, 5.6 mmol) 용액에 적하하여 가하고, 혼합물을 2일 동안 실온에서 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 가한 후, 수득된 침전을 여과에 의하여 수집하고, 공기-건조하였다. 건조된 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트)에 의하여 정제하여, 비정질로서 0.26 g (72%)의 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 [(1-아세톡시-에톡시카르보닐)메틸아미노]아세테이트를 얻었다.
- [0303] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\text{dppm}$:
- [0304] 1.35-1.45 (3H, m), 1.75-2.15 (7H, m), 2.37 (6H, s), 2.95 (3H, s), 3.15-3.50 (1H, m), 3.70-4.15 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.95-6.05 (1H, m), 6.55-6.70 (1H, m), 6.85-7.00 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.77 (1H, br).
- [0305] **실시예 20**
- [0306] 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 3-[2-(비스-벤질옥시-포스포릴옥시)-4,6-디메틸-페닐]-3-메틸-부티레이트
- [0307] 톨람탄 (0.63 g), 3-[2-(비스-벤질옥시-포스포릴옥시)-4,6-디메틸-페닐]-3-메틸-부티르산 (0.70 g), 및 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP) (24 mg, 0.22 mmol)을 디클로로메탄 (10 ml)에 현탁시켰다. N^1 -((에틸이미노)메틸렌)-

N,N' -디메틸프로판-1,3-디아민 하이드로클로라이드 (WSC) (383 mg)를 이에 가하고, 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하였다. 여과 및 감압하 농축한 후, 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 70 : 30 → 35 : 65)에 의하여 정제하였다. 정제된 생성물을 감압하 농축하여, 흰색 비정질 고체로서 0.92 g의 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 3-[2-(비스-벤질옥시-포스포릴옥시)-4,6-디메틸-페닐]-3-메틸-부티레이트를 얻었다.

[0308] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100℃)dppm :

[0309] 1.5-1.9 (7H, m), 2.10 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.6-4.3 (2H, m), 2.91 (2H, d, J = 15.3 Hz), 3.13 (2H, d, J = 15.3 Hz), 5.11 (2H, s), 5.14 (2H, s), 5.7-5.9 (1H, m), 6.74 (1H, s), 6.75-7.4 (20H, m), 7.54 (1H, s), 9.8 (1H, br).

[0310] 실시예 21

[0311] 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 3-(2,4-디메틸-6-포스포노옥시-페닐)-3-메틸-부티레이트

[0312] 에틸 아세테이트(10 ml) 중의 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 3-[2-(비스-벤질옥시-포스포릴옥시)-4,6-디메틸-페닐]-3-메틸-부티레이트 (0.92 g)의 혼합물을 5% 백금 탄소 (100 mg)로 수소화하였다. 촉매를 셀라이트층(Celite layer)을 통한 여과에 의하여 제거하고, 여액을 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 : 메탄올 = 90 : 10 → 50 : 50)에 의하여 정제하였다. 정제된 생성물을 감압하 농축하고, 잔사의 수성 아세트니트릴 용액을 동결-건조하여, 흰색 비정질 고체로서 0.21 g의 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 3-(2,4-디메틸-6-포스포노옥시-페닐)-3-메틸-부티레이트를 얻었다.

[0313] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100℃)dppm :

[0314] 1.60 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.6-2.0 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.3-4.2 (2H, m), 2.9-3.4 (2H, m), 5.8-5.9 (1H, m), 6.45 (1H, s), 6.8-6.9 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, s), 7.0-7.4(7H, m), 7.43 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.63 (s, 3H), 9.91 (1H, br).

[0315] 실시예 22

[0316] 클로로메틸 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 카보네이트

[0317] 톨바탄 (5.0 g) 및 피리딘 (1.1 ml)을 디클로로메탄 (50 ml)에 현탁시켰다. 클로로메틸 클로로포르메이트 (1.1 ml)를 얼음 냉각하에 이에 가하고, 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하였다. 여과 및 감압하 농축한 후, 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 70 : 30 → 50 : 50)에 의하여 정제하였다. 정제된 생성물을 감압하 농축하여, 흰색 비정질 고체로서 6.1 g의 클로로메틸 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 카보네이트를 얻었다.

[0318] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100℃)dppm :

[0319] 1.7-2.2 (4H, m), 2.36 (6H, s), 2.6-5.8 (2H, m), 5.9-6.0 (3H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.58 (1H, s), 9.8 (1H, br).

[0320] 실시예 23

[0321] {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 아이오

도메틸 카보네이트

[0322] 클로로메틸 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 카보네이트 (3.8 g) 및 소듐 아이오다이드 (5.3 g)를 아세톤 (27 ml)에 가한 후, 혼합물을 3시간 동안 환류하 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 물을 이에 가하고, 수득된 침전을 여과에 의하여 수집하였다. 침전을 물로 세척하고, 건조하여, 흐린 황색 분말로서 4.2 g의 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 아이오도메틸 카보네이트를 얻었다.

[0323] $^1\text{H-NMR}$ (톨루엔- d_8 , 100 $^{\circ}\text{C}$)dppm :

[0324] 1.3-1.8 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.7-4.3 (2H, m), 5.48 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.53 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.5 (1H, m), 6.4-6.8 (3H, m), 6.8-7.2 (6 H, m), 7.2 (1H, m), 7.36 (1H, s).

[0325] 실시예 24

[0326] 아세톡시메틸 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 카보네이트

[0327] 소듐 아세테이트(300 mg)를 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 아이오도메틸 카보네이트의 아세토니트릴 용액 (5 ml)에 가한 후, 혼합물을 8시간 동안 환류하 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 불용성 성분을 여과에 의하여 제거하였다. 여액을 감압하 농축한 후, 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 71 : 29 \rightarrow 30 : 70)에 의하여 정제하였다. 정제된 생성물을 감압하 농축하였다. 잔사의 수성 아세토니트릴 용액을 동결-건조하여, 흰색 비정질 고체로서 6.1 g의 아세톡시메틸 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 카보네이트를 얻었다.

[0328] $^1\text{H-NMR}$ (톨루엔- d_8 , 100 $^{\circ}\text{C}$) dppm : 1.3-1.8 (4H, m), 1.6 (3H, s), 2.3 (3 H, s), 2.4 (3H, s), 2.7-4.4 (2H, m), 5.6 (2H, dd, J = 5.5Hz, 10.4Hz), 5.6-5.9 (1H, m), 6.5 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.6 (1H, br), 6.7 (1H, dd, J = 2.3, 8.4Hz), 6.8-7.2 (5H, m), 7.3 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.4 (1H, 1.6 Hz)

[0329] 실시예 25

[0330] 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-5-메틸티오메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀

[0331] 디메틸설폭시드 (DMSO) (3 ml), 아세트산 무수물 (1.5 ml), 및 아세트산 (1.5 ml)을 톨바탄 (1.0 g, 2.2 mmol)에 가하고, 혼합물을 4시간 동안 70 $^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하였다. 물 및 1N 수성 소듐 하이드록사이드 용액을 반응 혼합물에 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 수성 포화 소듐 클로라이드 용액으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하였다. 여과 및 감압하 농축한 후, 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 80 : 20 \rightarrow 20 : 80)에 의하여 정제하였다. 정제된 생성물을 감압하 농축하여, 흰색 비정질 고체로서 0.62 g의 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-5-메틸티오메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀을 얻었다.

[0332] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 $^{\circ}\text{C}$) dppm :

[0333] 1.7-2.2 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.36 (6H, s), 2.6-4.3 (2H, m), 4.70 (2H, d, J = 11.2 Hz), 4.83 (2H, d, J = 11.2 Hz), 4.9 (1H, m), 6.7-7.0 (1H, m), 7.0-7.5 (8H, m), 7.56 (1H, s), 9.8 (1H, br).

[0334] 실시예 26

[0335] {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시메

틸} 디하이드로젠 포스페이트

[0336] 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-5-메틸티오메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀 (509 mg, 1.0 mmol)을 1,2-디클로로에탄 (10 ml)에 용해시켰다. 설퍼릭 클로라이드 (0.12 ml, 1.5 mmol)를 이에 가하고, 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하 농축하였다. 아세토니트릴 (10 ml), 포름산 (0.68 ml, 10 mmol), 및 트리에틸아민 (1.4 ml, 10 mmol)을 잔사에 가하고, 혼합물을 30분 동안 70℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 물을 이에 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수성 포화 소듐 하이드로젠 카보네이트 용액으로 2회 추출하였다. 거품(foam)이 관찰되지 않을 때까지 시트르산을 수성층에 서서히 가하고, 수성층을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 결합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하였다. 여과 및 감압하 농축한 후, 잔사를 가열하에 에틸 아세테이트에 용해시키고, 및 불용성 성분을 뜨거운 상태에서 여과에 의하여 제거하였다. 여액을 냉각한 후, 수득된 침전을 여과에 의하여 수집하고, 건조하여, 흰색 분말로써 180 mg의 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시메틸} 디하이드로젠 포스페이트를 얻었다.

[0337] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 °C)ppm :

[0338] 1.6-2.2 (4H, m), 2.3-2.4 (6H, m), 2.8-4.3 (2H, m), 4.9-5.2 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.7-7.7 (10H, m), 9.81 (1H, br).

[0339] 실시예 27

[0340] 5-아세톡시메톡시-7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀

[0341] 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-5-메틸티오메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀 (509 mg, 1.0 mmol)을 1,2-디클로로에탄 (10 ml)에 용해시켰다. 설퍼릭 클로라이드 (0.12 ml, 1.5 mmol)를 이에 가하고, 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하 농축하고, 아세토니트릴 (10 ml), 소듐 아세테이트(246 mg, 2.0 mmol), 및 소듐 아이오다이드 (450 mg, 3.0 mmol)를 잔사에 가한 후, 혼합물을 1시간 동안 환류하 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 에틸 아세테이트를 이에 가하고, 불용성 성분을 여과에 의하여 제거하였다. 여액을 감압하 농축하고, 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 65 : 35 → 50 : 50)에 의하여 정제하였다. 정제된 생성물을 감압하 농축하고, 잔사를 수성 아세토니트릴에 용해시켰다. 감압하 실온에서 농축한 후, 수득된 침전을 여과에 의하여 수집하고, 건조하여, 흰색 분말로써 280 mg의 5-아세톡시메톡시-7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀을 얻었다.

[0342] $^1\text{H-NMR}$ (톨루엔- d_8 , 100 °C)ppm :

[0343] 1.3-1.9 (7H, m), 2.32 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.8-4.1 (2H, m), 4.6-4.8 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.4-6.8 (3H, m), 6.8-7.3 (6H, m), 7.39 (1H, s).

[0344] 실시예 28

[0345] {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} (2-클로로에틸)카바메이트

[0346] 톨바탄 (1.0 g, 2.2 mmol)을 톨루엔 (7 ml)에 현탁시켰다. 2-클로로에틸 이소시아네이트 (0.28 ml, 3.3 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP) (27 mg, 0.22 mmol)을 이에 가하고, 혼합물을 24시간 동안 80℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 불용성 물질을 여과하여 제거하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 54 : 46 → 33 : 67)에 의하여 정제하였다. 정제된 생성물을 감압하 농축하여, 흰색 비정질 고체로서 1.0 g의 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} (2-클로로에틸)카바메이트를 얻었다.

- [0347] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C)dppm :
- [0348] 1.6-2.2 (4H, m), 2.36 (6H, s), 2.6-4.3 (2H, m), 3.42 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.64 (2H, dd, $J = 6.0$, 12.1 Hz), 5.8-5.9 (3H, m), 6.7-7.5 (10H, m), 7.56 (1H, s), 9.8 (1H, br).
- [0349] **실시예 29**
- [0350] (2-{7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시 카르보닐아미노}-에틸)-트리메틸-암모늄 클로라이드
- [0351] 트리메틸아민 (30% 용액, 0.5 mL)을 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} (2-클로로에틸)카바메이트 (330 mg)의 에탄올 용액 (10 mL)에 가하고, 혼합물을 15분 동안 170°C 에서 가열하였다(마이크로웨이브 반응기). 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압하 농축하였다. 잔사에 에틸 아세테이트를 가하고, 수득된 침전을 여과에 의하여 수집하고, 건조하여, 흰색 분말로서 120 mg의 (2-{7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐아미노}-에틸)-트리메틸-암모늄 클로라이드를 얻었다.
- [0352] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C)dppm :
- [0353] 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.1-3.9 (9 H, m), 3.3-3.7 (5H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.7-7.1 (2H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.88 (1H, br).
- [0354] **실시예 30**
- [0355] {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 2,2-디메틸-프로피오닐옥시메틸 숙시네이트
- [0356] 비정질의 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 2,2-디메틸-프로피오닐옥시메틸 숙시네이트를 상기 실시예 5와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0357] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C)dppm :
- [0358] 1.14 (9H, s), 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.65-2.80 (4H, m), 3.10-3.55 (1H, m), 3.65-4.15 (1H, m), 5.71 (2H, s), 5.85-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.76 (1H, br).
- [0359] **실시예 31**
- [0360] {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} (에톡시 카르보닐메틸-메틸-카바모일옥시)아세테이트
- [0361] {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} 클로로아세테이트(500 mg, 0.95 mmol), 에틸 사르코시네이트 하이드로클로라이드 (230 mg, 1.5 mmol), 및 포타슘 카보네이트 (414 mg, 3.0 mmol)를 디메틸포름아미드 (DMF) (5 mL)에 가하고, 혼합물을 1시간 동안 60°C 에서 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 가하고, 수득된 침전을 여과에 의하여 수집하고, 물로 세척하였다. 침전을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과 및 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 36 : 64 \rightarrow 15 : 85)에 의하여 정제하였다. 정제된 생성물을 감압하 농축하였다. 물을 잔사에 가하고, 수득된 침전을 여과에 의하여 수집하고, 건조하여, 흰색 분말로서 330 mg의 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} (에톡시카르보닐메틸-메틸-카바모일옥시)아세테이트를 얻었다.
- [0362] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)dppm :

[0363] 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.6-2.2 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 2.85 (2H, s), 2.96 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.75 (2H, s), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.80 (1H, br).

[0364] **실시예 32**

[0365] {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} [메틸-(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일-메톡시카르보닐)-아미노]아세테이트

[0366] 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 메틸아미노아세테이트(0.34 g, 0.65 mmol), 및 (5-메틸-1,3-디옥솔란-2-온-4-일)-메틸 4-니트로페닐 카보네이트 (0.22 g, 0.74 mmol)를 DMF (5 ml)에 용해시키고, 혼합물을 하룻밤동안 실온에서 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 수성 포화 소듐 클로라이드 용액으로 세척한 후, 소듐 설페이트로 건조하였다. 여과 및 농축한 후에, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트)에 의하여 정제하여, 비정질로서 0.44 g (43%)의 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} [메틸-(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일-메톡시카르보닐)-아미노]아세테이트를 얻었다.

[0367] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C)ppm :

[0368] 1.75-2.15 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.96 (3H, s), 3.15-3.50 (1H, m), 3.70-4.25 (3H, m), 4.91 (2H, s), 5.95-6.05 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.76 (1H, br).

[0369] **실시예 33**

[0370] {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} [메틸-(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일-메틸)-아미노]아세테이트 하이드로클로라이드

[0371] 4-브로모메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온 (0.12 g, 0.61 mmol)을 7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일 메틸아미노아세테이트(0.30 g, 0.58 mmol) 및 트리에틸아민 (0.10 ml, 0.69 mmol)의 아세토니트릴 (5 ml) 용액에 가하고, 혼합물을 하룻밤동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 물을 잔사에 가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 수성 포화 소듐 클로라이드 용액으로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하였다. 여과 및 농축한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 (n-헥산 : 에틸 아세테이트)에 의하여 정제하였다. 수득된 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 4N 염산-에틸 아세테이트를 이에 가하여, 하이드로클로라이드를 형성한 후 결정화하였다. 수득된 결정을 여과에 의하여 수집하고, 공기-건조하여, 흰색 분말로서 90 mg (23%)의 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} [메틸-(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일-메틸)-아미노]아세테이트 하이드로클로라이드를 얻었다.

[0372] 녹는점: 162.0-163.6°C

[0373] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C)ppm :

[0374] 1.75-2.15 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.45-2.55 (3H, m), 3.15-4.10 (6H, m), 5.95-6.05 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.78 (1H, br).

[0375] **실시예 34**

[0376] {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} [4-(2,2-디메틸-프로피오닐)-피페라진-1-일]아세테이트 하이드로클로라이드

[0377] 1-{7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일옥시카르보닐메틸}-피페라진 디하이드로클로라이드 (200 mg, 0.31 mmol)를 피리딘 (2 ml)에 용해시켰다. 트리메틸

아세틸클로라이드 (0.1 ml, 0.75 mmol)를 이에 가하고, 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 가하고, 혼합물을 구리 설페이트 수성 용액 및 포화 소듐 설페이트 수성 용액으로 차례로 세척한 후, 무수 소듐 설페이트로 건조하였다. 여과 및 감압하 농축한 후, 잔사를 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 메탄올 = 100 : 0 → 98 : 2)에 의하여 정제하였다. 정제된 생성물을 감압하 농축하고, 4N 하이드로젠 클로라이드 에틸 아세테이트 용액 (0.5 ml)을 잔사의 에틸 아세테이트 용액 (2 ml)에 가하였다. 이 용액에, 디에틸 에테르를 가하고, 수득된 침전을 여과에 의하여 수집하고, 건조하여, 흰색 분말로서 70 mg의 {7-클로로-1-[2-메틸-4-(2-메틸-벤조일아미노)-벤조일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀-5-일} [4-(2,2-디메틸-프로피오닐)-피페라진-1-일]아세테이트 하이드로클로라이드를 얻었다.

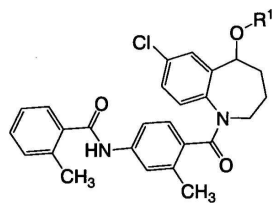
[0378] 녹는점: 194-195°C

[0379] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)dppm :

[0380] 1.20 (9H, s), 1.6-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.7-3.0 (1H, m), 3.44 (8H, brs), 4.0-5.0 (3H, m), 6.0-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.29 (1H, s).

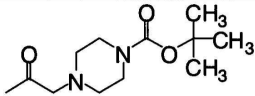
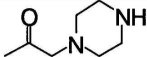
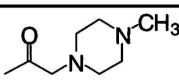
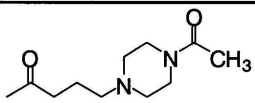
[0381] 표 1은 실시예 1 내지 34에서 얻어진 화합물의 화학 구조를 나타낸다.

[0382] [표 1]

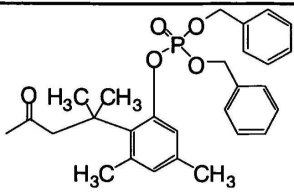
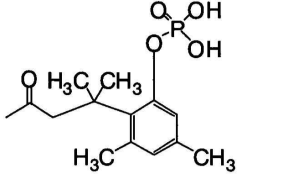


실시예	R ¹	염
1	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	—
2	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻ Na ⁺	—
3	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻ K ⁺	—
4	-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ ⁻ Na ⁺	—
5	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	—
6	-CO(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH	—
7	-COCH ₂ SCH ₂ CO ₂ H	—
8	-COCH ₂ SCH ₂ CO ₂ CH ₃	—

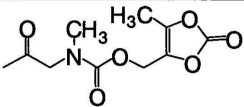
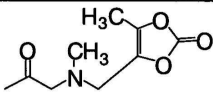
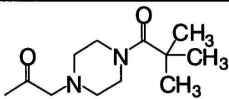
[0383]

실시예	R ¹	염
9	$-\text{COCH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	—
10	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	—
11	$-\text{COCH}_2\text{Cl}$	—
12		—
13		2HCl
14		2HCl
15	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	HCl
16	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$	—
17		—
18	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Cl}$	
19	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}_3$	—

[0384]

실시예	R ¹	염
20	 <p>The structure shows a benzene ring with a phosphonate group (-O-P(=O)(OCH₂Ph)₂) at the 1-position, a ketone side chain (-C(=O)CH₂C(CH₃)₂-) at the 2-position, and methyl groups at the 3, 4, and 6 positions.</p>	—
21	 <p>The structure is similar to 20, but the phosphonate group is replaced by a phosphonic acid group (-O-P(=O)(OH)₂).</p>	—
22	-CO ₂ CH ₂ Cl	—
23	-CO ₂ CH ₂ I	—
24	-CO ₂ CH ₂ OCOCH ₃	—
25	-CH ₂ SCH ₃	—
26	-CH ₂ OPO(OH) ₂	—
27	-CH ₂ OCOCH ₃	—
28	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ Cl	—
29	-CONH(CH ₂) ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻	—

[0385]

실시예	R ¹	염
30	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$	—
31	$-\text{COCH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	—
32		—
33		HCl
34		HCl

[0386]

[0387]

실시예 35 내지 실시예 104

[0388]

하기 실시예 36, 37, 및 63의 화합물은 상응하는 출발 물질을 이용하여, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 제조되었다.

[0389]

하기 실시예 62, 64, 65, 66, 86, 및 87의 화합물은 상응하는 출발 물질을 이용하여, 상기 실시예 5와 동일한 방법으로 제조되었다.

[0390]

하기 실시예 35, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 68, 92, 69, 및 93의 화합물은 상응하는 출발 물질을 이용하여, 상기 실시예 10과 동일한 방법으로 제조되었다.

[0391]

하기 실시예 42, 43, 67, 77, 78, 85, 95, 및 103의 화합물은 상응하는 출발 물질을 이용하여, 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 제조되었다.

[0392]

하기 실시예 39, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 74, 75, 76, 81, 82, 및 84의 화합물은 상응하는 출발 물질을 이용하여, 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 제조되었다.

[0393]

하기 실시예 38, 41, 53, 54, 59, 70, 71, 72, 73, 79, 80, 및 83의 화합물은 상응하는 출발 물질을 이용하여, 상기 실시예 15와 동일한 방법으로 제조되었다.

[0394]

하기 실시예 91의 화합물은 상응하는 출발 물질을 이용하여, 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 제조되었다.

[0395]

하기 실시예 88, 89, 및 90의 화합물은 상응하는 출발 물질을 이용하여, 상기 실시예 19와 동일한 방법으로 제조되었다.

[0396]

하기 실시예 40의 화합물은 상응하는 출발 물질을 이용하여 상기 실시예 24와 동일한 방법으로 제조되었다.

[0397]

하기 실시예 44의 화합물은 상응하는 출발 물질을 이용하여, 상기 실시예 28과 동일한 방법으로 제조되었다.

[0398]

하기 실시예 94의 화합물은 상응하는 출발 물질을 이용하여, 상기 실시예 32와 동일한 방법으로 제조되었다.

[0399]

하기 실시예 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 및 104의 화합물은 상응하는 출발 물질을 이용하여, 상기 실시예 34와 동일한 방법으로 제조되었다.

[0400]

표 2는 실시예 35 내지 104에서 얻어진 NMR 및 MS와 같은, 화학 구조 및 물리적 특성을 나타낸다.

실시예	R'	NMR	MS	명
42	-COCH ₂ NHCH ₂ CO ₂ CH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm: 1.7-2.2 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.85 (2H, s), 3.99 (2H, s), 6.0-6.2 (1H, m), 6.7-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.87 (1H, br).	578	하이드로클로라이드
43	-COCH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm: 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.7-2.2 (4H, m), 2.366 (3H, s), 2.371 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.77 (2H, s), 4.14 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.80 (1H, br).	606	하이드로클로라이드
44	-CONHC ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm: 1.09 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.6-2.2 (4H, m), 2.46 (6H, s), 2.85 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.11 (2H, dq, J=7.1, 5.7 Hz), 3.6-4.6 (1H, br), 5.7-5.9 (1H, m), 6.6-7.2 (4H, m), 7.2-7.5 (5H, m), 7.55 (1H, s), 9.79 (1H, br).	520	—
45	-CO(CH ₂) ₈ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm: 0.73-0.97 (3H, m), 1.11-2.59 (26.7H, m), 2.68-2.89 (1H, m), 2.98-3.97 (0.3H, m), 4.70-5.15 (1H, m), 5.85-6.17 (1.2H, m), 6.46-6.67 (1H, m), 6.84-7.68 (8.8H, m).	—	—
46	-CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm: 0.80-0.93 (3H, m), 1.13-2.62 (30.7H, m), 2.70-2.92 (1H, m), 2.99-3.95 (0.3H, m), 4.70-5.14 (1H, m), 5.84-6.16 (1.2H, m), 6.44-6.66 (1H, m), 6.85-7.78 (8.8H, m).	—	—
47	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm: 0.79-0.95 (3H, m), 1.10-2.63 (34.7H, m), 2.71-2.93 (1H, m), 2.98-4.03 (0.3H, m), 4.72-5.13 (1H, m), 5.88-6.16 (1.2H, m), 6.47-6.67 (1H, m), 6.86-7.74 (8.8H, m).	—	—

실시예	R'	NMR	MS	mp
48	-CO(CH ₂) ₆ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.15-1.50 (28H, m), 1.60-1.95 (4H, m), 2.05-2.60 (9H, m), 2.75-2.95 (1H, m), 4.75-5.10 (1H, m), 5.85-6.10 (1H, m), 6.50-6.65 (1H, m), 6.85-7.05 (3H, m), 7.15-7.75 (8H, m).	714	—
49	-CO(CH ₂) ₆ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.88 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.15-1.50 (32H, m), 1.60-2.00 (4H, m), 2.05-2.60 (9H, m), 2.75-2.95 (1H, m), 4.70-5.10 (1H, m), 5.85-6.10 (1H, m), 6.45-6.65 (1H, m), 6.85-7.10 (3H, m), 7.15-7.75 (8H, m).	742	—
50	-COC ₃ H ₇	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.03 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.6-1.8 (4H, m), 2.0-2.5 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.81 (1H, t, J = 11.6 Hz), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.5-6.6 (1H, m), 6.9-7.9 (9H, m).	519	—
51	-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.8-1.0 (3H, m), 1.2-1.4 (2H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 2.1-2.6 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.81 (1H, t, J = 11.5 Hz), 4.7-5.1 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.4-6.6 (1H, m), 6.9-7.7 (9H, m).	547	—
52	-CO(CH ₂) ₆ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 0.8-1.0 (3H, m), 1.2-1.5 (8H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 2.0-2.5 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.80 (1H, t, J = 11.5 Hz), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.5-6.6 (1H, m), 6.9-8.0 (9H, m).	575	—
53	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.3-1.5 (9H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (6H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.6-4.3 (3H, m), 4.7-5.0 (1H, m), 5.1-5.3 (1H, m), 5.7-6.2 (2H, m), 6.5-8.0 (10H, m).	663	—

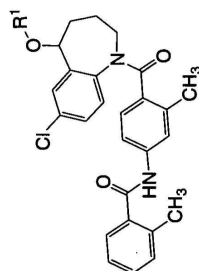
[0406]

실시예	R'	NMR	MS	영
54	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.36 (9H, s), 1.7-2.0 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (6H, m), 2.7-2.9 (1H, m), 3.8-4.4 (1H, m), 4.7-4.8 (1H, m), 4.9-5.3 (2H, m), 5.8-6.2 (2H, m), 6.5-8.2 (10H, m).	720	—
55	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.7-2.9 (1H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 4.0-4.3 (2H, m), 4.6-4.8 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.19 (3H, bs), 8.8-9.0 (1H, m), 10.27 (1H, s).	563	하이드로클로라이드
56	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.6-3.0 (1H, m), 3.2-3.3 (2H, m), 3.9-4.2 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.7-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.0-8.4 (1H, m), 10.22 (1H, s).	563	—
57	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.8-3.0 (1H, m), 3.2-4.2 (4H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.47 (2H, s), 6.6-7.8 (10H, m), 8.5-8.7 (1H, m), 10.24 (1H, s).	563	푸마레이트
58	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1.6-2.2 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.8-3.0 (1H, m), 3.4-3.8 (2H, m), 4.0-4.4 (2H, m), 4.6-4.9 (1H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.03 (3H, bs), 8.7-9.0 (1H, m), 10.25 (1H, s).	563	메탄술폰네이트
59	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.3-1.5 (9H, m), 1.6-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (6H, m), 2.7-3.0 (4H, m), 3.9-4.3 (2H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.5-6.7 (1H, m), 6.8-7.8 (10H, m).	620	—
60	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.8-3.0 (1H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 3.8-4.2 (6H, m), 4.6-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.4-7.8 (10H, m), 8.11 (3H, bs), 8.5-8.9 (2H, m).	620	하이드로클로라이드

실시예	R'	NMR	MS	명
61	$-\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.7-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.7-2.9 (1H, m), 4.0-4.4 (2H, m), 4.5-4.7 (1H, m), 6.0-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 9.40 (2H, bs), 10.29 (1H, s).	520	하이드로클로라이드
62	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) δ ppm: 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.70 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.75-4.10 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.76 (1H, br).	577	-
63	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) δ ppm: 1.50-1.70 (4H, m), 1.75-2.10 (4H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.70-4.15 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.80-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.76 (1H, br), 11.30 (1H, br).	577	-
64	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) δ ppm: 1.70-2.15 (6H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.50-2.60 (2H, m), 3.10-3.55 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.75-4.15 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.77 (1H, br).	577	-
65	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)\text{OH}$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) δ ppm: 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.75 (4H, m), 3.10-3.50 (1H, m), 3.58 (2H, q, J = 5.4 Hz), 3.75-4.10 (1H, m), 4.08 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.24 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.76 (1H, br).	593	-

실시예	R'	NMR	MS	평
66	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) δ ppm : 0.88 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.75-2.05 (5H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.80 (4H, m), 3.15-3.55 (1H, m), 3.70-4.15 (1H, m), 3.85 (2H, d, J = 6.5 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.76 (1H, br).	605	-
67	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm : 1.02-1.34 (3H, m), 1.43-3.72 (23H, m), 3.75-4.28 (2H, m), 4.69-5.19 (1H, m), 5.85-6.16 (1.2H, m), 6.47-6.68 (1H, m), 7.86-8.04 (8.8H, m).	633	-
68	$-\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{OCOCH}_3$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm : 1.40-2.63 (19.6H, m), 2.68-2.83 (1H, m), 3.02-4.03 (0.4H, m), 4.71-5.13 (1H, m), 5.88-6.15 (1.2H, m), 6.45-6.68 (1H, m), 6.82-7.78 (8.8H, m).	576	-
69	$-\text{COCH}_3$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm : 1.63-1.96 (2H, m), 2.03-2.36 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.39-2.69 (6.6H, m), 2.72-2.95 (1H, m), 3.09-3.89 (0.4H, m), 4.70-5.16 (1H, m), 5.84-6.18 (1.2H, m), 6.48-6.67 (1H, m), 6.83-7.76 (8.8H, m).	-	-
70	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.5-2.9 (6H, m), 3.9-4.1 (3H, m), 4.1-4.5 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-8.0 (10H, m), 9.1-9.4 (1H, m), 10.11 (1H, brs), 10.28 (1H, s).	591	하이드로클로라이드
71	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.7-3.0 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.8-4.4 (4H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.5-7.6 (10H, m), 7.71 (1H, brs).	677	-

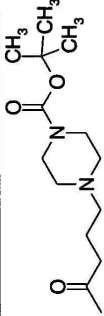
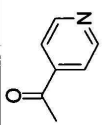
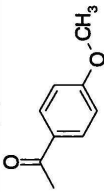
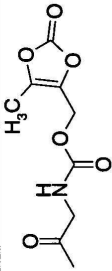
실시예	R'	NMR	MS	영
72	-COCH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 1.44 (9H, s), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.7-3.1 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.9-4.4 (4H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.3-5.6 (1H, m), 5.8-6.2 (1H, m), 6.5-7.5 (10H, m), 7.68 (1H, brs).	677	-
73	-COCH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ N(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 1.3-1.5 (9H, m), 1.5-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.7-3.1 (7H, m), 3.7-4.4 (4H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.8-6.2 (1H, m), 6.4-6.6 (1H, m), 6.5-8.1 (10H, m).	691	-
74	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NHCH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.6-2.9 (1H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 3.9-4.4 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 9.04 (2H, brs), 9.1-9.2 (1H, m), 10.28 (1H, s).	577	하이드로클로라이드
75	-COCH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ NH ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.6-3.0 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.6-4.1 (2H, m), 4.2-4.9 (3H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.27 (3H, brs), 10.29 (1H, s).	577	하이드로클로라이드
76	-COCH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ NHCH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, d, J = 4.1 Hz), 2.7-3.0 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.9-4.5 (4H, m), 4.6-5.0 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 9.01 (2H, brs), 10.28 (1H, s).	591	하이드로클로라이드

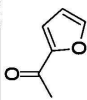


실시예	R ¹	NMR	MS	염
77		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.367 (3H, s), 2.374 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 2.7-3.0 (4H, m), 3.6-3.8 (4H, m), 4.3 (1H, br), 6.0-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.8 (1H, br).	576	하이드로 클로라이드
78		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.44 (3H, d, J=7.1Hz), 2.0-2.4 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.9-4.0 (3H, m), 6.0-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.54 (1H, s), 9.86 (1H, br).	592	하이드로 클로라이드
79		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.2-1.6 (12H, m), 1.7-2.0 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (6H, m), 2.7-2.9 (1H, m), 3.8-4.4 (1H, m), 4.7-4.8 (1H, m), 4.9-5.3 (2H, m), 5.8-6.2 (2H, m), 6.5-8.2 (10H, m).	677	—
80		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.2-1.4 (9H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.5-2.6 (6H, m), 2.7-3.2 (3H, m), 3.7-4.5 (3H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.5-8.0 (15H, m).	753	—

실시예	R ¹	NMR	MS	염
81		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.3-1.5 (3H, m), 1.7-2.4 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.7-2.9 (1H, m), 3.9 (1H, bs), 4.0-4.3 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.27 (3H, bs), 8.9-9.1 (1H, m), 10.26 (1H, s).	577	하이드로 클로라이드
82		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.7-3.2 (3H, m), 4.0-4.3 (3H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.6-7.7 (15H, m), 8.27 (3H, bs), 8.9-9.3 (1H, m), 10.26 (1H, s).	653	하이드로 클로라이드
83		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.2-1.4 (9H, m), 1.6-2.2 (4H, m), 2.5-2.6 (6H, m), 2.7-3.2 (5H, m), 4.2-4.5 (1H, m), 4.7-5.1 (3H, m), 5.5-6.1 (1H, m), 6.4-8.1 (20H, m).	843	—
84		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.5-2.2 (4H, m), 2.3-2.4 (6H, m), 2.6-3.2 (5H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 4.5-4.8 (2H, m), 5.7-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (20H, m), 8.2 (3H, bs), 9.0-9.5 (1H, m), 10.2-10.5 (1H, m).	743	하이드로 클로라이드

실시예	R ¹	NMR	MS	고
85		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1.10-2.10 (17H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.80 (4H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.75-4.20 (1H, m), 4.45-4.65 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.55-6.70 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, s), 9.76 (1H, br).	719	—
86		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.44 (3H, d, J = 5.4 Hz), 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.80 (4H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.60-4.10 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.64 (1H, q, J = 5.4 Hz), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, s), 9.75 (1H, br).	665	—
87		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1.75-2.05 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.65-2.85 (4H, m), 3.15-3.45 (1H, m), 3.75-4.05 (1H, m), 4.93 (2H, s), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.75 (1H, br).	661	—
88		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1.06 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.35-1.45 (3H, m), 1.60-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.45-2.60 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.10-3.50 (1H, m), 3.75-4.15 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.95-6.05 (1H, m), 6.55-6.70 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.15-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.76 (1H, br).	678	—
89		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.40-2.65 (16H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.80-4.25 (2H, m), 4.70-5.15 (1H, m), 5.20-5.40 (1H, m), 5.90-6.20 (1H, m), 6.50-8.05 (12H, m).	636	—
90		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.95-2.60 (20H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.75-4.25 (2H, m), 4.70-5.15 (1H, m), 5.20-5.40 (1H, m), 5.90-6.15 (1H, m), 6.45-8.00 (12H, m).	664	—

실시예	R ¹	NMR	MS	영
91		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.33-1.52 (9H, m), 1.58-3.88 (26H, m), 4.70-5.12 (1H, m), 5.88-6.18 (1.2H, m), 6.57-6.65 (1H, m), 6.82-7.82 (8.8H, m).	—	—
92		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.8-2.1 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 6.2-6.3 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.58 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=5.8Hz), 8.82 (2H, d, J=5.8Hz), 9.82 (1H, br).	554	하이드로 클로라이드
93		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.77-2.00 (2H, m), 2.10-2.67 (6.6H, m), 2.78-3.00 (1H, m), 3.07-4.04 (3.4H, m), 4.75-5.24 (1H, m), 6.02-7.77 (12.6H, m), 7.97-8.24 (2.4H, m).	—	—
94		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1.70-2.15 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.95-3.50 (1H, m), 3.60-4.25 (1H, m), 3.95 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.89 (2H, s), 5.90-6.05 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (8H, m), 7.55 (1H, s), 9.80 (1H, br).	662	—

실시예	R ¹⁰¹	NMR	MS	염
99	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.6-1.9 (4H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.9 (10H, m), 3.2-3.8 (9H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.2 (2H, m), 6.5-6.7 (1H, m), 6.8-8.0 (10H, m).	675	하이드로 클로라이드
100	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.6-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.5-2.9 (4H, m), 3.39 (8H, brs), 4.0-5.0 (4H, m), 4.03 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.28 (1H, s), 10.8 (1H, brs).	703	하이드로 클로라이드
101	-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.6-2.3 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.7-3.0 (4H, m), 3.42 (8H, brs), 4.0-4.9 (4H, m), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.20 (1H, s), 11.0 (1H, brs).	717	하이드로 클로라이드
102	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.5-3.0 (4H, m), 3.36 (8H, brs), 3.56 (3H, s), 4.0-5.0 (4H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.27 (1H, s).	689	하이드로 클로라이드
103		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.67-1.93 (2H, m), 2.03-2.32 (2H, m), 2.38-2.94 (11H, m), 3.16-4.12 (7H, m), 4.75-5.14 (1H, m), 5.92-7.68 (14H, m).	669	-
104	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.02-1.34 (3H, m), 1.43-3.72 (23H, m), 3.75-4.28 (2H, m), 4.69-5.19 (1H, m), 5.85-6.16 (1.2H, m), 6.47-6.68 (1H, m), 7.86-8.04 (8.8H, m).	633	-

시험예 1

실시예 1, 50 및 52에서 얻어진 화합물을 시험 화합물로 이용하였다.

10 mg의 톨바탄에 상당하는 각각의 시험 화합물, (실시예 1, 50, 및 52), 및 하이프로멜로스 (125 mg)를 자기 막자사발에서 25 ml의 주사제용 물에 현탁시킴으로써, 서스펜전의 ml 당, 0.4 mg의 톨바탄에 상당하는 서스펜전을 얻었다.

일본 특허출원공개공보 제1999-21241호의 실시예 3과 유사한 방법으로 제조된, 60 mg의 톨바탄에 상당하는 스프레이-건조된 톨바탄 분말을 자기 막자사발에서 50 ml의 주사제용 물에 현탁시켰다. 이 서스펜전을 주사제용 물로 3회 희석하여, 서스펜전의 ml 당 0.4 mg의 톨바탄에 상응하는 스프레이-건조된 분말의 서스펜전을 제조하였다.

하기 시험은 각각의 서스펜전의 경구 흡수 특성을 시험하기 위하여 수행되었다. 약 18시간 동안 금식한 수컷 래트(rats)(체중: 약 180 g)을 시험 동물로 이용하였다. 상기 서스펜전을 체중 kg 당 1 mg의 톨바탄을 생성하는, 체중 kg 당 2.5 ml의 용량으로 경구 투여용 존데를 이용하여 강제된 경구 투여에 의하여 각각 투여하였다. 투여 후 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간 및 8시간의 시간에 가벼운 디에틸 에테르 마취 하에서 경정맥으로부터 혈액 샘플을 수집하였다. 톨바탄의 혈청 농도 (ng/ml)를 UPLC-MS/MS (Waters)를 이용함으로써 결정하였다.

평균 약동학 파라미터(pharmacokinetic parameters)를 그 결과로부터 계산하였다. 결과를 하기 표에 나타낸다.

[표 3]

시험 화합물	AUC _∞ (ng · hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	MRT _∞ (hr)
톨밥탄	80.9 ± 28.5	26.4 ± 12.9	1.50 ± 0.58	2.95 ± 0.35
시험예 1	96.1 ± 18.1	16.2 ± 4.8	2.00 ± 0.00	4.45 ± 0.64
시험예 50	117.0 ± 26.1	21.6 ± 3.0	2.00 ± 0.00	4.78 ± 0.40
시험예 52	78.8 ± 41.7	11.6 ± 11.1	2.67 ± 1.15	9.10 ± 7.98

평균 ± S.D. (n = 3 또는 4)

표 3은, 생체 내에 투여된 경우, 시험 화합물이 톨밥탄보다 작은 C_{max}를 나타내며, 시험 화합물의 최대 약물 농도 시간(maximum drug concentration times (T_{max}))이 톨밥탄에 비하여 지연되는 것을 나타낸다. 결과적으로, 시험 화합물은 연장된 효과(prolonged effects)를 갖는다.

시험예 2

실시에 74에서 얻어진 화합물이 시험 화합물로 이용되었다.

10 mg의 톨밥탄에 상당하는 시험 화합물 (실시에 1) 및 하이드록시프로필셀룰로오스 (5 mg)를 자기 막자사발에서 25 ml의 주사제용 물에 용해시킴으로써, ml 당 0.4 mg의 톨밥탄에 상당하는 용액을 얻었다.

10 mg의 톨밥탄에 상당하는 스프레이-건조된 톨밥탄 분말을 자기 막자사발에서 25 ml의 주사제용 물에 현탁시킴으로써, 서스펜션 ml 당 0.4 mg의 톨밥탄에 상당하는 스프레이-건조된 분말의 서스펜션을 얻었다.

하기 시험은 각각의 서스펜션 및 용액의 경구 흡수 특성을 시험하기 위하여 수행되었다. 약 18시간 동안 금식한 수컷 래트(rats)(체중: 약 160 g)을 시험 동물로 이용하였다. 상기 서스펜션 또는 용액을 체중 kg 당 1 mg의 톨밥탄을 생성하는, 체중 kg 당 2.5 ml의 용량으로 경구 투여용 존데를 이용하여 강제된 경구 투여에 의하여 각각 투여하였다. 투여 후 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간 및 10시간의 시간에 가벼운 디에틸 에테르 마취 하에서 경정맥으로부터 혈액 샘플을 수집하였다. 톨밥탄의 혈청 농도 (ng/ml)를 UPLC-MS/MS (Waters)를 이용함으로써 결정하였다.

평균 약동학 파라미터(pharmacokinetic parameters)를 그 결과로부터 계산하였다. 결과를 하기 표에 나타낸다.

[표 4]

시험 화합물	AUC _∞ (ng · hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	MRT _∞ (hr)
톨밥탄	92.4 ± 27.0	26.9 ± 11.6	1.00 ± 0.00	2.96 ± 0.47
실시에 74	79.0 ± 15.6	14.8 ± 6.4	4.00 ± 1.41	5.22 ± 0.51

평균 ± S.D. (n = 4)

표 4는, 생체 내에 투여된 경우, 시험 화합물의 최대 약물 농도 시간(T_{max})이 톨밥탄에 비하여 지연되고, 시험 화합물의 평균 잔류 시간(mean residence time (MRT))이 톨밥탄보다 더 긴 것을 나타낸다. 결과적으로, 시험 화합물은 연장된 효과를 갖는다.