



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년05월12일  
(11) 등록번호 10-1519441  
(24) 등록일자 2015년05월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/55 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)  
A61K 31/5513 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7005776(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2005년12월21일  
심사청구일자 2014년04월02일
- (85) 번역문제출일자 2014년03월03일
- (65) 공개번호 10-2014-0033526
- (43) 공개일자 2014년03월18일
- (62) 원출원 특허 10-2013-7018336  
원출원일자(국제) 2005년12월21일  
심사청구일자 2013년08월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2005/046654
- (87) 국제공개번호 WO 2006/071740  
국제공개일자 2006년07월06일
- (30) 우선권주장  
60/638,667 2004년12월23일 미국(US)  
60/688,901 2005년06월08일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
WO2003086306 A1  
US20040101575 A1  
US5795895 A  
WO2003057161 A1

- (73) 특허권자  
아레나 파마슈티칼스, 인크.  
미국 92121 캘리포니아주 산 디에고 낸시 릿지 드 라이브 6154
- (72) 발명자  
배한, 도미니 피.  
미국 92131 캘리포니아주 샌디에고 웨더힐 웨이 11479  
스미스, 브라이언 엠.  
미국 92129 캘리포니아주 샌디에고 메사 크레스트 플레이스 13182  
비에닝, 크리스티나  
미국 92075 캘리포니아주 솔라나 비치 손리사 스트리트 768
- (74) 대리인  
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 성선영

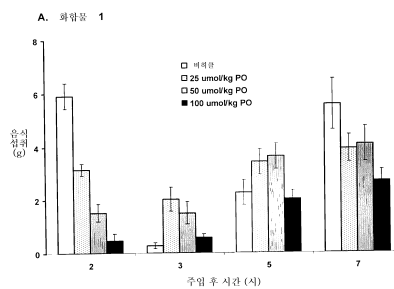
(54) 발명의 명칭 5HT<sub>2C</sub> 수용체 조절물질 조성물 및 그의 사용 방법

(57) 요약

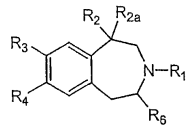
본 발명은 펜테르민 및 선택성 5HT<sub>2C</sub> 수용체 작용제를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 뿐만 아니라, 본 발명은 펜테르민 및 하기와 같은 화학식 I을 갖는 선택성 5HT<sub>2C</sub> 수용체 작용제 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



<화학식 I>



이들 조성물들은 비만 치료를 비롯한 용도를 갖는 제약학적 조성물에 있어 유용하다.

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

일정량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물 및 일정량의 펜테르민을 포함하는 조합물을 치료적 유효량으로 포함하는, 포유동물의 음식 섭취를 감소시키기 위한 약학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 포유동물의 음식 섭취를 감소시키는 방법에 사용하기 위한 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 3

일정량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물 및 일정량의 펜테르민을 포함하는 조합물을 치료적 유효량으로 포함하는, 포유동물에서 포만감을 유도하기 위한 약학적 조성물.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 포유동물에서 포만감을 유도하는 방법에 사용하기 위한 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 5

일정량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물 및 일정량의 펜테르민을 포함하는 조합물을 치료적 유효량으로 포함하는, 포유동물의 체중 증가를 조절하기 위한 약학적 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 포유동물의 체중 증가를 조절하는 방법에 사용하기 위한 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 7

일정량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물 및 일정량의 펜테르민을 포함하는 조합물을 치료적 유효량으로 포함하는, 비만을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 포유동물의 비만을 예방 또는 치료하는 방법에 사용하기 위한 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 염산염, 또는 그의 용매화물 또는 수화물을 포함하는 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물이 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 염산염의 수화물을 포함하는 것인 약학적 조성물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 14**

삭제

**발명의 설명**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 5HT<sub>2C</sub> 수용체의 조절물질로서 작용하는 화합물, 그 화합물을 포함하는 조성물, 및 그 화합물 및 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 비만은 부수적인 질환, 예를 들어 타입 II 당뇨병, 고혈압, 뇌졸중, 암 및 담낭 질환으로부터 일어나며, 이환율 및 치사율의 위험을 증가시키는, 생명을 위협하는 장애이다.

[0003] 비만은 이제 서구세계 및 점점 늘어나는 일부 제3세계 국가에서 주요한 건강 문제이다. 비만인 사람들의 숫자가 증가하는 것은 크게는 고지방 성분의 음식을 점점 선호하는 것뿐 아니라, 대부분의 사람들이 살아가는 동안 활동량이 감소하는 것에 기인한다. 지난 10년 동안, 미국 내 비만 발생은 30% 증가하여, 현재는 미국 인구 중 약 30%가 비만인 것으로 여겨지고 있다.

[0004] 과체중으로 분류될지 비만으로 분류될지는 일반적으로, 체중(kg)을 신장의 제곱(m<sup>2</sup>)으로 나눈으로써 계산되는 체질량 지수(body mass index, BMI)를 기초로 결정된다. 따라서, BMI의 단위는 kg/m<sup>2</sup>이며, 10년마다 최소 치사율과 관련하여 BMI 범위를 계산할 수 있다. 과체중은 25-30 kg/m<sup>2</sup> 범위 내의 BMI로 정의되고, 비만은 30 kg/m<sup>2</sup> 초과인 BMI로서 정의된다(하기 표 1 참조).

**표 1**

체질량 지수(BMI)에 의한 체중 분류

[0005]

BMI	분류
< 18.5	저체중
18.5-24.9	정상
25.0-29.9	과체중
30.0-34.9	비만 (클래스 I)
35.0-39.9	비만 (클래스 II)
>40	극심한 비만 (클래스 III)

[0006] BMI가 증가할수록, 다른 위험 요인에 무관한 다양한 원인으로 인한 사망의 위험이 증가한다. 비만과 관련된 가장 흔한 질환은 심혈관 질환(특히, 고혈압), 당뇨병(비만은 당뇨병 발생을 악화시킴), 담낭 질환(특히, 암) 및 생식계 질환이다. 연구를 통해 약간의 체중 감소라도 관상동맥 심장 질환의 발생 위험을 상당히 감소시킬 수 있다는 것이 보여졌다.

[0007] 하지만, BMI 정의에는, 지방(지방조직)에 대해서 근육인 체질량의 비율을 고려하지 않는다는 문제점이 있다. 이를 설명하기 위해서, 비만은 또한 체지방 함량(남성의 경우 25% 초과, 여성의 경우 30% 초과)에 기초하여 정의될 수 있다.

[0008] 비만은 또한, 심혈관 질환의 발생 위험을 심각하게 증가시킨다. 관상동맥 부전증, 죽상 질환, 및 심부전증이 비만에 의해 유도되는 심혈관계 합병증들의 선두에 있다. 인구 전체가 이상적인 체중을 갖는다면, 관상동맥 부

전증의 위험이 25% 감소하고, 심부전 및 뇌혈관 사고의 위험이 35% 감소할 것이라고 추정된다. 관상동맥 질환의 발생율은 30% 과체중인 50세 미만의 환자에 있어서 두 배가 된다. 당뇨병 환자는 수명이 30% 감소된다. 45세 이후, 당뇨병을 갖는 사람들은 당뇨병이 없는 사람들보다 심각한 심장 질환을 가질 가능성이 약 3배이고, 뇌졸중을 가질 가능성이 5배까지 더 높다. 이러한 발견은 당뇨병 및 관상동맥 심장 질환에 대한 위험 요인들과 비만 방지에 기초하여 이러한 상태를 예방하기 위한 통합된 접근의 잠재적인 가치 사이의 상호관계를 강조하는 것이다([Perry, I. J., et al., BMJ 310, 560-564 (1995)]).

[0009] 당뇨병은 또한, 신장 질환, 안구 질환 및 신경계 문제의 발생과 관련되어 있다. 신장병증이라고도 불리는 신장 질환은 신장의 "여과 메커니즘"이 손상되고, 단백질이 과도한 양으로 소변 내로 누출되어, 결국 신장이 기능하지 못하는 경우에 발생한다. 당뇨병은 또한, 안구 뒤쪽의 망막에 대한 손상을 야기하는 주된 원인이며, 백내장 및 녹내장의 위험을 증가시킨다. 마지막으로, 당뇨병은 신경 손상, 특히 다리 및 발에서의 신경 손상과 관련되어 있으며, 이는 통증을 느끼는 능력을 방해하고, 심각한 감염의 원인이 된다. 종합해 보면, 당뇨병 합병증은 국가적인 사망의 주요 원인들 중 하나이다.

[0010] 1차 치료는 식이에 있어서 지방 함량을 줄이고, 신체 활동을 증가시키도록 환자에게 식이 및 생활 방식에 대한 조언을 제공하는 것이다. 하지만, 많은 환자들은 이것이 힘들고, 이러한 노력으로부터의 결과를 유지하기 위해서는 약물 치료로부터의 추가적인 도움이 필요하다는 것을 알게 된다.

[0011] 가장 최근에 시판된 제품들은 효능이 없거나, 허용될 수 없는 부작용 프로파일을 갖고 있기 때문에, 비만 치료에 있어 성공적이지 못했다. 지금까지 가장 성공적이었던 약물은 간접적으로 작용하는 5-히드록시트립타민(5-HT) 작용제인 d-펜플루라민(리덱스(Reductil)<sup>TM</sup>)이었지만, 환자들 중 최대 3분의 1에 있어서 심장 판막 결함이 보고되어 1998년에 FDA에 의해 허가가 철회되었다.

[0012] 또한, 최근에 2개의 약물들, 즉 체장의 리파제를 억제함으로써 지방 흡수를 억제하는 약물인 오를리스타트(제니칼(Xenical)<sup>TM</sup>) 및 5-HT/노르아드레날린 재흡수 억제제인 시부트라민(리덕틸(Reductil)<sup>TM</sup>)이 미국 및 유럽에서 출시되었다. 하지만, 이들 제품들과 관련된 부작용들은 이들의 장기간 사용을 제한할 수 있다. 제니칼<sup>TM</sup>을 이용한 치료는 일부 환자들에 있어서 위장 질환을 유도한다고 보고되었고, 시부트라민은 일부 환자들에 있어서 혈압을 상승시키는 것과 관련있었다.

[0013] 세로토닌(5-HT) 신경전달은 신체적 장애 및 정신적 장애 모두에 있어서의 수많은 생리학적 과정에 있어서 중요한 역할을 수행한다. 5-HT는 섭식 행동을 조절하는데 관련되어 있다. 5-HT는 포만감 또는 만족감을 느끼게 하여, 식사를 보다 일찍 멈추고, 보다 적은 칼로리를 소모하도록 작동하는 것으로 보인다. 5HT<sub>2c</sub> 수용체에 대한 5-HT의 자극성 작용이 d-펜플루라민의 식사 제어 및 항-비만 효과에 있어서 중요한 역할을 수행한다는 것이 보여졌다. 5-HT<sub>2c</sub> 수용체가 뇌(주목할만하게는, 변연 구조, 추체외로, 시상 및 시상하부, 즉 PVN 및 DMH, 주로 맥락막층)에서 고밀도로 발현되고, 말초 조직에서는 저밀도로 발현되거나 존재하지 않으므로, 선택적인 5-HT<sub>2c</sub> 수용체 작용제는 보다 효과적일 수 있으며, 안전한 항-비만 약제일 수 있다. 또한, 5-HT<sub>2c</sub> 녹아웃 마우스는 인지 손상 및 발작 감수성을 보이면서 과체중이다.

[0014] 5HT<sub>2c</sub>는 강박 반응성 장애, 일부 우울증 형태, 및 간질에서 어떤 역할을 수행할 수 있다고 여겨진다. 따라서, 작용제는 항-공황 특성, 및 성기능 장애 치료에 유용한 특성들을 가질 수 있다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0015] 종합하면, 5HT<sub>2c</sub> 수용체는 비만 및 정신 장애를 치료하기 위한 수용체 표적이고, 안전하게 음식 섭취 및 체중을 감소시키는 선택성 5HT<sub>2c</sub> 작용제에 대한 필요가 존재하는 것으로 볼 수 있다. 본 발명은 이들 및 다른 중요한 목적들에 관한 것이다.

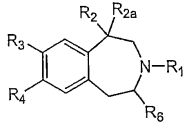
#### 과제의 해결 수단

[0016] 발명의 요약

[0017] 제1 측면에서, 본 발명은 펜테르민 및 선택성 5HT-2C 수용체 작용제를 포함하는 조성물을 특징으로 한다.

[0018] 제2 측면에서, 본 발명은 제1 측면에 있어서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제가 하기 화학식 I을 갖거나, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 조성물을 특징으로 한다.

[0019] [화학식 I]



[0020]

[0021] 상기 식 중

[0022] R<sub>1</sub>은 H 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고;

[0023] R<sub>2</sub>는 C<sub>1-8</sub> 알킬, -CH<sub>2</sub>-O-C<sub>1-8</sub> 알킬, -C(=O)-O-C<sub>1-8</sub> 알킬, -C(=O)-NH-C<sub>1-8</sub> 알킬, OH, 또는 CH<sub>2</sub>OH이고;

[0024] R<sub>2a</sub>는 H이거나;

[0025] R<sub>2</sub> 및 R<sub>2a</sub>가 함께 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-를 형성하고;

[0026] R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 퍼할로알킬, CN, OR<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, NHR<sub>5</sub>, N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, OH, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 할로젠, 퍼할로 알킬, 및 알콕시로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환될 수 있고, 상기 헤테로아릴은 할로젠 및 C<sub>1-8</sub> 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환될 수 있거나;

[0027] R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 이들이 부착된 원자와 함께 하나의 0 원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0028] 각각의 R<sub>5</sub>는 독립적으로 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 또는 퍼할로알킬, 또는 알릴이며;

[0029] R<sub>6</sub>은 H 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이다.

[0030] 제3 측면에서, 본 발명은 제2 측면에 있어서,

[0031] R<sub>3</sub>은 할로젠, 퍼할로알킬, CN, SR<sub>5</sub>, NHR<sub>5</sub>, N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 할로젠, 퍼할로 알킬, 및 알콕시로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환될 수 있고, 상기 헤테로아릴은 할로젠 및 C<sub>1-8</sub> 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환될 수 있고;

[0032] R<sub>4</sub>는 H, 할로젠, 퍼할로알킬, CN, SR<sub>5</sub>, NHR<sub>5</sub>, N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 할로젠, 퍼할로 알킬, 및 알콕시로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환될 수 있고, 상기 헤테로아릴은 할로젠 및 C<sub>1-8</sub> 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환될 수 있으며;

[0033] 여기서, 헤테로아릴은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 푸라닐, 피라닐, 티에닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 옥사졸릴, 티아졸릴 또는 티아디아졸릴인, 조성물을 특징으로 한다.

[0034] 제4 측면에서, 본 발명은 제1 또는 제3 측면에 있어서, R<sub>1</sub>이 H인 조성물을 특징으로 한다. 또한, 제4 측면은 제2 또는 제3 측면에 있어서, R<sub>1</sub>이 메틸인 조성물을 특징으로 한다.

[0035] 제5 측면에서, 본 발명은 제2, 제3, 또는 제4 측면에 있어서, R<sub>2</sub>가 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필인 조성물을 특징으로 한다. 또한, 제5 측면은 제2, 제3, 또는 제4 측면에 있어서, R<sub>2</sub>가 메틸 또는 에틸인 조성물을 특징으로 한다. 나아가, 제5 측면은 제2, 제3, 또는 제4 측면에 있어서, R<sub>2</sub> 및 R<sub>2a</sub>가 함께 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-를 형성하는 조성물을 특징으로 한다.

- [0036] 제6 측면에서, 본 발명은 제2 내지 제5 측면에 있어서, R<sub>3</sub>이 염소인 조성물을 특징으로 한다. 또한, 제6 측면은 제2 내지 제5 측면에 있어서, R<sub>3</sub>이 브롬인 조성물을 특징으로 한다. 나아가, 제6 측면은 제2 내지 제5 측면에 있어서, R<sub>3</sub>이 피할로알킬인 조성물을 특징으로 한다. 또한, 제6 측면은 제2 내지 제5 측면에 있어서, R<sub>3</sub>이 CF<sub>3</sub>인 조성물을 특징으로 한다. 나아가, 제6 측면은 제2 내지 제5 측면에 있어서, R<sub>3</sub>이 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴 및 이미다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물을 특징으로 한다.
- [0037] 제7 측면에서, 본 발명은 제2 내지 제6 측면에 있어서, R<sub>4</sub>가 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴 및 이미다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들은 할로겐 또는 메틸로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기들로 임의적으로 치환되는 조성물을 특징으로 한다. 또한, 제7 측면은 제2 내지 제6 측면에 있어서, R<sub>4</sub>가 C<sub>1-8</sub> 알킬, 할로겐, 및 알콕시로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환되는 페닐인 조성물을 특징으로 한다.
- [0038] 제8 측면에서, 본 발명은 제2 측면에 있어서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제가
- [0039] R<sub>2</sub>는 메틸, 에틸, 이소프로필, 또는 CH<sub>2</sub>OH이거나; R<sub>2</sub> 및 R<sub>2a</sub>가 함께 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-를 형성하고;
- [0040] R<sub>3</sub>은 할로겐, 또는 O, N 및 S로부터 선택되는 2 이하의 헤테로원자, 및 할로겐 및 C<sub>1-8</sub> 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들을 갖는 5원 헤테로아릴 고리이고;
- [0041] R<sub>4</sub>는 H, O, N 및 S로부터 선택되는 2 이하의 헤테로원자 및 할로겐 및 C<sub>1-8</sub> 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들을 갖는 5원 헤테로아릴 고리, 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬, 할로겐, 및 알콕시로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환되는 페닐이고;
- [0042] R<sub>6</sub>은 H 또는 메틸인 화학식 I을 갖거나 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 조성물을 특징으로 한다.
- [0043] 또한, 제8 측면은 제2 측면에 있어서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제가
- [0044] R<sub>1</sub>은 H이고;
- [0045] R<sub>2</sub>는 메틸이고;
- [0046] R<sub>3</sub>은 염소, 브롬, 또는 티에닐이고;
- [0047] R<sub>4</sub>는 피라졸릴-3-일 또는 페닐이며, 여기서 상기 피라졸릴-3-일은 할로겐 및 C<sub>1-8</sub> 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들을 임의적으로 갖고, 상기 페닐은 임의적으로 단일의 할로겐 치환기를 가지며;
- [0048] R<sub>6</sub>은 H인 화학식 I을 갖거나 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 조성물을 특징으로 한다.
- [0049] 나아가, 제8 측면은 제2 측면에 있어서,
- [0050] R<sub>1</sub>은 H 또는 Me이고;
- [0051] R<sub>2</sub>는 Me, Et, 또는 OH이고;
- [0052] R<sub>2a</sub>는 H이고;
- [0053] R<sub>3</sub>은 F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, 또는 2-클로로페닐이고;
- [0054] R<sub>4</sub>는 H이며;
- [0055] R<sub>6</sub>은 H인 조성물을 특징으로 한다.
- [0056] 또한, 제8 측면은 제2 측면에 있어서,
- [0057] R<sub>1</sub>은 H이고;

- [0058] R<sub>2</sub>는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고;
- [0059] R<sub>2a</sub>는 H이고;
- [0060] R<sub>3</sub>은 할로겐이고;
- [0061] R<sub>4</sub>는 H이며;
- [0062] R<sub>6</sub>은 H인, 조성물을 특징으로 한다.
- [0063] 제9 측면에서, 본 발명은 제1 또는 제2 측면에 있어서,
- [0064] 상기 선택성 5HT-2C 수용체 작용제가
- [0065] 8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0066] 8-브로모-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0067] 8-요오도-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0068] 8-트리플루오로메틸-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0069] 8-트리플루오로메틸-1-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0070] 8-클로로-1-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0071] 8-브로모-1-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0072] 8-요오도-1-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0073] 7,8-디클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0074] 7,8-디클로로-1-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0075] 8-클로로-7-플루오로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0076] 8-클로로-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀; 및
- [0077] 8-클로로-7-플루오로-1-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0078] 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물을 특징으로 한다.
- [0079] 또한, 제9 측면은 제1 또는 제2 측면에 있어서, 상기 선택성 5HT-2C 수용체 작용제가 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 조성물을 특징으로 한다.
- [0080] 제10 측면에서, 본 발명은 제1 내지 제9 측면에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 조성물을 특징으로 한다.
- [0081] 제11 측면에서, 본 발명은 일정량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 및 일정량의 펜테르민을 포함하는 조합물을 제약학적으로 유효한 양으로 포유동물에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 및 펜테르민을 상기 포유동물의 음식 섭취를 감소시키는데 있어 상승 효과를 발휘하는 양으로 제공하는, 포유동물의 음식 섭취를 감소시키는 방법을 특징으로 한다. 한 가지 실시태양에서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 단독의 양 및 펜테르민 단독의 양이 상기 포유동물의 음식 섭취를 감소시키는데 있어서 치료적으로 부분유효(sub-effective)하다.
- [0082] 제12 측면에서, 본 발명은 일정량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 및 일정량의 펜테르민을 포함하는 조합물을 제약학적으로 유효한 양으로 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 및 펜테르민을 상기 포유동물의 포만감을 유도하는데 있어 상승 효과를 발휘하는 양으로 제공하는, 포유동물의 포만감을 유도하는 방법을 특징으로 한다. 한 가지 실시태양에서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 단독의 양 및 펜테르민 단독의 양이 상기 포유동물의 포만감을 유도하는데 있어서 치료적으로 부분유효하다.

- [0083] 제13 측면에서, 본 발명은 일정량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 및 일정량의 펜테르민을 포함하는 조합물을 제약학적으로 유효한 양으로 포유동물에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 및 펜테르민을 상기 포유동물의 체중 증가를 조절함에 있어서 상승 효과를 발휘하는 양으로 제공하는, 포유동물의 체중 증가를 조절하는 방법을 특징으로 한다. 한 가지 실시태양에서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 단독의 양 및 펜테르민 단독의 양이 상기 포유동물의 체중 증가를 조절함에 있어서, 치료적으로 부분유효하다.
- [0084] 제14 측면에서, 본 발명은 일정량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 및 일정량의 펜테르민을 포함하는 조합물을 제약학적으로 유효한 양으로 비만의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 및 펜테르민을 상기 포유동물의 음식 섭취를 감소시키는데 있어서 상승 효과를 발휘하는 양으로 제공하는, 비만을 예방 또는 치료하는 방법을 특징으로 한다. 한 가지 실시태양에서, (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 단독의 양 및 펜테르민 단독의 양이 상기 포유동물의 음식 섭취를 감소시키는데 있어서, 치료적으로 부분유효하다.
- [0085] 일부 실시태양들에 있어서, 본 발명의 상기 방법들 중 일부는 음식 섭취 감소, 체중 증가 조절 또는 비만 치료의 필요가 있는 상기 대상체를 확인하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 상기 확인 단계는 상기 대상체에게 본 발명의 상기 화합물 또는 조성물을 상기 제약학적으로 유효한 양으로 투여하기 전에 수행된다.
- [0086] 출원인은 본 발명의 임의의 실시태양으로부터 임의의 하나 이상의 화합물들을 배제할 권리를 유보한다. 출원인은 또한, 본 발명의 실시태양들 중 임의의 것으로부터 임의의 장애를 배제할 권리를 유보한다.
- [0087] 발명의 상세한 설명
- [0088] 본 발명은 섭식과 같은 특정 5HT-2C 수용체 관련 행동들을 감소시키기 위한 5HT-2C 수용체 작용제 화합물과 다른 약제들의 조합에 관한 것이다. 본 발명에 설명된 5HT-2C 수용체 작용제 화합물들은 제약품에서 단독 활성 성분(즉, 단일 요법)으로서 사용될 수 있지만, 이들은 유리하게는, 화합물의 치료적 효과를 촉진할 수 있는 다른 활성 성분과의 조합(즉, 병용 요법)되어 사용될 수 있다. 그러므로, 본 발명의 한 가지 측면은 일정량의 선택성 5HT-2C 수용체 작용제를 본원에서 설명된 바와 같은 일정량의 하나 이상의 추가적인 제약학적 약제들과 함께 포함하는 조합물을 5HT-2C 수용체 관련 상태, 예를 들어 비만, 또는 그에 관련된 상태의 예방 및/또는 치료의 필요가 있는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 5HT-2C 수용체 관련 상태, 예를 들어 비만, 또는 그에 관련된 상태를 예방하고/하거나 치료하는 방법을 포함한다. 한 가지 실시태양에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 단독의 양 및 하나 이상의 추가적인 제약학적 약제 단독의 양은 상기 상태의 예방 및/또는 치료에 있어서 치료적으로 부분유효하지만, 조합되면, 이들 화합물들은 상승적으로 작용하여 상기 상태를 예방하거나 치료한다.
- [0089] 선택성 5HT-2C 수용체 작용제와 조합되어 사용될 수 있는 적합한 제약학적 약제에는 예를 들어, 항-비만제, 예를 들어 아폴리포프로테인-B 분비/미소체 트리글리세리드 전이 단백질(apo-B/MTP) 억제제, MCR-4 작용제, 콜레스티라스트키닌-A(CCK-A) 작용제, 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제(예를 들어, 시부트라민), 교감신경 유사 작용제,  $\beta_3$  아드레날린성 수용체 작용제, 도파민 작용제(예를 들어, 브로모크립틴), 멜라닌세포-자극 호르몬 수용체 유사체, 칸나비노이드 1 수용체 길항제[예를 들어, SR141736: N-(피페리딘-1-일)-5-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디클로로페닐)-4-메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드], 멜라닌 농축 호르몬 길항제, 렙틴(OB 단백질), 렙틴 유사체, 렙틴 수용체 작용제, 갈라닌 길항제, 리파제 억제제(예를 들어, 테트라히드로립스타틴, 즉, 오를리스타트), 식욕감퇴제(예를 들어, 볼메신 작용제), 뉴로펩티드-Y 길항제, 감상샘호르몬유사(thyromimetic) 작용제, 데히드로에피안드로스테론 또는 그의 유사체, 글루코코르티코이드 수용체 작용제 또는 길항제, 오렉신 수용체 길항제, 유로코르틴 결합 단백질 길항제, 글루카곤-유사 펩티드-1 수용체 작용제, 섬모체 향신경 인자(예를 들어, 뉴욕주 테리타운에 소재한 리제네론 파마슈티칼스(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.) 및 오하이오주 신시내티에 소재한 프록터 & 갬블 컴퍼니(Procter & Gamble Company)로부터 입수가 가능한 악소킨(Axokine)<sup>TM</sup>), 인간 아구티-연관 단백질(AGRP), 그렐린 수용체 길항제, 히스타민 3 수용체 길항제 또는 역 작용제, 뉴로메딘 U 수용체 작용제, 노르아드레날린성 식욕감퇴제(예를 들어, 펜테르민, 마진돌 등) 및 식욕 억제제(예를 들어, 부프로피온)이 포함된다.
- [0090] 하기 설명되는 약제들을 비롯하여 다른 항-비만 약제들은 당업자에게 공지되어 있거나, 본 개시물에 비추어 쉽게 자명할 것이다.
- [0091] 일부 실시태양들에서, 항-비만제는 펜테르민, 오를리스타트, 시부트라민, 브로모크립틴, 에페드린, 렙틴, 및 슈

도에페드린으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 가지 실시태양에서, 항-비만제는 펜테르민이다. 추가적인 실시태양에서, 본 발명의 조성물 및 병용 요법은 운동 및/또는 식이 요법과 연결되어 적용될 수 있다.

[0092] 본 발명의 화합물과 다른 항-비만제, 식욕감퇴제, 식욕 억제제 및 관련 약제들의 병용 요법의 범위는 상기 열거된 것들에 제한되지 않으며, 원칙적으로 과체중 및 비만인 개체를 치료하는데 유용한 임의의 제약학적 약제 또는 제약학적 조성물과의 임의의 조합을 포함한다고 이해될 것이다.

[0093] 항-비만제 뿐 아니라, 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 다른 적합한 제약학적 약제에는 부수적인 질환들을 치료하는데 유용한 약제들이 포함된다. 예를 들어, 과체중이거나 비만인 개체는 부수적인 질환, 예를 들어 울혈성 심부전, 타입 II 당뇨병, 죽상동맥경화증, 이상지혈증, 고인슐린혈증, 고혈압, 인슐린 내성, 고혈당증, 망막병증, 신장병증 및 신경병증(단, 이들에 한정되지는 않음)으로부터 나타나는 이환 및 치사의 위험이 증가되어 있다. 본원에서 인용된 질환들 중 하나 이상의 치료는 슬포닐우레아, 메글리티니드, 비구아니드,  $\alpha$ -글리코시다제 억제제, 피옥시중 증식제-활성화 수용체- $\gamma$  (즉, PPAR- $\gamma$ ) 작용제, 인슐린, 인슐린 유사체, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 콜레스테롤 저하 약물(예를 들어, 피브레이트(페노피브레이트, 베자피브레이트, 젬피브로질, 클로피브레이트 등이 포함됨); 담즙산 격리제(콜레스티라민, 콜리스티폴 등이 포함됨); 스타틴, 및 니아신), 항혈소판제(예를 들어, 아스피린 및 아데노신 디포스페이트 수용체 길항제(클로피도그렐, 티클로피딘 등이 포함됨), 안지오텐신-변환 효소 억제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제 및 아디포넥틴(단, 이들로 한정되지는 않음)으로 지칭되는 약물들의 클래스에 속하는 당업계에서 공지된 하나 이상의 제약학적 약제의 사용을 포함한다.

[0094] 본 발명의 화합물과 다른 제약학적 약제의 병용 요법의 범위는 본원에 열거된 것들에 제한되지 않으며, 원칙적으로, 과체중이고 비만인 개체와 연결된 질환, 상태 또는 장애를 치료하는데 유용한 임의의 제약학적 약제 또는 제약학적 조성물과의 임의의 조합을 포함한다고 이해될 것이다.

[0095] 병용 요법은 질환들을 치료하는데 사용되어 왔지만, 특정 약물들은 해로운 방식으로 상호작용할 수 있기 때문에, 약물들을 조합할 때에는 주의가 기울여져야 한다. 동일한 상태를 치료하는 두 약제를 조합하는 것은 일반적으로, 효과의 정도가 각 약물만의 효과들의 합이라는 것을 의미하는 부가적 효과를 야기하는 것으로 기대된다. 출원인은 본원에서, 선택성 5HT-2C 작용제 및 펜테르민과 같은 다른 약물의 조합이 음식 섭취에 대하여 상승 부가적 또는 상승적 효과를 야기할 수 있다는 것을 개시하고 있다(도 2, 3A, 3B, 4A 및 4B 참조). 상승적 효과는 병용 요법으로 관찰된 음식 섭취의 감소가 각각의 화합물의 음식 섭취량 감소를 함께 합침으로써 보여지는 것보다 더 크다는 것을 의미한다. 상승적 병용 요법을 사용하는 것의 한 가지 이점은 음식 섭취의 상당한 감소를 얻기 위해 각각의 화합물이 덜 요구되며, 치료로부터 야기될 수 있는 부작용이 보다 적다는 것이다. 일부 경우에 있어서, 보다 적은 투여량이 사용된 경우 부작용은 나타나지 않는다. 또한, 일부 경우에 있어서, 한 약물의 부작용 프로파일은 다른 약물의 부작용 프로파일을 경감시키거나, 상쇄시킬 수 있다. 예를 들어, 약물들 중 하나는 혈압 증가를 야기할 수 있고, 다른 약물은 혈압을 감소시킬 수 있음으로써, 당해 병용 요법은 혈압에 영향주지 않게 된다. 병용 요법의 다른 잠재적인 이점은 보다 적은 화합물이 요구되기 때문에, 치료 비용이 감소될 수 있다는 것이다.

[0096] 본 출원은 2002년 4월 12일에 출원된 미국 가출원 번호 60/372,058; 2002년 8월 23일에 출원된 미국 가특허출원 번호 60/405,495; 2002년 12월 18일에 출원된 미국 가특허출원 번호 60/434,607; 2003년 4월 10일에 출원된 미국 정식 특허출원 No. 10/410,991 및 2004년 8월 13일에 출원된 미국 정식 특허출원 No. 10/917,979를 전체로서 참고문헌으로 인용하고 있다. 본 출원은 2004년 12월 23일에 출원된 미국 가출원 번호 60/638,667 및 2005년 6월 8일에 출원된 미국 가출원 번호 60/688,901의 우선권을 청구하고 있으며, 전체로서 참고문헌으로 인용하고 있다.

[0097] 한 가지 측면에서, 본 발명은 펜테르민 및 선택성 5HT-2C 수용체 작용제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0098] 펜테르민(1,1-디메틸-2-페닐-에틸아민)은 펜테르민 유도체 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 예를 들어 클로르펜테르민(2-(4-클로로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아민) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 한 가지 실시태양에서, 펜테르민은 HCl 염 형태로 존재한다.

[0099] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "작용제"는 수용체에 결합했을 때 세포내 반응을 활성화시키거나, 막에 대한 GTP 결합을 향상시키는 성분을 의미하고자 의도된 것이다. 본 발명의 문맥 중에서, 본 발명의 5HT<sub>2C</sub> 수용체 작용제를 포함하는 제약학적 조성물은 5HT<sub>2C</sub> 수용체의 활성 조절, 음식 섭취 감소, 포만감 유도(즉, 충만감), 체중 증가 조절, 비만 치료, 체중 감소 및/또는 대사 조절에 이용됨으로써, 수용자가 체중을 줄이고/거나 체중을 유

지할 수 있다. 그러한 제약학적 조성물은 체중 증가가 질환 및/또는 장애의 한 성분인 장애 및/또는 질환, 예를 들어 비만의 맥락 중에서 사용될 수 있다.

[0100] 용어 "길항제"는 작용제와 동일한 부위에서 수용체에 경쟁적으로 결합(예를 들어, 내인성 리간드)하지만, 수용체의 활성 형태에 의해 개시되는 세포내 반응을 활성화시키지 않고, 그에 따라 작용제 또는 부분 작용제에 의한 세포내 반응을 억제할 수 있는 성분을 의미하고자 의도된 것이다. 길항제는 작용제 또는 부분 작용제의 부재 하에서, 세포내 반응의 기저 수준을 감소시키지 않는다.

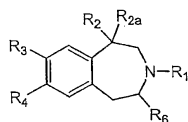
[0101] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "선택성 5HT-2C 수용체 작용제"는 음식 섭취를 감소시키는 다른 수용체에 비해 5HT-2C 수용체에 대해 선택적인 작용제 화합물을 의미한다. 예를 들어, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 5HT-1b 수용체와 같은 음식 섭취를 감소시킬 수 있는 다른 수용체보다 상당히 높은 5HT-2C 수용체 결합 친화도를 갖는다. 그러므로, 예를 들어, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 5HT-2C 수용체에 대해 5HT-1b 수용체와 같은 다른 수용체보다 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 100배, 또는 150배 또는 그 이상의 결합 친화도를 가질 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 선택성은 예를 들어 수용체 결합 분석법 또는 기능 분석법을 이용하여 결정될 수 있다. 선택성을 평가하는 한 가지 방법은 잠재적인 선택성 5HT-2C 수용체 작용제를 이용하여 본원에 개시된 바와 같은(실시예 2 참조) 섭식 분석법을 수행하고 나서, 동물들에게 선택성 5HT-2C 길항제, 예를 들어 SB 242084(시그마(Sigma))를 투여하는 것이다. 음식 섭취 효과가 없어진다면(또는 매우 상당히 감소된다면), 그 효과는 다른 수용체가 아닌 5HT-2C 수용체를 통해 일어난 것으로 간주된다.

[0102] 용어 "선택성 5HT-2C 수용체 작용제"에는 5HT-방출 억제인 텍스펜플루라민과 같은 화합물 또는 5HT 흡수 억제제인 플루옥세틴과 같은 화합물이 포함되지 않는다. 뿐만 아니라, 용어 "선택성 5HT-2C 수용체 작용제"에는 5HT-1b 수용체에서 상당한 효과를 갖는 m-클로로페닐피페라진 (mCPP) 또는 m-트리플루오로메틸페닐피페라진 (TFMPP)과 같은 비선택성 5HT 작용제가 포함되지 않는다. 예를 들어, TFMPP는 음식 섭취를 감소시키지만; 선택성 5HT-2C 길항제, 예를 들어 SB 242084가 첨가되었을 때, 음식 섭취 감소가 없어지지 않는다.

[0103] 본원에서 개시된 바와 같이, 본 발명의 조성물은 펜테르민 및 선택성 5HT-2C 수용체 작용제를 포함할 수 있다. 펜테르민 및 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 별개의 실체로 전달될 수 있거나, 펜테르민 및 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 합쳐져서 하나의 실체를 형성할 수 있다. 예를 들어, 펜테르민 및 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 2개의 별도의 환제 또는 캡슐제로 전달될 수 있거나, 이들은 합쳐져서 하나의 환제 또는 캡슐제를 형성할 수 있다.

[0104] 본 발명은 또한, 펜테르민 및 선택성 5HT-2C 수용체 작용제를 포함하며, 여기서 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 하기 화학식 I을 갖거나, 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 조성물을 제공한다.

[0105] <화학식 I>



[0106] [0107] 상기 식 중,

[0108] R<sub>1</sub>은 H 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고;

[0109] R<sub>2</sub>는 C<sub>1-8</sub> 알킬, -CH<sub>2</sub>-O-C<sub>1-8</sub> 알킬, -C(=O)-O-C<sub>1-8</sub> 알킬, -C(=O)-NH-C<sub>1-8</sub> 알킬, OH, 또는 CH<sub>2</sub>OH이고;

[0110] R<sub>2a</sub>는 H이거나;

[0111] R<sub>2</sub> 및 R<sub>2a</sub>가 함께 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-를 형성하고;

[0112] R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 퍼할로알킬, CN, OR<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, NHR<sub>5</sub>, N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, OH, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 할로젠, 퍼할로 알킬, 및 알콕시로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환될 수 있으며, 상기 헤테로아릴은 할로젠 및 C<sub>1-8</sub> 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환될 수 있거나;

[0113] R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>이 그들이 결합된 원자와 함께, 하나의 0 원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있

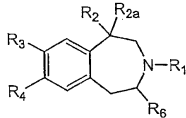
고;

[0114] 각각의 R<sub>5</sub>는 독립적으로 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 또는 퍼할로알킬, 또는 알릴이며;

[0115] R<sub>6</sub>은 H 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이다.

[0116] 본 발명의 일부 실시태양들은 펜테르민 및 선택성 5HT-2C 수용체 작용제를 포함하며, 여기서 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 하기와 같은 화학식 I을 갖거나, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 조성물에 관한 것이다.

[0117] <화학식 I>



[0118]

[0119] 상기 식 중,

[0120] R<sub>1</sub>은 H 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고;

[0121] R<sub>2</sub>는 C<sub>1-8</sub> 알킬, -CH<sub>2</sub>-O-C<sub>1-8</sub> 알킬, -C(=O)-O-C<sub>1-8</sub> 알킬, -C(=O)-NH-C<sub>1-8</sub> 알킬, OH, 또는 CH<sub>2</sub>OH이고;

[0122] R<sub>2a</sub>는 H이거나;

[0123] R<sub>2</sub> 및 R<sub>2a</sub>가 함께 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-를 형성하고;

[0124] R<sub>3</sub>은 할로젠, 퍼할로알킬, CN, SR<sub>5</sub>, NHR<sub>5</sub>, N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 할로젠, 퍼할로 알킬, 및 알콕시로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환될 수 있고, 상기 헤테로아릴은 할로젠 및 C<sub>1-8</sub> 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환될 수 있고;

[0125] R<sub>4</sub>는 H, 할로젠, 퍼할로알킬, CN, SR<sub>5</sub>, NHR<sub>5</sub>, N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 할로젠, 퍼할로 알킬, 및 알콕시로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환될 수 있고, 상기 헤테로아릴은 할로젠 및 C<sub>1-8</sub> 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환될 수 있고;

[0126] 각각의 R<sub>5</sub>는 독립적으로 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 또는 퍼할로알킬, 또는 알릴이고;

[0127] R<sub>6</sub>은 H 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이고;

[0128] 여기서, 헤테로아릴은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 푸라닐, 피라닐, 티에닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 옥사졸릴, 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이며;

[0129] 다만,

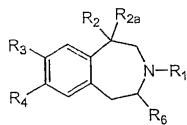
[0130] (i) R<sub>6</sub>이 H가 아닌 경우, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 모두 H일 수 없고;

[0131] (ii) R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 메틸이고, R<sub>4</sub>가 H인 경우, R<sub>3</sub>은 NHR<sub>5</sub> 또는 N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>일 수 없으며;

[0132] (iii) R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>이 메틸이고, R<sub>4</sub>가 H인 경우, R<sub>3</sub>은 이미다졸, 치환된 이미다졸 또는 이미다졸 유도체일 수 없다.

[0133] 본 발명의 일부 실시태양들은 펜테르민 및 선택성 5HT-2C 수용체 작용제를 포함하며, 여기서 선택성 5HT-2C 수용체 작용제가 하기와 같은 화학식 I을 갖거나, 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 조성물에 관한 것이다.

[0134] <화학식 I>



[0135]

[0136] 상기 식 중,

[0137] R<sub>1</sub>은 -H 또는 C<sub>1-8</sub>알킬이고;

[0138] R<sub>2</sub>는 C<sub>1-8</sub>알킬, -CH<sub>2</sub>-O-C<sub>1-8</sub>알킬, -C(=O)-O-C<sub>1-8</sub>알킬, C(=O)-NH-C<sub>1-8</sub>알킬, -OH, 또는 -CH<sub>2</sub>OH이고;

[0139] R<sub>2a</sub>는 -H이거나;

[0140] R<sub>2</sub> 및 R<sub>2a</sub>가 함께 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-를 형성하고;

[0141] R<sub>3</sub>은 할로젠; 퍼할로알킬; 또는 O, N 및 S로부터 선택되는 2 이하의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴 고리이고;

[0142] R<sub>4</sub>는 -H, 할로젠, 퍼할로알킬, -CN, -OR<sub>5</sub>, -SR<sub>5</sub>, -NHR<sub>5</sub>, -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -OH, 아릴, 또는 헤테로아릴이며, 여기서 상기 아릴은 C<sub>1-8</sub>알킬, 할로젠, 퍼할로알킬, 및 알콕시로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있고, 상기 헤테로아릴은 할로젠 및 C<sub>1-8</sub>알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있거나;

[0143] R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 이들이 부착된 원자와 함께, 하나의 0 원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0144] 각각의 R<sub>5</sub>는 독립적으로 C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 또는 퍼할로알킬, 또는 알릴이고;

[0145] R<sub>6</sub>은 -H 또는 C<sub>1-8</sub>알킬이며.;

[0146] 다만,

[0147] R<sub>6</sub>이 -H가 아닌 경우, R<sub>4</sub>는 -H일 수 없으며;

[0148] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 메틸이고, R<sub>4</sub>가 -H인 경우, R<sub>3</sub>은 이미다졸, 치환된 이미다졸, 또는 이미다졸 유도체일 수 없고;

[0149] 여기서,

[0150] 아릴은 3 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 기를 나타내고;

[0151] 헤테로아릴은 3 내지 14개의 탄소 원자 및 O, N 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 기를 나타내고;

[0152] 알콕시는 -O-알킬을 나타내고;

[0153] C<sub>1-8</sub>알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형, 분지형 또는 시클릭 탄화수소 기를 나타내고;

[0154] C<sub>1-8</sub>알케닐은 1 내지 8개의 탄소 원자 및 하나 이상의 이중 결합을 갖는 직쇄형, 분지형 또는 시클릭 탄화수소 기를 나타내고;

[0155] C<sub>1-8</sub>알킬 이외의 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, n-펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 시클로펜틸, 시클로t펜틸메틸, n-헥실, 또는 시클로헥실을 나타낸다.

[0156] 화학식 I의 화합물들은 하나 이상의 키랄성 중심을 가질 수 있으며 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재한다고 이해된다. 본 발명은 모든 그러한 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 이들의 혼합물, 예를 들어 라세미체까지 미치는 것으로 이해될 것이다. 화학식 I 및 본원의 화학식들은 다르게 서술되거나 표시되지 않는다면, 모든 개별 이성질체 및 이들의 혼합물을 표현하고자 의도된 것이다.

- [0157] 또한, 분명하게 하고자 별도의 실시태양들의 문맥들로 설명된 본 발명의 특정 특징들은 또한, 단일의 실시태양으로 조합되어 제공될 수 있다고 이해된다. 거꾸로 말하면, 간결하게 하고자 단일의 실시태양의 문맥으로 설명된 본 발명의 다양한 특징들은 별도로 또는 임의의 적합한 부분조합으로 제공될 수 있다. 본원에 설명된 화학식[예를 들어, 화학식 I 등] 내에 포함되는 변수들(예를 들어, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 등)에 의해 나타내어지는 화학 기들에 관한 실시태양들의 모든 조합들은 그러한 조합들이 안정한 화합물을 야기하는 화합물(즉, 단리되고, 특성화되고, 생물학적 활성을 위해 시험될 수 있는 화합물)을 포함하는 정도로, 이들이 본원에 분명하게 개시된 것처럼, 본 발명에 의해 구체적으로 포함된다. 뿐만 아니라, 그러한 변수들을 설명하는 실시태양들에 열거된 화학 기들의 모든 부분조합 뿐 아니라, 본원에서 설명된 용도 및 의약적 지시들의 모든 부분조합들 또한, 그러한 화학 기들의 부분조합 및 용도 및 의약적 지시들의 부분조합들 각각이 본원에 분명하게 개시된 것처럼, 본 발명에 의해 구체적으로 포함된다.
- [0158] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치환된"은 화학 기의 하나 이상의 수소 원자가 일가 또는 이가일 수 있는 비-수소 치환기 또는 치환기 그룹에 의해 대체되는 것을 표시한다. 치환기 또는 치환기 그룹이 이가인 경우, 이 치환기 그룹은 다른 치환기 또는 치환기 그룹으로 추가로 치환된다고 이해된다. 본원에서 화학 기가 "치환"되는 경우, 이는 최대 원자가까지의 치환을 가질 수 있다. 예를 들어, 메틸 기는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있고, 메틸렌 기는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있고, 페닐 기는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환될 수 있고, 나프틸 기는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 치환기로 치환될 수 있다. 마찬가지로, "하나 이상의 치환기로 치환된"은 하나의 치환기 내지 그 화학 기에 의해 물리적으로 허용되는 총 치환 개수까지의 치환기에 의한 화학 기의 치환을 의미한다. 나아가, 어떤 화학 기가 둘 이상의 기로 치환된 경우, 이들은 동일할 수 있거나, 상이할 수 있다.
- [0159] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 직쇄형, 분지형 및 시클릭 탄화수소를 포함하는 탄화수소 기를 나타내고자 의도된 것이며, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, n-펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 시클로펜틸, 시클로펜틸메틸, n-헥실, 시클로헥실, 등을 포함하지만, 이들에 한정되지는 않는다. 본 명세서에 걸쳐서, 용어 알킬은 비-시클릭 탄화수소 기 및 시클릭 탄화수소 기 모두를 포함하고자 의도된 것이라고 이해되어야 한다. 본 발명의 화합물의 일부 실시태양들에서, 알킬 기는 비-시클릭이다. 추가적인 실시태양들에서, 알킬 기는 시클릭이고, 추가적인 실시태양에서, 알킬 기는 시클릭이고 비시클릭이다. 바람직한 형태가 특정되지 않는다면, 용어 "알킬"은 시클릭이고 비시클릭인 기를 모두 나타내고자 의도된 것이다.
- [0160] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 직쇄형, 분지형 및 시클릭 탄화수소를 포함하는 탄화수소 화합물을 나타내고자 의도된 것이며, 알릴, 2-메틸-알릴, 4-부트-3-에닐, 4-헥스-5-에닐, 3-메틸-부트-2-에닐, 시클로헥스-2-에닐 등을 포함하지만, 이들에 한정되지는 않는다.
- [0161] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로겐"은 7족 원소의 정상적인 의미를 가지며, F, Cl, Br 및 I를 포함한다.
- [0162] 용어 "알콕시"는 식 -O-알킬의 치환기를 나타내고자 의도된 것이며, -O-알릴을 포함한다. 용어 "저급"이 알킬과 같은 치환기와 연결되어 사용되는 경우, 6 이하의 탄소를 나타낸다.
- [0163] 용어 "아릴알킬" 또는 "아르알킬"은 아릴 치환기를 갖는 알킬 기를 나타내고자 의도된 것이며, 예를 들어 벤질 기이다. 용어 "알킬아릴" 또는 "알크아릴"은 알킬 치환기를 갖는 아릴 기를 나타내고자 의도된 것이며, 예를 들어 4-메틸페닐 기이다.
- [0164] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 모노시클릭 및 폴리시클릭 방향족 기를 의미하고자 의도된 것이다. 아릴 기는 적어도 3개의 탄소 원자를 포함할 수 있지만, 바람직한 아릴 기는 6 내지 약 14개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 6 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는다. 아릴 기의 예로는 페닐, 나프틸, 안트라실, 페난트릴 및 피레닐이 포함되지만, 이들에 한정되지는 않는다.
- [0165] 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4개의 고리 "헤테로"(즉, 비-탄소, 예를 들어 O, N 또는 S) 원자를 함유하는 아릴 기를 나타내고자 의도된 것이다. "헤테로아릴" 기의 예는 1 내지 4개의 질소, 황 및/또는 산소 원자를 갖는 5원 및 6원 아릴 고리 화합물로부터 유도된 라디칼, 예를 들어 피롤, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리미딘, 푸란, 피란, 티오펜, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 옥사졸, 티아졸, 및 티아디아졸이다.
- [0166] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 헤테로아릴알킬은 헤테로아릴 치환기를 갖는 알킬 기를 의미하며, 예를 들

어,  $-\text{CH}_2\text{-피롤-2-일}$  구조를 갖는 기이다.

- [0167] 용어 "치환된 티아졸"은 하나 이상의 치환기를 갖는 티아졸로부터 유도된 라디칼을 의미한다. 용어 "티아졸 유도체"는 융합된 고리들 중 하나가 티아졸인 융합된 고리 계를 의미한다.
- [0168] 용어 "치환된 이미다졸"은 하나 이상의 치환기를 갖는 이미다졸로부터 유도된 라디칼을 의미한다. 용어 "이미다졸 유도체"는 융합된 고리들 중 하나가 이미다졸인 융합된 고리 계를 의미한다.
- [0169] 본원에 개시된 화합물들의 특정 치환기들은 임의적으로 치환될 수 있다. 즉, 이들은 임의적으로 추가적인 치환기들을 가질 수 있다. 일부 바람직한 치환기들에는 할로젠, 저급 알킬 (메틸, 에틸, 이소프로필, 시클로프로필, tert-부틸, 및 메틸시클로프로필을 포함하지만, 이들에 한정되지는 않음), 알콕시, 모노-, 디- 또는 트리할로알콕시 (예를 들어,  $-\text{O-CX}_3$ (여기서, X는 할로젠)),  $-(\text{CH}_2)_y\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_y\text{NHBoc}$ ,  $-\text{N}(\text{R}_{1a})(\text{R}_{1b})$ , 페닐, 메톡시페닐 및 나프틸이 포함된다.
- [0170] 본 명세서 중 다양한 위치에서, 본 발명 화합물들의 치환기들이 군 또는 범위로 개시되어 있다. 구체적으로, 본 발명은 그러한 군 및 범위 내의 구성원들의 각각의 그리고 모든 개별적인 부분조합을 포함하는 것으로 의도된 것이다. 예를 들어, 용어 " $\text{C}_{1-8}$  알킬"은 구체적으로, 메틸, 에틸,  $\text{C}_3$  알킬,  $\text{C}_4$  알킬,  $\text{C}_5$  알킬,  $\text{C}_6$  알킬,  $\text{C}_7$  알킬 및  $\text{C}_8$  알킬을 개별적으로 나타내도록 의도된 것이다.
- [0171] 뿐만 아니라, 본 발명의 화합물들은 그의 모든 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 특히 수화물을 포함하며, 펜테르민, 펜테르민 유도체(예를 들어, 클로르펜테르민), 선택성 5HT-2C 수용체 작용제(예를 들어, 화학식 I의 화합물) 등을 포함하지만, 이들에 한정되지는 않는다.
- [0172] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서,
- [0173]  $\text{R}_3$ 은 할로젠, 퍼할로알킬, CN,  $\text{SR}_5$ ,  $\text{NHR}_5$ ,  $\text{N}(\text{R}_5)_2$ , 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴은  $\text{C}_{1-8}$  알킬, 할로젠, 퍼할로 알킬, 및 알콕시로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환될 수 있고, 상기 헤테로아릴은 할로젠 및  $\text{C}_{1-8}$  알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환될 수 있으며;
- [0174]  $\text{R}_4$ 는 H, 할로젠, 퍼할로알킬, CN,  $\text{SR}_5$ ,  $\text{NHR}_5$ ,  $\text{N}(\text{R}_5)_2$ , 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴은  $\text{C}_{1-8}$  알킬, 할로젠, 퍼할로 알킬, 및 알콕시로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환될 수 있고, 상기 헤테로아릴은 할로젠 및  $\text{C}_{1-8}$  알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환될 수 있고;
- [0175] 여기서, 헤테로아릴은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리달, 피리미디닐, 푸라닐, 피라닐, 티에닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 옥사졸릴, 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이다.
- [0176] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서  $\text{R}_1$ 은 H이다.
- [0177] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서  $\text{R}_1$ 은 메틸이다.
- [0178] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서  $\text{R}_2$ 는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다.
- [0179] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서  $\text{R}_3$ 는 메틸 또는 에틸이다.
- [0180] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서  $\text{R}_2$  및  $\text{R}_{2a}$ 는 함께  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 를 형성한다.
- [0181] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서  $\text{R}_3$ 은 염소이다.
- [0182] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서  $\text{R}_3$ 은 브롬이다.
- [0183] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서  $\text{R}_3$ 은 퍼할로알킬이다. 일부 실시태양들에서,  $\text{R}_3$ 은  $\text{CF}_3$ 이다.

- [0184] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>3</sub>은 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴 및 이미다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0185] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>4</sub>는 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴 및 이미다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들은 할로젠 또는 메틸로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기들로 임의적으로 치환되거나, R<sub>4</sub>는 C<sub>1-8</sub> 알킬, 할로젠, 및 알콕시로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환된 페닐이다.
- [0186] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>2</sub>는 메틸, 에틸, 이소프로필, 또는 CH<sub>2</sub>OH이거나; R<sub>2</sub> 및 R<sub>2a</sub>가 함께 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-를 형성한다.
- [0187] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>3</sub>은 할로젠, 또는 O, N 및 S로부터 선택되는 2 이하의 헤테로원자, 및 할로젠 및 C<sub>1-8</sub> 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들을 갖는 5원 헤테로아릴 고리이다.
- [0188] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>4</sub>는 H, 또는 O, N 및 S로부터 선택되는 2 이하의 헤테로원자 및 할로젠 및 C<sub>1-8</sub> 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기를 갖는 5원 헤테로아릴 고리, 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬, 할로젠, 및 알콕시로부터 선택되는 2개 이하의 치환기들로 임의적으로 치환된 페닐이다.
- [0189] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>6</sub>은 H 또는 메틸이다.
- [0190] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>1</sub>은 H이다.
- [0191] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>2</sub>는 메틸이다.
- [0192] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>3</sub>은 염소, 브롬 또는 티에닐이다.
- [0193] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>4</sub>는 피라졸릴-3-일 또는 페닐이고, 여기서 상기 피라졸릴-3-일은 임의적으로 할로젠 및 C<sub>1-8</sub> 알킬로부터 선택되는 2개 이하의 치환기를 갖고, 상기 페닐은 임의적으로 단일의 할로젠 치환기를 갖는다.
- [0194] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>6</sub>은 H이다.
- [0195] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>1</sub>은 H 또는 Me이다.
- [0196] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>2</sub>는 Me, Et, 또는 OH이다.
- [0197] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>2a</sub>는 H이다.
- [0198] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>3</sub>은 F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, 또는 2-클로로페닐이다.
- [0199] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>4</sub>는 H이다.
- [0200] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>6</sub>은 H이다.
- [0201] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>1</sub>은 H이다.
- [0202] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>2</sub>는 C<sub>1-8</sub>

알킬이다.

- [0203] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>2a</sub>는 H이다.
- [0204] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>3</sub>은 할로젠이다.
- [0205] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>4</sub>는 H이다.
- [0206] 본 발명의 일부 실시태양들에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 화학식 I을 가지며, 여기서 R<sub>6</sub>은 H이다.
- [0207] 본 발명은 펜테르민 및 본원에서 설명되는 바와 같은 선택성 5HT-2C 수용체 작용제를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 상기 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0208] 8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0209] 8-브로모-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0210] 8-요오도-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0211] 8-트리플루오로메틸-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0212] 8-트리플루오로메틸-1-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0213] 8-클로로-1-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0214] 8-브로모-1-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0215] 8-요오도-1-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0216] 7,8-디클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0217] 7,8-디클로로-1-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0218] 8-클로로-7-플루오로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀;
- [0219] 8-클로로-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀; 및
- [0220] 8-클로로-7-플루오로-1-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀,
- [0221] 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 수화물.
- [0222] 본 발명의 화합물들은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있으며, 그에 따라 본 화합물들은 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본 화합물들은 라세미체이거나, 광학적 활성 형태일 수 있다. 광학적 활성 형태는 라세미체를 분해하거나, 비대칭 합성에 의해 얻어질 수 있다. 일부 실시태양들에서, 화학식 I의 화합물들은 R 거울상이성질체이다. 일부 실시태양들에서, 화학식 I의 화합물들은 S 거울상이성질체이다. 일부 실시태양들에서, 화학식 I의 화합물들은 다양한 거울상이성질체의 혼합물이다.
- [0223] 한 가지 실시태양에서, 본 발명은 펜테르민 및 선택성 5HT-2C 수용체 작용제를 포함하며, 여기서 상기 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물인 조성물을 제공한다.
- [0224] 본 발명에 따른 화합물 및 조성물은 임의적으로, 제약학적으로 허용되는 염, 예를 들어 무기산 및 유기산을 포함하는 제약학적으로 허용되는 비독성 산으로부터 제조되는 제약학적으로 허용되는 산 부가 염으로서 존재할 수 있다. 그러한 산에는 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에텐술폰산, 디클로로아세트산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히프루산, 히드로브롬산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 점액산, 질산, 옥살산, 과모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 옥살산, p-톨루엔술폰산 등, 예를 들어 문헌 [Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)]에 열거되고 본원에 의해 참고로 인용되고 있는 제약학적으로 허용되는 산들이 포함된다.
- [0225] 산 부가 염은 화합물 합성의 직접 생성물로서 얻어질 수 있다. 다르게는, 유리 염기를 적당한 산을 함유하는 적합한 용매 중에 용해시키고, 용매를 증발시키거나, 그렇지 않으면 염 및 용매를 분리시킴으로써, 그 염을 분리할 수 있다. 본 발명의 화합물들은 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 표준적인 저분자량 용매를 갖는 용매 화물을 형성할 수 있다.

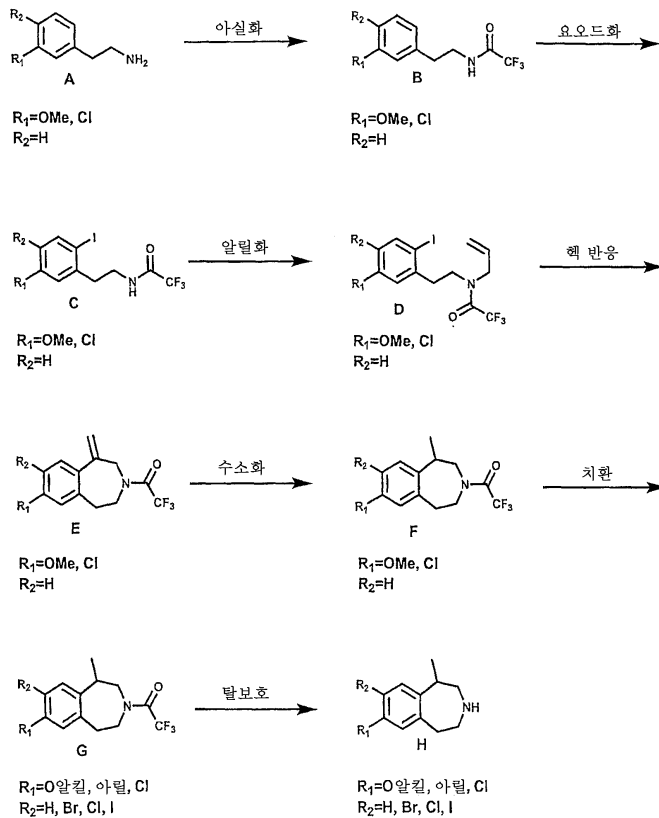
- [0226] 본 발명의 조성물은 단위 투여 형태로 통상적으로 투여될 수 있으며, 제약업계에서 공지된 방법, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980)]에 설명된 바와 같은 방법들 중 임의의 것에 의해 제조될 수 있다.
- [0227] 본 발명은 또한, 상기에서 설명된 바와 같이, 제약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 본 발명의 조성물을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 펜테르민 및 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 따라서, 본 발명은 펜테르민 및 선택성 5HT-2C 작용제를 함유하는 제약학적 조성물에 관한 것이다. 제약학적 조성물은 하나 이상의 활성 성분 및 활성 성분이 아닌 하나 이상의 성분(예를 들어, 충전제, 염료, 또는 서방성 기재(단, 이들에 한정되지는 않음))을 포함하는 조성물이며, 그에 따라, 본 조성물은 포유동물(예를 들어, 인간(단, 이에 한정되지는 않음))에 있어서, 구체화되고 효능있는 결과를 위해 사용하기에 용이하다.
- [0228] 본 발명의 추가적인 측면에 따르면, 본 발명의 조성물은 치료법에 사용하기 위해 제공된다. 본 조성물은 5-HT<sub>2C</sub> 수용체 기능과 관련된 장애를 예방하거나 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0229] 본 발명의 추가적인 측면에 따르면, 본원에 개시된 장애들을 예방하거나 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 조성물의 용도가 제공된다. 바람직한 실시태양에서는, 비만을 예방하거나 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 조성물의 용도가 제공된다.
- [0230] 본원의 데이터는 본 발명의 현재 개시된 조성물이 포유동물, 예를 들어 인간(단, 이에 한정되지는 않음)에 있어서 임상적 비만 또는 과체중 장애를 치료하거나 예방하기 위하여 사용된다는 결론을 뒷받침한다. 본 발명의 조성물은 경구, 설하, 비경구, 직장, 국소 투여에 의해 또는 경피 패치에 의해 투여될 수 있다. 경피 패치는 약물을 최소한으로 분해시키면서 효율적인 방식으로 약물을 흡수시킴으로써, 조절된 속도로 약물을 분배한다. 전형적으로, 경피 패치는 비투과성 배킹 층, 단일 감압성 접착제 및 방출 라이너가 있는 제거가능한 보호 층을 포함한다. 당업자는 필요에 따라 원하는 효능있는 경피 패치를 제조하는데 적절한 기법을 이해하고 인식할 것이다.
- [0231] 본 발명의 조성물의 중성 형태 뿐 아니라, 화합물의 수용체 특이성을 변화시키지 않는 이온화성 치환기를 적절하게 부가함으로써, 본 조성물의 생리학적으로 허용되는 염을 또한 형성하고, 치료제로서 사용할 수 있다. 상이한 양의 본 발명 조성물이 바람직한 생물학적 효과를 거두는데 요구될 수 있다. 그 양은 구체적 조성물, 그의 의도된 용도, 투여 방법, 및 치료될 개체의 상태와 같은 요인들에 따라 달라질 것이며, 이들 투여량 파라미터 모두는 당업자의 기술 수준 내에 있다. 전형적인 투여량은 포유동물의 체중 1 kg 당 0.001 내지 200 mg 범위 내에 있을 것으로 기대될 수 있다. 예를 들어, 전형적인 투여량은 포유동물의 체중 1 kg 당 0.001 내지 0.01, 0.01 내지 0.1, 0.1 내지 1, 1 내지 10, 10 내지 100 또는 100 내지 200 mg의 범위 내에 있을 수 있다. 단위 투여량은 본 발명의 조성물을 1 내지 200 mg 함유할 수 있으며, 하루에 1회 이상, 개별적으로 또는 다중적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 단위 투여량은 본 발명 조성물을 1 내지 10, 10 내지 50, 50 내지 100, 100 내지 150 또는 150 내지 200 mg을 함유할 수 있으며, 하루에 1회 이상, 개별적으로 또는 다중적으로 투여될 수 있다.
- [0232] 본 발명의 조성물은 단위 투여량 제제 중에서 고체 또는 액체 형태로 된 담체와 합쳐질 수 있다. 제약학적 담체는 본 조성물 중에서 다른 성분들과 상용성이어야 하고, 개별적인 수용자에 대해 내약성이어야 한다. 다른 생리학적 활성 성분들이 필요하다면, 그리고 그러한 성분들이 조성물 중 다른 성분들과 상용성이라면, 본 발명의 제약학적 조성물 내에 혼입될 수 있다. 제제는 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있으며, 전형적으로는 활성 화합물(들)을 액체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘다와 함께 요구되는 비율로 균일하게 혼합하고 나서, 필요하다면, 얻어지는 혼합물을 원하는 형태로 성형함으로써 제조될 수 있다.
- [0233] 통상적인 부형제, 예를 들어, 결합제, 충전제, 허용가능한 습윤제, 정제용 윤활제, 및 봉해제가 경구 투여용 정제 및 캡슐제에 사용될 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는 용액제, 에멀전제, 수성 또는 유성 현탁제, 및 시럽제의 형태일 수 있다. 다르게는, 경구 제제는 사용하기 전에 물 또는 다른 적합한 액체 비히클로 재구성될 수 있는 건조 분말 형태일 수 있다. 추가적인 첨가제, 예를 들어 현탁제, 또는 에멀전화제, 비수성 비히클(예를 들어, 식용유), 방부제, 및 향미제 및 착색제가 액체 제제에 첨가될 수 있다. 비경구 투여 형태는 적합한 액체 비히클 중에 본 발명의 화합물을 용해시키고, 용액을 필터 멸균시킨 후에 적당한 바이알 또는 앰플을 충전하고 밀봉함으로써 제조될 수 있다. 이들은 투여 형태를 제조하기 위한 당업계에 공지된 많은 적당한 방법들 중 일

부 예에 불과하다.

[0234] 본 발명의 조성물은 인간뿐 아니라, 다른 비인간 포유동물에도 사용될 것이 의도되었다는 것을 주목해야 한다. 실제로, 동물 건강 관리 영역에서의 최근의 진전들은 가축(예를 들어, 고양이 및 개) 및 어떠한 질환 또는 장애도 명백하지 않은 다른 가축들(예를 들어, 식용 동물, 예를 들어 소, 닭, 물고기 등)에 있어서 비만을 치료하기 위해 본 발명의 조성물을 사용할 것이 고려되어야 할 것을 요구하고 있다. 당업자는 그러한 조건에서 그러한 조성물의 유용성을 이해할 것이라고 여겨진다.

[0235] 본 조성물 중 화학식 I의 선택성 5HT-2C 수용체 작용제는 다양한 합성 조작들에 따라 쉽게 제조될 수 있으며, 이들 모두는 당업자에게 친숙할 것이다. 대표적인 합성법은 하기 반응식 I에 설명되어 있다.

[반응식 I]



[0237]

[0238] 당업자는 본 발명에서 설명되는 매우 다양한 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 화합물들이 반응식 I에 따라 제조될 수 있다고 이해할 것이다. 예를 들어, 매우 다양한 치환기  $R_1$  및  $R_2$  중 임의의 것을 갖는 적절히 치환된 2-페닐 에틸아미노 화합물 A'으로 시작함으로써, 해당하는 7-치환된 및/또는 8-치환된 1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (화합물 H)이 제조될 수 있다. N-알킬화는 예를 들어, 과량의 파라포름알데히드(메틸화를 위함) 또는 고급 알데히드로 처리한 후, 하기 합성에 9 및 10의 절차에 따라  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 으로 환원시킴으로써 이루어질 수 있다. 뿐만 아니라, 매우 다양한 치환기  $R_1$  및  $R_2$  중 임의의 것을 갖는 적절히 치환된 1-알킬-2-페닐 에틸아미노 화합물 A'로 시작함으로써, 해당하는 7-치환 및/또는 8-치환된 2,5-디알킬-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 화합물이 제조될 수 있다.

[0239] 본 발명의 많은 화합물들을 합성함에 있어서, 보호기가 합성 동안 다양한 관능기 또는 관능기들을 보호하기 위해 요구될 수 있다. 다양한 합성 변환에 적합한 대표적인 보호기들은 문헌 [Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d ed, John Wiley & Sons, New York, 1991]에 개시되어 있으며, 그의 개시물은 전체로서 본원에 의해 참고문헌으로 인용되고 있다.

[0240] 본 발명은 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 및 일정량의 펜테르민을 포함하는 조합물을 제약학적 유효량으로 포유동물에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 및 펜테르민은 상기 포유동물에

있어서 음식 섭취를 감소시키는데 상승적인 효과를 발휘하는 양으로 제공되는 것인, 포유동물의 음식 섭취를 감소시키는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 일정량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 및 일정량의 펜테르민을 포함하는 조합물을 제약학적 유효량으로 포유동물에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 및 펜테르민은 상기 포유동물에 있어서 음식 섭취를 감소시키는데 상승적인 효과를 발휘하는 양으로 제공되는 것인, 포유동물의 음식 섭취를 감소시키는 방법을 제공한다. 한 가지 실시태양에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제, 예를 들어 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 단독의 양 및/또는 펜테르민 단독의 양이 상기 포유동물의 음식 섭취를 감소시키는데 있어서 치료적으로 유효(즉, 통계적으로 유의한 효과를 보임)하고, 본 화합물들은 상기 포유동물의 음식 섭취를 감소시키는데 있어서 상승적 효과를 발휘하는 양으로 제공된다.

[0241] 한 가지 실시태양에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제, 예를 들어 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 단독의 양 및/또는 펜테르민 단독의 양이 상기 포유동물에서 음식 섭취를 감소시키는데 있어서 치료적으로 부분유효하다. 본원에서 사용되는 "치료적으로 부분유효한"은 5HT-2C 작용제 및/또는 펜테르민이 측정된 파라미터에 대해 통계적으로 유의한 효과를 갖지 않는 양으로 제공된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제, 예를 들어 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 단독의 양 및/또는 펜테르민 단독의 양이 상기 포유동물에서 음식 섭취를 감소시키는데 치료적으로 효과적이지 않다. 선택성 5HT-2C 작용제 및 펜테르민의 조합이 상승적 효과를 갖기 때문에(예를 들어, 도 2, 도 3a, 및 3b, 및 도 4a 및 4b 참조), 병용 요법은 치료적으로 효과적인데 반해, 각각의 화합물들은 별도로는 치료적으로 부분유효(이는 예를 들어, 본 화합물 또는 화합물들이 유효하지 않은 경우를 포함함)하다. 치료 방법에 있어서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 및 펜테르민의 조합물의 치료적으로 유효한 투여량이 사용된다.

[0242] 본 발명은 또한, 일정량의 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 및 일정량의 펜테르민을 포함하며, 여기서 상기 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 및 펜테르민이 포유동물에 있어서 포만감을 유도하는데 상승적 효과를 발휘하는 양으로 제공되는 조합물을 제약학적 유효량으로 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물에 있어서 포만감을 유도하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 일정량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 및/또는 일정량의 펜테르민을 포함하며, 여기서 상기 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 및 펜테르민이 포유동물에 있어서 포만감을 유도하는데 상승적 효과를 발휘하는 양으로 제공되는 조합물을 제약학적 유효량으로 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물에 있어서 포만감을 유도하는 방법을 제공한다. 한 가지 실시태양에서, 선택성 5HT-2C, 예를 들어 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 단독의 양 및/또는 펜테르민 단독의 양이 상기 포유동물에 있어서 포만감을 유도하는데 치료적으로 부분유효하거나 효과적이지 않다.

[0243] 또한, 본 발명은 일정량의 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 및 일정량의 펜테르민을 포함하며, 여기서 상기 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 및 펜테르민이 포유동물에 있어서 체중 증가를 조절하는데 상승적 효과를 발휘하는 양으로 제공되는 조합물을 제약학적 유효량으로 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 체중 증가를 조절하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 일정량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 및/또는 일정량의 펜테르민을 포함하며, 여기서 상기 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 및 펜테르민은 포유동물의 체중 증가를 조절하는데 상승적 효과를 발휘하는 양으로 제공되는 조합물을 제약학적 유효량으로 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 체중 증가를 조절하는 방법을 제공한다. 한 가지 실시태양에서, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제, 예를 들어 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 단독의 양 및/또는 펜테르민 단독의 양이 상기 포유동물에 있어서 체중 증가를 조절하는데 치료적으로 부분유효하거나 효과적이지 않다.

[0244] 본 발명은 나아가, 일정량의 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 및 일정량의 펜테르민을 포함하며, 여기서 상기 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 및 펜테르민은 포유동물의 음식 섭취를 감소시키는데 상승적 효과를 발휘하는 양으로 제공되는 조합물을 치료적 유효량으로 비만 또는 그에 관련된 상태를 예방하거나 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 비만 또는 그에 관련된 상태를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 일정량의 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 및 일정량의 펜테르민을 포함하며, 여기서 상기 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 및 펜테르민은 포유동물의 음식 섭취를 감소시키는데 상승적 효과를 발휘하는 양으로 제공되는 조합물을 치료적 유효량으로 비만 또는 그에 관련된 상태를 예방 또는 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 비만 또는 그에 관련된 상태를 예방 또는 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 한 가지 실시태양에서, 선택성 5HT-2C, 예를 들어 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 단독의 양 및/또는 펜테르민 단독의 양이 상기 포유동물에

있어서 음식 섭취를 감소시키는데 치료적으로 부분유효하거나 효과적이지 않다. 비만에 관련된 상태에는, 예를 들어 타입 II 당뇨병, 죽상동맥경화증, 고혈압, 증후군 X 등이 포함된다. 일부 실시태양들에서, 상기 장애는 비만이다.

[0245] 본 발명은 또한, 비만 또는 그에 관련된 상태를 예방 또는 치료할 필요가 있는 환자를 확인하는 단계를 추가로 포함하는 상기 개시된 방법들을 제공하며, 여기서 상기 확인 단계는 상기 대상체에게 치료적 유효량의 상기 화합물을 투여하기 전에 수행된다.

[0246] 본 발명의 한 가지 측면은, 바람직하게는 제약학적 조성물의 형태로, 본원에서 개시된 바와 같이, 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 및 펜테르민을 포함하는 치료적 유효량의 조성물을 비만 또는 그에 관련된 상태를 겪는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 비만 또는 그에 관련된 상태를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0247] 본 발명의 한 가지 측면은 치료법에 의해 인간 또는 동물 신체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 및 펜테르민을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 예를 들어, 본 발명은 치료법에 의해 인간 또는 동물 신체의 5HT2C 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한, 포유동물의 비만을 예방하거나 치료하는 방법, 포유동물의 음식 섭취를 감소시키는 방법, 포유동물에 있어서 포만감을 유도하는 방법, 및/또는 포유동물의 체중 증가를 조절하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 조성물을 제공한다.

[0248] 본 발명의 한 가지 측면은 치료법에 의해 인간 또는 동물 신체의 5HT2C 장애를 예방하거나 치료하는데 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명의 조성물에 관한 것이다. 예를 들어, 본 발명의 한 가지 측면은 비만 또는 그에 관련된 상태를 예방하거나 치료하는데 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 및 펜테르민을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 실시태양들에서, 상기 장애는 비만이다. 또한, 예를 들어, 본 발명은 포유동물의 음식 섭취를 감소시키는 방법에 사용하기 위한 약제의 제조, 포유동물에 있어서 포만감을 유도하는 방법에 사용하기 위한 약제의 제조, 및/또는 포유동물의 체중 증가를 조절하는 방법에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 조성물을 제공한다.

[0249] 일부 실시태양들에서, 본 발명은 본원에 언급된 임의의 질환, 상태 또는 장애의 증상을 완화시키는 방법을 제공한다.

[0250] 인식될 바와 같이, 본 발명의 방법의 단계들은 임의의 횟수 또는 임의의 구체적 순서로 수행될 필요가 없다. 본 발명의 부가적인 목적, 이점, 및 신규한 특징들은 본 발명의 하기 실시예들을 검토함으로써 당업자에게 자명해질 것이며, 하기 실시예들은 예시적인 것으로 의도된 것이며, 제한적인 것으로 의도된 것이 아니다.

**발명의 효과**

[0251] 본 발명의 조성물은 5HT<sub>2C</sub> 수용체의 활성 조절, 음식 섭취 감소, 포만감 유도(즉, 충만감), 체중 증가 조절, 비만 치료, 체중 감소 및/또는 대사 조절에 이용됨으로써, 수용자가 체중을 줄이고/거나 체중을 유지할 수 있다. 그러한 제약학적 조성물은 체중 증가가 질환 및/또는 장애의 한 성분인 장애 및/또는 질환, 예를 들어 비만의 맥락 중에서 사용될 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0252] 도 1a 내지 1g는 음식을 박탈한 래트의 음식 섭취에 대한 본 발명에 설명된 7개의 상이한 5HT-2C 수용체 작용제들의 효과를 도시한다.

도 2는 래트의 섭식에 대한 펜테르민 및 선택성 5HT-2C 수용체 작용제인 8-클로로-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (화합물 A)의 상승 부가적(상승적) 효과를 보여준다.

도 3a 및 3b는 암컷(도 3a) 및 수컷(도 3b) 래트의 음식 섭취에 대한 펜테르민 및 선택성 5HT-2C 수용체 작용제인 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (화합물 B)의 상승 부가적(상승적) 효과를 보여준다.

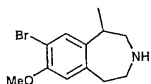
도 4a 및 4b는 암컷(도 4a) 및 수컷(도 4b) 래트의 음식 섭취에 대한 펜테르민 및 선택성 5HT-2C 수용체 작용제인 (R)-1-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-2-메틸-피페라진 (화합물 C)의 상승 부가적(상승적) 효과를 보여준다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0253] 실시예

[0254] 합성예

[0255] 실시예 1: (R,S) 8-브로모-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0256]

N-트리플루오로아세틸-3-메톡시펜에틸아민

[0257]

[0258] 디클로로메탄(150 ml) 중 3-메톡시펜에틸아민 (10.0 g, 64.0 mmol) 용액을 0℃로 냉각시키고, 피리딘(6.5 ml, 83.5 mmol)으로 처리한 후, 트리플루오르아세트산 무수물(17.9 g, 83.5 mmol)을 적가하고, 얻어진 혼합물을 20℃로 가온하면서 3시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc(500 ml)로 희석하고, 10% 수성 HCl(100 ml), 물(100 ml), 염수(100 ml)로 순차적으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜, 15.8 g의 노란색 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (dd, J=8.8 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.30 (bs, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.62 (dd, J=7.7 Hz, 2 H), 2.86 (d, J=7.7 Hz, 2 H). C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 248, 관측치: 248.

[0259]

[0260] N-트리플루오로아세틸-2-요오도-5-메톡시펜에틸아민

[0261]

메탄올(325 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-3-메톡시펜에틸아민 (15.8 g, 64 mmol) 용액을 -78℃로 냉각시키고, CaCO<sub>3</sub>(14.7 g, 145 mmol)로 처리한 후, 메탄올(40 ml) 중 ICl(29 g, 181 mmol) 용액으로 처리하였다. 반응을 밤새 교반하면서 20℃로 가온시키고 나서, 여과하고, 농축시키고, EtOAc (200 ml) 중에 용해시키고, 5% 수성 황산수소나트륨(100 ml)으로 2회, 염수(100 ml)로 1회 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜, 23.8 g의 흰색 고체 분말을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (d, J=9 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.57 (d, J=9 Hz, 1 H), 6.42 (bs, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.61 (dd, J=7.7 Hz, 2 H), 2.99 (dd, J=7.7 Hz, 2 H). C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 374, 관측치: 374.

[0262]

[0263] N-알릴, N-트리플루오로아세틸-2-요오도-5-메톡시펜에틸아민

[0264]

톨루엔(425 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-2-요오도-5-메톡시펜에틸아민 (23.8 g, 63.8 mmol) 용액을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12.4 g, 89.8 mmol), KOH (11.6 g, 207 mmol), n-Bu<sub>4</sub>NBr (2.2 g, 6.9 mmol) 및 알릴 브로마이드 (10.7 g, 89.8 mmol)로 순차적으로 처리하였다. 혼합물을 3.5 시간 동안 80℃에서 교반하고, 20℃로 냉각시키고, 10% 수성 HCl로 산성화시키고, 분리된 수 상을 에테르(500 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기 상들을 염수 (200 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜, 20.5 g의 갈색 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 회전 이성질체 혼합물 d 7.67 (m, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 6.57 (m, 1 H), 5.9-5.6 (bm, 1 H), 5.27 (m, 2 H), 4.11 (d, J=6 Hz, 0.5 H), 3.85 (d, J=6 Hz, 0.5 H), 3.77 (m, 3 H), 3.55 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H). C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 414, 관측치: 414.

[0265]

[0266] N-트리플루오로아세틸-7-메톡시-1-메틸렌-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0267]

디메틸포름아미드(250 ml) 중 N-알릴, N-트리플루오로아세틸-2-요오도-5-메톡시펜에틸아민 (20.5 g, 50 mmol)

용액을 KOAc (14.6 g, 149 mmol), n-Bu<sub>4</sub>NBr (16.0 g, 50 mmol), PPh<sub>3</sub> (1.3 g, 5.0 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.56 g, 2.5 mmol)로 처리하고, 90℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 여과하고, 물(500 ml)로 희석하고, 에테르(3 x 500 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기 상들을 물(100 ml), 염수(100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(헥산 중 10% EtOAc, 실리카)를 통해 6.6 g의 노란색 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.34-5.19 (m, 2 H), 4.40 (m, 2 H), 3.83 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.00 (m, 2 H).  
C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 285, 관측치: 285.

[0268]

[0269]

N-트리플루오로아세틸-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0270]

에탄올(100 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (6.6 g, 23.2 mmol) 용액을 10% Pd/C (0.75 g, 2.3 mmol)로 처리하고, 수소 대기 하에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 셀라이트 및 실리카 패드를 통해 여과하고, 용매를 제거하여, 6.27 g의 흰색 고체를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 회전 이성질체 혼합물) δ 7.10 (m, 1 H), 6.74 (m, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 4.1-3.8 (bm, 2 H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (m, 1.5 H), 3.4 (m, 0.5 H), 3.2-2.9 (bm, 4 H), 1.32 (m, 3 H). C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 288, 관측치: 288.

[0271]

[0272]

N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0273]

아세토니트릴(40 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (1.25 g, 4.35 mmol) 용액을 N-브로모숙신이미드 (0.852 g, 4.79 mmol)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc (200 ml)로 희석시키고, 수성 포화 황산수소나트륨(100 ml) 및 염수(100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc, 실리카)를 통해 1.55 g의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 회전 이성질체 혼합물) δ 7.34 (s, 1 H), 6.65 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.81 (m, 1 H), 3.55 (m, 1.3 H), 3.37 (m, 0.7 H), 3.2-2.9 (bm, 4 H), 1.30 (m, 3 H).  
C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 366, 관측치: 366.

[0274]

[0275]

8-브로모-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0276]

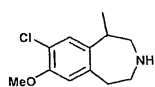
메탄올(20 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.95 g, 2.59 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (25 ml)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (100 ml)로 희석하고, EtOAc (100 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜, 0.687 g의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (s, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.1-2.9 (m, 6 H), 2.75 (m, 1 H), 2.60 (bs, 1 H), 1.31 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrNO+H에 대한 MS 계산치: 270, 관측치: 270.

[0277]

[0278]

실시예 2: (R,S) 8-클로로-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0279]

[0280] N-트리플루오로아세틸-8-클로로-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0281] 아세토니트릴(30 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.900 g, 2.67 mmol) 용액을 N-클로로숙신이미드 (0.357 g, 2.67 mmol)로 처리하고, 70℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (100 ml)로 희석하고, EtOAc (100 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc, 실리카)를 통해 0.399 g의 투명한 오일을 얻었다.

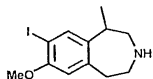
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 회전 이성질체 혼합물) δ 7.17 (s, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.78 (m, 1 H), 3.6-3.3 (m, 2 H), 3.2-2.9 (m, 4 H), 1.34 (m, 3 H). C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 322. 관측치: 322.

[0282] 8-클로로-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0284] 메탄올(20 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-클로로-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.399 g, 1.24 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (20 ml)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (100 ml)로 희석시키고, EtOAc (100 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜, 0.306 g의 노란색 고체를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.0-2.8 (m, 6 H), 2.62 (m, 1 H), 2.16 (bs, 1 H), 1.24 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClNO+H에 대한 MS 계산치: 226. 관측치: 226.

[0285] 실시예 3: (R,S) 8-요오도-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0288] N-트리플루오로아세틸-8-요오도-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0289] 메탄올(70 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (1.50 g, 5.22 mmol) 용액을 CaCO<sub>3</sub> (1.06 g, 10.44 mmol)로 처리한 후, 메탄올 (10 ml) 중 ICl (1.70 g, 10.44 mmol) 용액으로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 여과하고, 농축시키고, EtOAc (200 ml) 중에 용해시키고, 5% 수성 황산수소나트륨(100 ml)으로 2회, 염수(100 ml)로 1회 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc, 실리카)를 통해 1.54 g의 흰색 고체를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 회전 이성질체 혼합물) δ 7.55 (m, 1 H), 6.57 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.80 (m, 1 H), 3.60-3.30 (m, 2 H), 3.20-2.80 (m, 4 H), 1.30 (m, 3 H). C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>IN O<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 414. 관측치: 414.

[0290] 8-요오도-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

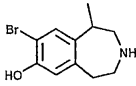
[0292] 메탄올(20 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-요오도-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.600 g, 1.45 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (20 ml)로 처리하고, 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (100 ml)로 희석시키고, EtOAc (100 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 0.425 g의 노란색 고체를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.12-3.06 (m, 4 H), 2.95 (m, 2 H), 2.75 (m, 1 H), 2.43 (bs, 1 H), 1.33 (d, J=8 Hz, 3 H). C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>INO+H에 대한 MS 계산치: 318. 관측치: 318.

[0293]

[0294]

실시예 4: (R,S) 8-브로모-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0295]

[0296]

N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0297]

디클로로메탄(80 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (1.50 g, 4.10 mmol) 용액을 BBR<sub>3</sub> (9.4 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 1.0M 용액, 9.4 mmol)으로 적가처리하고, 혼합물을 20℃로 가온하면서 밤새 교반하였다. 과량의 BBR<sub>3</sub>을 물을 적가하면서 켄칭시키고, 혼합물을 에테르 (200 ml)로 희석하고, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 ml) 및 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc, 실리카)를 통해 1.25 g의 흰색 고체 발포체를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 회전 이성질체 혼합물) δ 7.25 (s, 1 H), 6.79 (m, 1 H), 3.79 (m, 1 H), 3.7-3.3 (m, 2 H), 3.2-2.8 (m, 4 H), 1.32 (m, 3 H).

[0298]

[0299]

8-브로모-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0300]

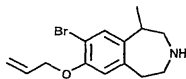
메탄올(20 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.655 g, 1.89 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (20 ml)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 물(100 ml)로 희석시키고, EtOAc (100 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜, 0.460 g의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.11 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 2.73 (m, 5 H), 2.55 (m, 1 H), 1.19 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrNO+H에 대한 MS 계산치: 256. 관측치: 256.

[0301]

[0302]

실시예 5: (R,S) 7-알릴옥시-8-브로모-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0303]

[0304]

N-트리플루오로아세틸-7-알릴옥시-8-브로모-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0305]

디클로로메탄 (5 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.150 g, 0.426 mmol) 용액을 알릴 브로마이드 (0.155 g, 1.28 mmol) 및 DBU (0.195 g, 1.28 mmol)로 처리하고 나서, 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc (50 ml)로 희석시키고, 5% 수성 HCl (20 ml), 염수 (20 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc, 실리카)를 통해 0.149 g의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 회전 이성질체 혼합물) δ 7.34 (s, 1 H), 6.65 (m, 1 H), 6.04 (m, 1 H), 5.47 (d, J=17 Hz, 1 H), 5.30 (d, J=9 Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.80 (m, 1 H), 3.6-3.3 (m, 3 H), 3.2-2.8 (m, 4 H), 1.31 (m, 3 H). C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 392, 관측치: 392.

[0306]

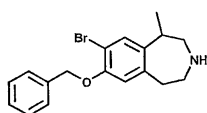
[0307] 7-알릴옥시-8-브로모-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0308] 메탄올(35 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-알릴옥시-8-브로모-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (1.18 g, 3.00 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (35 ml)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (200 ml)로 희석시키고, EtOAc (200 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 0.880 g의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.04 (m, 1 H), 5.47 (d, J=17 Hz, 1 H), 5.29 (d, J=11 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.01 (m, 3 H), 2.89 (m, 3 H), 2.75 (m, 1 H), 1.31 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrNO+H에 대한 MS 계산치: 296, 관측치: 296.

[0309]

[0310] 실시예 6: (R,S) 7-벤질옥시-8-브로모-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0311]

[0312] N-트리플루오로아세틸-7-벤질옥시-8-브로모-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0313] 디클로로메탄(5 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.075 g, 0.213 mmol) 용액을 벤질 브로마이드 (0.072 g, 0.64 mmol), DBU (0.100 g, 0.64 mmol)로 처리하고, 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc (50 ml)로 희석시키고, 5% 수성 HCl (20 ml), 염수 (20 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc, 실리카)를 통해 0.081 g의 투명한 오일을 얻었다.

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 442, 관측치: 442.

[0314]

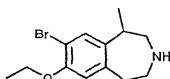
[0315] 7-벤질옥시-8-브로모-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0316] 메탄올(20 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-벤질옥시-8-브로모-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.81 g, 1.83 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (20 ml)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (200 ml)로 희석시키고, EtOAc (200 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 0.412 g의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.30 (dd, J=7, 8 Hz, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 2.94 (m, 3 H), 2.81 (m, 3 H), 2.62 (m, 1 H), 2.30 (bs, 1 H), 1.24 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>BrNO+H에 대한 MS 계산치: 346, 관측치: 346.

[0317]

[0318] 실시예 7: (R,S) 8-브로모-7-에톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0319]

[0320] N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-에톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0321] 디클로로메탄(1 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-에톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.015 g, 0.043 mmol) 용액을 에틸 요오다이드 (0.016 g, 0.102 mmol), DBU (0.016 g, 0.102 mmol)로 처리하고, 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc (10 ml)로 희석시키고, 5% 수성 HCl (5 ml), 염수 (5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc, 실리카)를 통해 0.010 g의 투명한 오일을 얻었다.

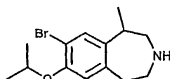
[0322] 8-브로모-7-에톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0323] 메탄올(1 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-에톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.010 g, 0.026 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (1 ml)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (3 ml)로 희석하고, EtOAc (5 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (3 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 0.007 g의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.07 (q, J=6 Hz, 2 H), 3.03 (m, 3 H), 2.91 (m, 3 H), 2.73 (m, 1 H), 2.26 (bs, 1 H), 1.46 (t, J=6 Hz, 3 H), 1.32 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 380. 관측치: 380.

[0324]

[0325] 실시예 8: (R,S) 8-브로모-7-이소프로폭시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0326]

[0327] N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-이소프로폭시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0328] 디클로로메탄(1 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-이소프로폭시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.035 g, 0.099 mmol) 용액을 이소프로필 브로마이드 (0.037 g, 0.297 mmol), DBU (0.048 g, 0.205 mmol)로 처리하고, 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc (10 ml)로 희석시키고, 5% 수성 HCl (5 ml), 염수 (5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc, 실리카)를 통해 0.014 g의 투명한 오일을 얻었다.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 394. 관측치: 394.

[0329]

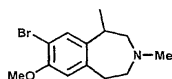
[0330] 8-브로모-7-이소프로폭시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0331] 메탄올(1 ml)중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-이소프로폭시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.014 g, 0.035 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (1 ml)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (3 ml)로 희석시키고, EtOAc (5 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (3 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 0.008 g의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 2.98 (m, 3 H), 2.87 (m, 3 H), 1.36 (m, 6 H), 1.30 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>BrNO+H에 대한 MS 계산치: 298. 관측치: 298.

[0332]

[0333] 실시예 9: (R,S) N-메틸-8-브로모-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



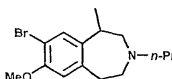
[0334]

[0335] 메탄올(1 ml) 중 8-브로모-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (6 mg, 0.022 mmol) 용액을 과량의 파라포름알데히드, 에테르 중 1.0 M HCl(0.004 ml, 0.004 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (1.0 mg, 0.013 mmol)으로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 5% 수성 NaOH (5 ml)로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (각각 5 ml)로 3회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 10% MeOH, 실리카)를 통해 5 mg의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.26 (bm, 2 H), 3.01 (bs, 1 H), 2.85 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.45-2.25 (m, 2 H), 1.36 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrNO에 대한 MS 계산치: 284. 관측치: 284.

[0336]

[0337] 실시예 10: (R,S) N-프로필-8-브로모-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



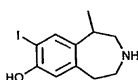
[0338]

[0339] 메탄올(1 ml) 중 8-브로모-7-메톡시-1-메틸-1,2,4,5-테트라히드로-3H-3-벤즈아제핀 (6 mg, 0.022 mmol) 용액을 프로피온알데히드 (5.0 mg, 0.067 mmol), 에테르 중 1.0 M HCl(0.004 ml, 0.004 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (1.0 mg, 0.013 mmol)으로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 5% 수성 NaOH (5 ml)로 희석시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (각각 5 ml)로 3회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 10% MeOH, 실리카)를 통해 4 mg의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.33 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.25 (m, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 2.97 (m, 1 H), 2.78 (bm, 2 H), 2.63 (bm, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.38 (d, J=7 Hz, 3 H), 0.96 (t, J=7 Hz, 3 H). C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>BrNO에 대한 MS 계산치: 312, 관측치: 312.

[0340]

[0341] 실시예 11: (R,S) 7-히드록시-8-요오도-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0342]

[0343] N-트리플루오로아세틸-7-히드록시-8-요오도-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0344] 디클로로메탄(3 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-요오도-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (80 mg, 0.19 mmol) 용액을 BBR<sub>3</sub> (0.40 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 1.0M 용액, 0.40 mmol)으로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 과량의 BBR<sub>3</sub>을 물로 켄칭시키고, 생성물 혼합물을 에테르 (20 ml)로 희석시키고, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 ml) 및 염수 (10 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc, 실리카)를 통해 74 mg의 흰색 고체를 얻었다.

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 400, 관측치: 400.

[0345]

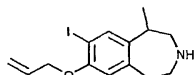
[0346] 7-히드록시-8-요오도-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0347] 메탄올(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-히드록시-8-요오도-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (25 mg, 0.063 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (2 ml)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 물(5 ml)로 희석시키고, EtOAc (5 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 13 mg의 흰색 고체를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.46 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.16 (m, 3 H), 2.94 (m, 3 H), 2.81 (m, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>INO+H에 대한 MS 계산치: 304, 관측치: 304.

[0348]

[0349] 실시예 12: (R,S) 7-알릴옥시-8-요오도-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0350]

[0351] N-트리플루오로아세틸-7-알릴옥시-8-요오도-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0352] 디클로로메탄(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-히드록시-8-요오도-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (30 mg, 0.075 mmol) 용액을 알릴 브로마이드 (18 mg, 0.15 mmol), DBU (23 mg, 0.15 mmol)로 처리하고, 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc (10 ml)로 희석시키고, 5% 수성 HCl (5 ml), 염수 (5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc, 실리카)를 통해 23 mg의 투명한 오일을 얻었다.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 440, 관측치: 440.

[0353]

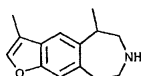
[0354] 7-알릴옥시-8-요오도-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0355] 메탄올(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-알릴옥시-8-요오도-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (23 mg, 0.058 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (2 ml)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (5 ml)로 희석시키고, EtOAc (5 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 18 mg의 흰색 고체를 얻었다.

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>INO+H에 대한 MS 계산치: 344, 관측치: 344.

[0356]

[0357] 실시예 13: (R,S) 3,5-디메틸-6,7,8,9-테트라히드로-5H-1-옥사-7-아자-시클로헵타인덴



[0358]

[0359] N-트리플루오로아세틸-3,5-디메틸-6,7,8,9-테트라히드로-5H-1-옥사-7-아자-시클로헵타인덴

[0360] 디메틸포름아미드(4 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-알릴옥시-8-요오도-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (158 mg, 0.360 mmol) 용액을 KOAc (106 mg, 1.08 mmol), n-Bu<sub>4</sub>NBr (116 mg, 0.360 mmol), PPh<sub>3</sub> (13 mg, 0.036 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.018 mmol)로 처리하고, 100℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 여과하고, 물(10 ml)을 첨가하고 나서, EtOAc (10 ml)로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 상들을 염수 (10 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 5% EtOAc, 실리카)를 통해 15 mg의 투명한 오일을 얻었다.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 312, 관측치: 312.

[0361]

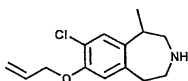
[0362] 3,5-디메틸-6,7,8,9-테트라히드로-5H-1-옥사-7-아자-시클로헵타인텐

[0363] 메탄올(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-3,5-디메틸-6,7,8,9-테트라히드로-5H-1-옥사-7-아자-시클로헵타인텐 (15 mg, 0.048 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (2 ml)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (5 ml)로 희석시키고, EtOAc (5 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 10 mg의 흰색 고체를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 2.97 (m, 4 H), 2.85 (m, 1 H), 2.64 (bm, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.34 (d, J=8 Hz, 3 H). C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO+H에 대한 MS 계산치: 216, 관측치: 216.

[0364]

[0365] 실시예 14: (R,S) 7-알릴옥시-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0366]

[0367] N-트리플루오로아세틸-8-클로로-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0368] 디클로로메탄(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-클로로-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (48 mg, 0.15 mmol) 용액을 BBR<sub>3</sub> (0.30 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 1.0M 용액, 0.30 mmol)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 과량의 BBR<sub>3</sub>을 물로 켄칭시키고, 얻어지는 혼합물을 에테르 (20 ml)로 희석시키고, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 ml) 및 염수 (10 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc, 실리카)를 통해 24 mg의 흰색 고체를 얻었다.

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 308, 관측치: 308.

[0369]

[0370] N-트리플루오로아세틸-7-알릴옥시-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0371] 디클로로메탄(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-클로로-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (24 mg, 0.078 mmol) 용액을 알릴 브로마이드 (18 mg, 0.15 mmol), DBU (23 mg, 0.15 mmol)로 처리하고, 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc (10 ml)로 희석시키고, 5% 수성 HCl (5 ml), 염수 (5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc, 실리카)를 통해 23 mg의 흰색 고체를 얻었다.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 348, 관측치: 348.

[0372]

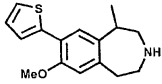
[0373] 7-알릴옥시-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0374] 메탄올(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-알릴옥시-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (23 mg, 0.066 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (2 ml)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (5 ml)로 희석시키고, EtOAc (5 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 19 mg의 흰색 고체를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.12 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.03 (m, 1 H), 5.43 (d, J=17 Hz, 1 H), 5.24 (d, J=10 Hz, 1 H), 4.57 (d, J=5 Hz, 2 H), 3.1-2.9 (m, 5 H), 2.81 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 1.30 (d, J=7 Hz, 3 H).

[0375]

[0376] 실시예 15: (R,S) 7-메톡시-1-메틸-8-(2-티에닐)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0377]

[0378] N-트리플루오로아세틸-7-메톡시-1-메틸-8-(2-티에닐)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0379] 1,4-디옥산(2 ml) 중 N-트리플루오로메틸아세틸-8-브로모-7-메톡시-1-메틸-1,2,4,5-테트라히드로-3H-3-벤즈아제핀 (51 mg, 0.14 mmol) 용액을 티오펜-2-보론산 (36 mg, 0.28 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (58 mg, 0.42 mmol), 물 (0.1 ml), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0.014 mmol)로 처리하고, 100℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 여과하고, 실리카 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc, 실리카)로 정제하여 28 mg의 노란색 고체를 얻었다.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S+H에 대한 MS 계산치: 370, 관측치: 370.

[0380]

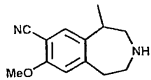
[0381] 7-메톡시-1-메틸-8-(2-티에닐)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0382] 메탄올(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-메톡시-1-메틸-8-(2-티에닐)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (28 mg, 0.076 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (2 ml)로 처리하고, 50℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (5 ml)로 희석시키고, EtOAc (5 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 18 mg의 노란색 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (d, J=4 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.27 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=4.6 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.1-2.9 (m, 6 H), 2.80 (m, 1 H), 2.2 (bs, 1 H), 1.38 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NOS+H에 대한 MS 계산치: 274, 관측치: 274.

[0383]

[0384] 실시예 16: (R,S) 8-시아노-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0385]

[0386] N-트리플루오로아세틸-8-시아노-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0387] 디메틸포름아미드(1 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (18 mg, 0.05 mmol) 용액을 CuCN (20 mg, 0.24 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 0.5 시간 동안 200℃에서 마이크로웨이브 처리하였다. 생성물 혼합물을 물 (5 ml)로 희석시키고, EtOAc (5 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 35% EtOAc, 실리카)를 통해 10 mg의 투명한 오일을 얻었다.

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 313, 관측치: 313.

[0388]

[0389] 8-시아노-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

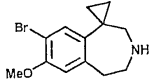
[0390] 메탄올(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-시아노-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (10 mg, 0.032 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (2 ml)로 처리하고, 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (5 ml)로 희석시키고, EtOAc (5 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 6.0 mg의 흰색 고체를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.33 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.18-2.97 (m, 5 H), 2.80 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 1.33 (d, J=8 Hz, 3 H). C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O+H에 대한 MS 계산치: 217. 관측치: 217.

[0391]

[0392]

실시예 17: (R,S) 8-브로모-1-시클로프로필-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0393]

[0394]

N-트리플루오로아세틸-1-시클로프로필-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0395]

0°C의 디클로로메탄(1 ml) 중 디에틸 아연 (1 ml, 헥산 중 1 M) 용액을 디클로로메탄(0.5 ml) 중 트리플루오로아세트산으로 처리하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 그리고 나서, 디클로로메탄(0.5 ml) 중 디요오도메탄 (0.280 g, 1.0 mmol)을 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 디클로로메탄(1 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-메톡시-1-메틸렌-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.075 g, 0.26 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고 나서, 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 수성 포화 NH<sub>4</sub>Cl(5 ml)로 켄칭시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml)로 2회 추출하고, 수성 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 ml)으로 세척하고, H<sub>2</sub>O (10 ml)로 세척하고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 7% EtOAc, 실리카)를 통해 0.050 g의 흰색 고체를 얻었다.

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 300, 관측치: 300.

[0396]

[0397]

N-트리플루오로아세틸-8-브로모-1-시클로프로필-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0398]

아세트니트릴(1 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-1-시클로프로필-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.025 g, 0.08 mmol) 용액을 N-브로모숙신이미드 (0.032 g, 0.18 mmol)로 처리하고, 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 농축시키고 나서, 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc, 실리카)로 정제하여, 0.014 g의 흰색 고체를 얻었다.

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 378, 관측치: 378.

[0399]

[0400]

8-브로모-1-시클로프로필-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0401]

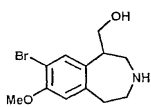
메탄올(1 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-1-시클로프로필-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.014 g, 0.037 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (1 ml)로 처리하고, 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 염수 (10 ml)로 희석하고, EtOAc (10 ml)로 2회 추출하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 0.008 g의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.26 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.02 (m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.67 (s, 2 H), 0.91 (m, 2 H), 0.85 (m, 2 H). C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrNO+H에 대한 MS 계산치: 282. 관측치: 282.

[0402]

[0403]

실시예 18: (R,S) 8-브로모-1-히드록시메틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0404]

[0405]

N-트리플루오로아세틸-1-히드록시메틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0406] 테트라히드로푸란(1 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-메톡시-1-메틸렌-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.100 g, 0.35 mmol) 용액을 BH<sub>3</sub>-THF 착체 (0.36 ml, THF 중 1 M)로 처리하고, 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 물 (0.5 ml), 수성 포화 NaHCO<sub>3</sub> (0.5 ml), 및 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.2 ml)를 순차적으로 첨가하고, 반응물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc (10 ml)로 희석시키고, 염수 (10 ml)로 세척하고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 33% EtOAc, 실리카)를 통해 0.035 g의 투명한 오일을 얻었다.

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>+H에 대한 MS 계산치: 304, 관측치: 304.

[0407]

[0408] N-트리플루오로아세틸-8-브로모-1-히드록시메틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0409] 아세토니트릴(1 ml) 중 N-트리플루오로메틸아세틸-1-히드록시메틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.035 g, 0.12 mmol) 용액을 N-브로모모숙신이미드 (0.025 g, 0.14 mmol)로 처리하고, 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 농축시키고 나서, 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 33% EtOAc, 실리카)로 정제하여 0.019 g의 투명한 오일을 얻었다.

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>+H에 대한 MS 계산치: 382, 관측치: 382.

[0410]

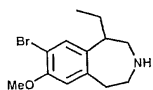
[0411] 8-브로모-1-히드록시메틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0412] 메탄올(1 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-1-히드록시메틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.009 g, 0.024 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (1 ml)로 처리하고, 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 염수 (5 ml)로 희석시키고, EtOAc (5 ml)로 2회 추출하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 0.006 g의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.28 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 3.0-2.8 (m, 7 H).  
C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 286, 관측치: 286.

[0413]

[0414] 실시예 19: (R,S) 8-브로모-1-에틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0415]

[0416] N-크로틸, N-트리플루오로아세틸-2-요오도-5-메톡시펜에틸아민

[0417] 톨루엔(100 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-2-요오도-5-메톡시펜에틸아민 (6.68 g, 17.9 mmol) 용액을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.22 g, 23.3 mmol), KOH (3.01 g, 53.7 mmol), n-Bu<sub>4</sub>NBr (0.580 g, 1.80 mmol) 및 크로틸 브로마이드 (3.15 g, 23.3 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 16시간 동안 75℃에서 교반하고, 20℃로 냉각시키고, Et<sub>2</sub>O (500 ml)로 희석시키고, 10% 수성 HCl (500 ml)로 세척하고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc, 실리카)를 통해 5.22 g의 투명한 오일을 얻었다.

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 428, 관측치: 428.

[0418]

[0419] N-트리플루오로아세틸-1-에틸렌-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0420] 디메틸포름아미드(80 ml) 중 N-크로틸, N-트리플루오로아세틸-2-요오도-5-메톡시펜에틸아민 (5.20 g, 12.2 mmol) 용액을 KOAc (3.59 g, 36.6 mmol), n-Bu<sub>4</sub>NBr (3.93 g, 12.2 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.320g, 1.22 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.137 g, 0.61 mmol)로 처리하고, 90℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 물 (200 ml)로 희석시키고, 에테르 (500 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (200 ml)로 2회 세척하고, 농축

시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc, 실리카)를 통해 2.29 g의 투명한 오일을 얻었으며, 이는 올레핀성 이성질체들의 혼합물로 이루어져 있었다.

$C_{15}H_{16}F_3NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 300, 관측치: 300.

[0421]

[0422]

N-트리플루오로아세틸-1-에틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0423]

메탄올(100 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-1-에틸렌-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (2.29 g, 7.65 mmol) 용액을 10% Pd/C (4.0 g, 0.77 mmol)로 처리하고, 수소 대기 하에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 셀라이트 및 실리카 패드를 통해 여과하고, 용매를 제거하여, 2.14 g의 투명한 오일을 얻었다.

$C_{15}H_{18}F_3NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 302, 관측치: 302.

[0424]

[0425]

N-트리플루오로아세틸-8-브로모-1-에틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0426]

아세토니트릴(20 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-1-에틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.710 g, 2.36 mmol) 용액을 N-브로모숙신이미드 (0.504 g, 2.83 mmol)로 처리하고, 20°C에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 농축시키고, EtOAc (100 ml)로 희석시키고, 물 (50 ml) 및 염수 (50 ml)로 세척하고,  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc, 실리카)를 통해 0.561 g의 투명한 오일을 얻었다.

$C_{15}H_{17}BrF_3NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 380. 관측치: 380.

[0427]

[0428]

8-브로모-1-에틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0429]

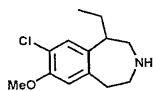
메탄올(30 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-1-에틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.561 g, 1.48 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (30 ml)로 처리하고, 20°C에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 염수 (100 ml)로 희석시키고, EtOAc (200 ml)로 2회 추출하고,  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축시켜 0.412 g의 투명한 오일을 얻었다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.24 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.02 (m, 3 H), 2.91 (s, 1 H), 2.85-2.76 (m, 3 H), 2.63 (m, 1 H), 1.78 (m, 1 H), 1.72 (m, 1 H), 0.94 (dd, J=8, 8 Hz, 3 H).  $C_{15}H_{18}BrNO+H$ 에 대한 MS 계산치: 284. 관측치: 284.

[0430]

[0431]

실시예 20: (R,S) 8-클로로-1-에틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0432]

[0433]

N-트리플루오로아세틸-8-클로로-1-에틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0434]

아세토니트릴(20 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-1-에틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.600 g, 1.99 mmol) 용액을 N-클로로숙신이미드 (0.057 g, 0.32 mmol)로 처리하고, 60°C에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 농축시키고, EtOAc (100 ml)로 희석시키고, 물 (50 ml) 및 염수 (50 ml)로 세척하고,  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc, 실리카)를 통해 0.421 g의 투명한 오일을 얻었다.

$C_{13}H_{17}ClF_3NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 336, 관측치: 336.

[0435]

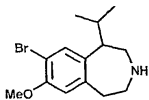
[0436] 8-클로로-1-에틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0437] 메탄올(30 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-클로로-1-에틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.421 g, 1.25 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (30 ml)로 처리하고, 20°C에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 염수 (100 ml)로 희석시키고, EtOAc (200 ml)로 2회 추출하고,  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축시켜 0.241 g의 투명한 오일을 얻었다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.05 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.03 (m, 3 H), 2.91 (s, 1 H), 2.86-2.76 (m, 3 H), 2.64 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 1.72 (m, 1 H), 0.93 (dd, J=8, 8 Hz, 3 H).  $C_{13}H_{18}ClNO+H$ 에 대한 MS 계산치: 240. 관측치: 240.

[0438]

[0439] 실시예 21: (R,S) 8-브로모-1-이소프로필-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0440]

[0441] N-(3-메틸부트-2-에닐), N-트리플루오로아세틸-2-요오도-5-메톡시펜에틸아민

[0442] 톨루엔(25 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-2-요오도-5-메톡시펜에틸아민 (0.700 g, 1.88 mmol) 용액을  $K_2CO_3$  (0.340 g, 2.4 mmol), KOH (0.210 g, 3.76 mmol), n-Bu<sub>4</sub>NBr (0.060 g, 0.19 mmol) 및 4-브로모-2-메틸-2-부텐 (0.364 g, 2.44 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 3시간 동안 80°C에서 교반하고, 20°C로 냉각시키고, 에테르 (100 ml)로 희석시키고, 10% HCl (50 ml)로 세척하고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc, 실리카)를 통해 0.272 g의 투명한 오일을 얻었다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 회전 이성질체 혼합물)  $\delta$  7.65 (m, 1 H), 6.75 (m, 1 H), 6.54 (m, 1 H), 5.20 (m, 4 H), 5.0 (m, 6 H), 4.10 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.76 (d, 2H), 3.50 (m, 2 H), 3.02 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.66(m, 3H).

[0443]

[0444] N-트리플루오로아세틸-1-이소프로필렌-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0445] 디메틸포름아미드(12 ml) 중 N-(3-메틸부트-2-에닐), N-트리플루오로아세틸-2-요오도-5-메톡시펜에틸아민 (0.0272 g, 0.62 mmol) 용액을 KOAc (0.183 g, 1.86 mmol), n-Bu<sub>4</sub>NBr (0.200 g, 0.062 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.016g, 0.062 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.183 g, 1.86 mmol)로 처리하고, 90°C에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 20°C로 냉각시키고, 물 (50 ml)로 희석시키고, 에테르 (50 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (50 ml)로 세척하고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc, 실리카)를 통해 0.096 g의 투명한 오일을 얻었다.

$C_{16}H_{18}F_3NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 314. 관측치: 314.

[0446]

[0447] N-트리플루오로아세틸-1-이소프로필-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0448] 에탄올(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-1-이소프로필렌-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.096 g, 0.31 mmol) 용액을 10% Pd/C (0.033 g, 0.031 mmol)로 처리하고, 수소 대기 하에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 셀라이트와 실리카 패드를 통해 여과하고, 용매를 제거하여, 0.091 g의 투명한 오일을 얻었다.

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 316, 관측치: 316.

[0449]

[0450]

N-트리플루오로아세틸-8-브로모-1-이소프로필-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0451]

아세토니트릴(3 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-1-이소프로필-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.091 g, 0.29 mmol) 용액을 N-브로모숙신이미드 (0.057 g, 0.32 mmol)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거한 후, 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc, 실리카)를 통해 0.056 g의 투명한 오일을 얻었다.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 394, 관측치: 394.

[0452]

[0453]

8-브로모-1-이소프로필-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0454]

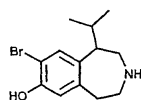
메탄올(0.5 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-1-이소프로필-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.013 g, 0.03 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (0.5 ml)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 염수 (5 ml)로 희석시키고, EtOAc (5 ml)로 2회 추출하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜, 0.10 g의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.08 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.2-3.10 (m, 3 H), 2.7-2.5 (m, 3 H), 2.3-2.1 (m, 2 H), 0.96 (d, 3 H), 0.63 (d, 3 H). C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>BrNO+H에 대한 MS 계산치: 298, 관측치: 298.

[0455]

[0456]

실시예 22: (R,S) 8-브로모-7-히드록시-1-이소프로필-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0457]

[0458]

N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-히드록시-1-이소프로필-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0459]

디클로로메탄(1 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-1-이소프로필-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.041 g, 0.10 mmol) 용액을 BBR<sub>3</sub> (0.32 ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 1.0 M 용액)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 과량의 BBR<sub>3</sub>을 물로 쉐킷시키고, 얻어진 혼합물을 에테르 (50 ml)로 희석시키고, 수성 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 ml)으로 2회 세척하고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc, 실리카)를 통해 0.037 g의 투명한 오일을 얻었다.

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 380, 관측치: 380.

[0460]

[0461]

8-브로모-7-히드록시-1-이소프로필-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

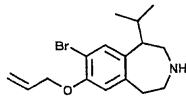
[0462]

메탄올(1 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-히드록시-1-이소프로필-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.018 g, 0.047 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (1 ml)로 처리하고, 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 10% 수성 HCl을 이용하여 pH 7-8로 맞추고, EtOAc (50 ml)로 3회 추출하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 0.013 g의 흰색 고체를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.10 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.30 (m, 1H), 3.2-3.0 (m, 2 H), 2.78 (m, 1H), 2.7-2.5 (m, 2H), 2.3-2.1 (m, 2 H), 1.05 (d, 3 H), 0.73 (d, 3 H). C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNO +H에 대한 MS 계산치: 284. 관측치: 284.

[0463]

[0464] 실시예 23: (R,S) 7-알릴옥시-8-브로모-1-이소프로필-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0465]

[0466] N-트리플루오로아세틸-7-알릴옥시-8-브로모-1-이소프로필-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0467]

디클로로메탄(1 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-7-히드록시-1-이소프로필-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.017 g, 0.045 mmol) 용액을 N''-tert-부틸-N, N, N', N', N'', N''-헥사메틸포스포리미딕 트리아미드 (0.016 g, 0.068 mmol), 알릴 브로마이드 (0.011 g, 0.09 mmol)로 처리하고, 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 10% 수성 HCl로 희석시키고, 디클로로메탄 (20 ml)으로 2회 추출하고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc, 실리카)를 통해 0.011 g의 투명한 오일을 얻었다.

$C_{18}H_{21}BrF_3NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 420. 관측치: 420.

[0468]

[0469] 7-알릴옥시-8-브로모-1-이소프로필-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

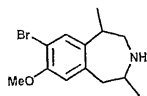
[0470]

메탄올(0.5 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-알릴옥시-8-브로모-1-이소프로필-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.011 g, 0.026 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (0.5 ml)로 처리하고, 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 염수 (5 ml)로 희석시키고, EtOAc (5 ml)로 2회 추출하고,  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축시켜 0.010 g의 투명한 오일을 얻었다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.09 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 5.94 (m, 1 H), 5.32 (dd, 1 H), 5.12 (dd, 1H), 4.46 (d, 2H), 3.19 (m, 1 H), 3.05 (m, 2 H), 2.66 (m, 1 H), 2.5 (bm, 2 H), 2.3-2.1 (m, 2 H), 0.95 (d, 3 H), 0.63 (d, 3 H).  $C_{16}H_{22}BrNO+H$ 에 대한 MS 계산치: 324. 관측치: 324.

[0471]

[0472] 실시예 24: 8-브로모-7-메톡시-1,4-디메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0473]

[0474] N-트리플루오로아세틸-1-(3-메톡시페닐)-2-프로필아민

[0475]

0℃의 디클로로메탄(75 ml) 중 1-(3-메톡시페닐)-2-프로필아민 (3.59 g, 21.7 mmol) 용액을 피리딘 (2.1 ml, 28.2 mmol), 트리플루오르아세트산 무수물 (5.9 g, 28.2 mmol)로 처리하고 나서, 20℃로 가온하면서 3시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc (300 ml)로 희석시키고, 10% 수성 HCl (100 ml), 물 (100 ml), 염수 (100 ml)로 순차적으로 세척하고,  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc, 실리카)를 통해 4.29 g의 노란색 고체를 얻었다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.17 (dd, J=8, 8 Hz, 1 H), 6.76 (m, 3 H), 4.19 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.78 (m, 2 H), 1.21 (d, J=7 Hz, 2 H).

[0476]

[0477] N-트리플루오로아세틸-1-(2-요오도-5-메톡시페닐)-2-프로필아민

[0478]

메탄올(100 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-1-(3-메톡시페닐)-2-프로필아민 (4.29 g, 15.7 mmol) 용액을 -78℃로 냉각시키고,  $CaCO_3$  (3.17 g, 31.4 mmol)로 처리한 후, 메탄올(50 ml) 중 ICl (6.37 g, 39.3 mmol) 용액으로 처리하였다. 반응물을 밤새 교반하면서 20℃로 가온시켰다. 생성물 혼합물을 여과하고, 농축시키고, EtOAc (200 ml) 중에 용해시키고, 5% 수성 황산수소나트륨 (100 ml)으로 2회, 염수 (100 ml)로 1회 세척하고,  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 농축시켜 6.72 g의 흰색 고체 분말을 얻었다.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 388. 관측치: 388.

[0479]

[0480]

N-알릴, N-트리플루오로아세틸-1-(2-요오도-5-메톡시페닐)-2-프로필아민

[0481]

톨루엔(450 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-1-(2-요오도-5-메톡시페닐)-2-프로필아민 (6.09 g, 15.7 mmol) 용액을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.82 g, 20.4 mmol), KOH (2.45 g, 47.1 mmol), n-Bu<sub>4</sub>NBr (0.506 g, 1.57 mmol) 및 알릴 브로마이드 (2.47 g, 20.4 mmol)로 처리하고, 80℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 10% 수성 HCl로 산성화시키고, 분리시키고, 수 상을 에테르 (500 ml)로 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (200 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 4.45 g의 갈색 오일을 얻었다.

[0482]

N-트리플루오로아세틸-7-메톡시-4-메틸-1-메틸렌-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0483]

디메틸포름아미드(120 ml) 중 N-알릴, N-트리플루오로아세틸-1-(2-요오도-5-메톡시페닐)-2-프로필아민 (4.45 g, 10.8 mmol) 용액을 KOAc (3.17 g, 32.3 mmol), n-Bu<sub>4</sub>NBr (3.47 g, 10.8 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.283 g, 1.08 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.242 g, 1.08 mmol)로 처리하고, 80℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 여과하고, 물 (200 ml)로 희석시키고, 에테르 (3 x 200 ml)로 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 물 (100 ml), 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc, 실리카)를 통해 1.39 g의 노란색 오일을 얻었다.

[0484]

N-트리플루오로아세틸-1,4-디메틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0485]

에탄올(40 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-메톡시-4-메틸-1-메틸렌-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (1.39 g, 4.64 mmol) 용액을 10% Pd/C (0.49 g, 0.46 mmol)로 처리하고, 수소 대기 하에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 셀라이트와 실리카 패드를 통해 여과시키고 나서, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc, 실리카)를 통해 0.77 g의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 회전 이성질체 혼합물) δ 7.06 (m, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 6.63 (m, 1 H), 4.38 (bm, 1 H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 3.18 (bm, 2 H), 2.72 (m, 1 H), 1.34 (m, 3 H) 1.22 (m, 3 H).

[0486]

[0487]

N-트리플루오로아세틸-8-브로모-1,4-디메틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0488]

아세토니트릴(20 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-1,4-디메틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.452 g, 1.50 mmol) 용액을 N-브로모숙신이미드 (0.294 g, 1.65 mmol)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc (100 ml)로 희석시키고, 황산수소나트륨 (50 ml) 및 염수 (50 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc, 실리카)를 통해 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 회전 이성질체 혼합물) δ 7.32 (s, 1 H), 6.62 (m, 1 H), 4.37 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.81 (m, 1 H), 3.28-3.10 (m, 3 H), 2.73 (m, 1 H), 1.31 (m, 3 H), 1.25 (m, 3 H).

[0489]

[0490]

8-브로모-1,4-디메틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0491]

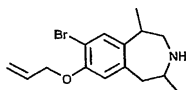
메탄올(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-1,4-디메틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (21 mg, 0.055 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (2 ml)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (5 ml)로 희석시키고, EtOAc (10 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (10 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 11 mg의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.02 (m, 2 H), 2.89 (dd, J=9, 14 Hz, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.67 (d, J=14 Hz, 1 H), 2.53 (dd, J=10, 13, 1 H), 1.30 (d, J=7 Hz, 3 H), 1.19 (d, J=6 Hz, 3 H). C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNO+H에 대한 MS 계산치: 284. 관측치: 284.

[0492]

[0493]

실시예 25: 7-알릴옥시-8-브로모-1,4-디메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0494]

[0495]

N-트리플루오로아세틸-8-브로모-1,4-디메틸-7-히드록시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0496]

디클로로메탄(30 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-1,4-디메틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.383 g, 1.01 mmol) 용액을 BBR<sub>3</sub> (2.35 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 1.0M 용액, 2.35 mmol)으로 처리하고, 20°C로 가온시키면서 밤새 교반하였다. 과량의 BBR<sub>3</sub>을 물로 켄칭시키고, 얻어지는 혼합물을 에테르 (100 ml)로 희석시키고, 수성 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 ml) 및 염수 (50 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc, 실리카)를 통해 0.302 g의 흰색 고체를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 회전 이성질체 혼합물) δ 7.22 (m, 1 H), 6.77 (m, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 3.13 (m, 2 H), 2.69 (m, 1 H), 1.31 (m, 3 H), 1.22 (m, 3 H).

[0497]

[0498]

N-트리플루오로아세틸-7-알릴옥시-8-브로모-1,4-디메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0499]

디클로로메탄(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-1,4-디메틸-7-히드록시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.030 g, 0.082 mmol) 용액을 알릴 브로마이드 (0.030 g, 0.246 mmol), DBU (0.037 g, 0.246 mmol)로 처리하고, 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc (10 ml)로 희석시키고, 5% 수성 HCl (2 ml), 염수 (5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc, 실리카)를 통해 0.028 g의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 회전 이성질체 혼합물) δ 7.32 (s, 1 H), 6.62 (m, 1 H), 6.02 (m, 1 H), 5.45 (d, J=17 Hz, 1 H), 5.30 (d, J=11 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.36 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 3.11 (m, 1 H), 2.81 (d, J=10 Hz, 1 H), 2.70 (m, 1 H), 1.34 (m, 3 H), 1.21 (m, 3 H).

[0500]

[0501]

7-알릴옥시-8-브로모-1,4-디메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

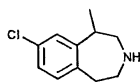
[0502]

메탄올(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-알릴옥시-8-브로모-1,4-디메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.028 g, 0.069 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (2 ml)로 처리하고, 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (10 ml)로 희석시키고, EtOAc (10 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (10 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 0.020 g의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.06 (m, 1 H), 5.47 (d, J=17 Hz, 1 H), 5.30 (d, J=11 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 2.90 (dd, J=9, 14 Hz, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.65 (d, J=14 Hz, 1 H), 2.55 (dd, J=10, 14 Hz, 1 H), 1.77 (bs, 1 H), 1.30 (d, J=7 Hz, 3 H), 1.20 (d, J=6 Hz, 3 H).

[0503]

[0504] 실시예 26: (R,S) 8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0505]

[0506] N-트리플루오로아세틸-4-클로로펜에틸아민

[0507] 디클로로메탄(20 ml) 중 4-클로로펜에틸아민 (1.0 g, 6.4 mmol) 용액을 0℃로 냉각시키고, 피리딘 (1.0 ml, 12.8 mmol), 트리플루오르아세트산 무수물 (1.6 g, 7.7 mmol)로 처리하고 나서, 20℃로 가온시키면서 1시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc (100 ml)로 희석시키고, 10% 수성 HCl (50 ml), 물 (50 ml), 염수 (50 ml)로 순차적으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 1.6 g의 흰색 고체를 얻었다.

[0508] N-트리플루오로아세틸-2-요오도-4-클로로펜에틸아민

[0509] 디클로로메탄(20 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-4-클로로펜에틸아민 (1.6 g, 6.4 mmol) 용액을 비스(피리딘)요오도늄(I)테트라플루오로보레이트 (2.6 g, 7.0 mmol), CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (2.1 g, 14.1 mmol)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 농축시키고, EtOAc (100 ml) 중에 용해시키고, 5% 수성 황산수소나트륨 (50 ml)으로 2회, 수성 포화 NaHCO<sub>3</sub> (50 ml)으로 2회, 염수 (50 ml)로 1회 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 0.94 g의 투명한 오일을 얻었다.

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>INO+H에 대한 MS 계산치: 378, 관측치: 378.

[0510]

[0511] N-알릴, N-트리플루오로아세틸-2-요오도-4-클로로펜에틸아민

[0512] 톨루엔(25 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-2-요오도-4-클로로펜에틸아민 (0.94 g, 2.4 mmol) 용액을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.43 g, 3.12 mmol), KOH (0.40 g, 7.2 mmol), n-Bu<sub>4</sub>NBr (0.077 g, 0.24 mmol) 및 알릴 브로마이드 (0.43 g, 3.6 mmol)로 순차적으로 처리하였다. 혼합물을 3.5 시간 동안 80℃에서 교반하고, 20℃로 냉각시키고, 10% 수성 HCl로 산성화시켰다. 상들을 분리하고, 수 상을 에테르 (100 ml)로 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (50 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 0.76 g의 투명한 오일을 얻었다.

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>INO+H에 대한 MS 계산치: 418, 관측치: 418.

[0513]

[0514] N-트리플루오로아세틸-8-클로로-1-메틸렌-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0515] 디메틸포름아미드(20 ml) 중 N-알릴, N-트리플루오로아세틸-2-요오도-4-클로로펜에틸아민 (0.76 g, 1.8 mmol) 용액을 KOAc (0.53 g, 5.4 mmol), n-Bu<sub>4</sub>NBr (0.58 g, 1.8 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.047 g, 0.18 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.041 g, 0.18 mmol)로 처리하고, 105℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 여과하고, 물 (100 ml)로 희석시키고, 에테르 (3 x 100 ml)로 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 물 (100 ml), 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc, 실리카)를 통해 0.228 g의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (s, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 5.38 (m, 2 H), 5.40 (d, J=16 Hz, 2 H), 3.80 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H). C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>3</sub>NO+H에 대한 MS 계산치: 290, 관측치: 290.

[0516]

[0517] N-트리플루오로아세틸-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0518] 메탄올(10 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.16 g, 0.55 mmol) 용액을 10% Pd/C (0.02 g)로 처리하고, 수소 대기 하에서 30분 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 5% EtOAc, 실리카)로 정제하여 0.057 g의 흰색 고체를 얻었다.

$C_{13}H_{13}ClF_3NO+H$ 에 대한 MS 계산치: 292, 관측치: 292.

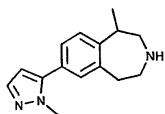
[0519]  
[0520] 8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0521] 메탄올(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (65 mg, 0.22 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (2 ml)로 처리하고, 60°C에서 3.5시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 농축시키고,  $CH_2Cl_2$  (5 ml)로 3회 추출하고,  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 농축시켜 35 mg의 투명한 오일을 얻었다.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.11 (s, 1 H), 7.05 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.1-2.9 (m, 6 H), 2.71 (m, 1 H), 2.68 (bs, 1 H), 1.32 (d, J=8 Hz, 3 H).  $C_{11}H_{14}ClN+H$ 에 대한 MS 계산치: 196, 관측치: 196.

[0522]  
[0523] 추가적인 합성법은 PCT 공보 W02005/019179 중에 표제 화합물 및 HCl 염의 제조에 대하여 보고되어 있다.

[0524] 실시예 27: (R,S) 7-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0525]  
[0526] N-트리플루오로아세틸 -7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0527] 디클로로메탄(20 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.506 g, 1.76 mmol) 용액을  $BBR_3$  (4.1 ml의  $CH_2Cl_2$  중 1.0M 용액, 4.1 mmol)로 처리하고, 20°C로 가온시키면서 밤새 교반하였다. 과량의  $BBR_3$ 을 물로 킨칭시키고, 얻어지는 혼합물을 에테르 (200 ml)로 희석시키고,  $Na_2CO_3$  (100 ml) 및 염수 (100 ml)로 세척하고,  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc, 실리카)를 통해 0.460 g의 흰색 고체 발포체를 얻었다.

$C_{13}H_{14}F_3NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 274, 관측치: 274.

[0528]  
[0529] N-트리플루오로아세틸-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀, O-트리플루오로메탄술포네이트

[0530] 디클로로메탄(15 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (460 mg, 1.76 mmol) 용액을 피리딘 (417 mg, 5.27 mmol), 트리플루오로메탄술포산 무수물 (991 mg, 3.52 mmol)로 처리하고, 20°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 디클로로메탄 (100 ml)으로 희석시키고, 물 (50 ml), 5% 수성 HCl (50 ml), 수성 포화  $NaHCO_3$  (50 ml), 염수 (50 ml)로 세척하고,  $Na_2SO_4$ 로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 15% EtOAc, 실리카)를 통해 658 mg의 투명한 오일을 얻었다.

$C_{14}H_{13}F_6NO_4S+H$ 에 대한 MS 계산치: 406, 관측치: 406.

[0531]  
[0532] N-트리플루오로아세틸-7-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0533] 디메틸포름아미드(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀,

O-트리플루오로메탄술포네이트 (100 mg, 0.25 mmol) 용액을 (2-메틸-2H-피라졸-3-일)-트리-n-부틸주석 (138 mg, 0.37 mmol), LiCl (21 mg, 0.50 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0.05 mmol)로 처리하고, 4시간 동안 100℃에서 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc (20 ml)로 희석시키고, 물 (10 ml)로 2회, 염수 (10 ml)로 1회 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 30% EtOAc, 실리카)를 통해 80 mg의 투명한 오일을 얻었다.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O+H에 대한 MS 계산치: 338. 관측치: 338.

[0534]

[0535]

7-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0536]

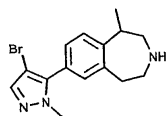
메탄올(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (48 mg, 0.14 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (2 ml)로 처리하고, 용액을 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 농축시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml)로 3회 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-15% MeOH, 실리카)를 통해 30 mg의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (s, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.3-2.9 (m, 9 H), 2.79 (dd, J=7.14 Hz, 1 H), 1.40 (d, J=8 Hz, 3 H). C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>+H에 대한 MS 계산치: 242. 관측치: 242.

[0537]

[0538]

실시예 28: (R,S) 7-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0539]

[0540]

N-트리플루오로아세틸-7-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0541]

디클로로메탄(1 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (30 mg, 0.082 mmol) 용액을 N-브로모숙신이미드 (15.3 mg, 0.086 mmol)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 실리카 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 2-5% MeOH, 실리카)로 정제하여 37 mg의 흰색 결정질 고체를 얻었다.

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O+H에 대한 MS 계산치: 416. 관측치: 416.

[0542]

[0543]

7-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

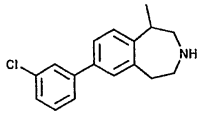
[0544]

메탄올(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (37 mg, 0.089 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (2 ml)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 농축시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml)로 3회 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 0-15% MeOH, 실리카)를 통해 28 mg의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (s, 1 H), 7.25 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.17 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 8 H), 2.80 (dd, J=7, 13 Hz, 1 H), 2.48 (bs, 1 H), 1.40 (d, J=8 Hz, 3 H). C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>+H에 대한 MS 계산치: 320. 관측치: 320.

[0545]

[0546] 실시예 29: (R,S) 7-(3-클로로페닐)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



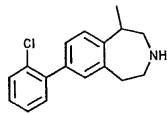
[0547]

[0548] 1,4-디옥산(1.5 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀, O-트리플루오로메탄술포네이트 (50 mg, 0.123 mmol) 용액을 2-클로로페닐보론산 (39 mg, 0.243 mmol), CsF (56 mg, 0.37 mmol), 물 (50 mg, 2.78 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (29 mg, 0.025 mmol)로 처리하고, 75°C에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc (20 ml)로 희석시키고, 물 (10 ml), 염수 (10 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10-20% EtOAc, 실리카)를 통해 45 mg의 투명한 오일을 얻었다. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>NO+H에 대한 MS 계산치: 368, 관측치: 368. 생성물 (27 mg, 0.073 mmol)을 15% 수성 NaOH(2 ml)로 처리된 메탄올(2 ml) 중에서 용해시키고, 20°C에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 농축시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml)로 3회 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 증발시켜, 18 mg의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (s, 1 H), 7.42 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.35-7.21 (m, 5 H), 3.14 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 8 H), 2.80 (bm, 2 H), 1.38 (d, J=8 Hz, 3 H). C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>+H에 대한 MS 계산치: 272. 관측치: 272.

[0549]

[0550] 실시예 30: (R,S) 7-(2-클로로페닐)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



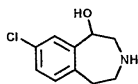
[0551]

[0552] 1,4-디옥산(1.5 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀, O-트리플루오로메탄술포네이트 (50 mg, 0.123 mmol) 용액을 2-클로로페닐보론산 (39 mg, 0.243 mmol), CsF (56 mg, 0.37 mmol), 물 (50 mg, 2.78 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (29 mg, 0.025 mmol)로 처리하고, 75°C에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc (20 ml)로 희석시키고, 물 (10 ml), 염수 (10 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10-20% EtOAc, 실리카)를 통해 36 mg의 투명한 오일을 얻었다. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>NO+H에 대한 MS 계산치: 368, 관측치: 368. 생성물 (27 mg, 0.073 mmol)을 15% 수성 NaOH(2 ml)로 처리된 메탄올 중에서 용해시키고, 20°C에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 농축시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml)로 3회 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 증발시켜 24 mg의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.35-7.22 (m, 5 H), 7.15 (s, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 8 H), 2.80 (dd, J=13, Hz, 1 H), 2.51 (bs, 1 H), 1.38 (d, J=8 Hz, 3 H). C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>+H에 대한 MS 계산치: 272, 관측치: 272.

[0553]

[0554] 실시예 31: (R,S) 8-클로로-1-히드록시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0555]

[0556] N-트리플루오로아세틸-8-클로로-1-옥소-,3,4,5-트리히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0557] 1:1 메탄올/디클로로메탄(45 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-클로로-1-메틸렌-3,4,5-트리히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.23 g, 0.80 mmol) 용액을 -78°C로 냉각시키고, 용액이 청색으로 변할 때까지(약 20분) 오존으로

처리하고, PPh<sub>3</sub> (0.21 g, 0.80 mmol)을 첨가하고, 얻어지는 용액을 20℃로 가온시키면서 90분 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (핵산 중 30% EtOAc, 실리카)로 정제하여 0.215 g의 흰색 고체를 얻었다.

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 292. 관측치: 292.

[0558]

[0559]

8-클로로-1-히드록시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0560]

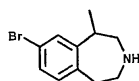
메탄올(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-클로로-1-옥소-3,4,5-트리히드로-1H-3-벤즈아제핀 (50 mg, 0.17 mmol) 용액을 NaBH<sub>4</sub>로 처리하고, 얻어지는 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 흰색 고체 생성물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜, 30 mg의 흰색 고체를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.39 (s, 1 H), 7.12 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=8 Hz, 1 H), 4.74 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.1-2.7 (m, 6 H). C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClNO+H에 대한 MS 계산치: 198, 관측치: 198.

[0561]

[0562]

실시예 32: (R,S) 8-브로모-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0563]

[0564]

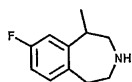
실시예 26과 동일한 절차에 의해, (R,S) 8-브로모-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 무색의 오일로서 4-브로모펜에틸아민으로부터 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (s, 1 H), 7.22 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.1-2.85 (m, 6 H), 2.72 (m, 1 H), 2.25 (bs, 1 H), 1.33 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrN+H에 대한 MS 계산치: 240. 관측치: 240.

[0565]

[0566]

실시예 33: (R,S) 8-플루오로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0567]

[0568]

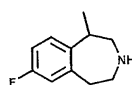
실시예 26과 동일한 절차에 의해, (R,S) 8-플루오로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 무색의 오일로서 4-플루오로펜에틸아민으로부터 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.00 (dd, J=8, 10 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=10 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.08-2.56 (m, 7 H), 1.85 (bs, 1 H), 1.31 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>FN+H에 대한 MS 계산치: 180. 관측치: 180.

[0569]

[0570]

실시예 34: (R,S) 7-플루오로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0571]

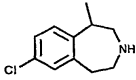
[0572]

실시예 26과 동일한 절차에 의해, (R,S) 7-플루오로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 무색의 오일로서 3-플루오로펜에틸아민으로부터 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09 (dd, J=6, 8 Hz, 1 H), 6.85-6.78 (m, 2 H), 3.10-2.89 (m, 6 H), 2.71 (dd, J=7, 13 Hz, 1 H), 1.91 (bs, 1 H), 1.33 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NH에 대한 MS 계산치: 180. 관측치: 180.

[0573]

[0574] 실시예 35: (R,S) 7-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



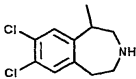
[0575]

[0576] 실시예 26과 동일한 절차에 의해, (R,S) 7-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 무색의 오일로서 3-클로로펜에틸아민으로부터 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 3.1-2.9 (m, 6 H), 2.70 (dd, J= 13, 7 Hz, 1 H), 1.89 (bs, 1 H), 1.31 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN+H에 대한 MS 계산치: 196. 관측치: 196.

[0577]

[0578] 실시예 36: (R,S) 7,8-디클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



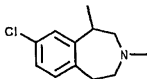
[0579]

[0580] 실시예 26과 동일한 절차에 의해, (R,S) 7,8-디클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 무색의 오일로서 3,4-디클로로펜에틸아민으로부터 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 3.05-2.86 (m, 6 H), 2.71 (dd, J =7, 13 Hz, 1 H), 1.83 (bs, 1 H), 1.33 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N+H에 대한 MS 계산치: 230. 관측치: 230.

[0581]

[0582] 실시예 37: (R,S) N-메틸-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



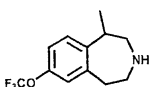
[0583]

[0584] 실시예 9과 동일한 절차에 의해, (R,S) N-메틸-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 무색의 오일로서 (R,S) 8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀으로부터 얻었다.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClN+H에 대한 MS 계산치: 210. 관측치: 210.

[0585]

[0586] 실시예 38: (R,S) 1-메틸-7-트리플루오로메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0587]

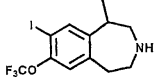
[0588] 실시예 26과 동일한 절차에 의해, (R,S) 1-메틸-7-트리플루오로메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 무색의 오일로서 3-트리플루오로메톡시펜에틸아민으로부터 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.39 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 3.46 (m, 2 H), 3.38 (d, J=13 Hz, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 3.16 (m, 2 H), 3.05 (dd, J=13, 9 Hz, 1 H), 1.50 (d, J=8 Hz, 3 H). C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO+H에 대한 MS 계산치: 246. 관측치: 246.

[0589]

[0590]

실시예 39: (R,S) 8-요오도-1-메틸-7-트리플루오로메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0591]

[0592]

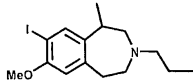
실시예 3과 동일한 절차에 의해, (R,S) 8-요오도-1-메틸-7-트리플루오로메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 무색의 오일로서 N-트리플루오로아세틸-1-메틸-7-트리플루오로메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀으로부터 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.79 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 3.46-3.40 (m, 3 H), 3.28-3.12 (m, 3 H), 3.07 (dd, J=13.9 Hz, 1 H), 1.47 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>INO+H에 대한 MS 계산치: 372. 관측치: 372.

[0593]

[0594]

실시예 40: (R,S) N-프로필-8-요오도-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0595]

[0596]

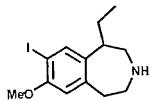
실시예 10과 동일한 절차에 의해, (R,S) N-프로필-8-요오도-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 무색의 오일로서 (R,S) 8-요오도-7-메톡시-1-메틸-1,2,4,5-테트라히드로-3H-3-벤즈아제핀으로부터 얻었다.

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>INO+H에 대한 MS 계산치: 360. 관측치: 360.

[0597]

[0598]

실시예 41: (R,S) 1-에틸-8-요오도-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0599]

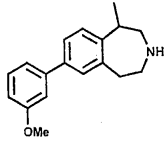
[0600]

실시예 19와 동일한 절차에 의해, (R,S) 1-에틸-8-요오도-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 무색의 오일로서 N-트리플루오로아세틸-1-에틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀으로부터 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.20-2.97 (m, 4 H), 2.93-2.75 (m, 3 H), 2.64 (m, 1 H), 1.78 (m, 2 H), 0.95 (dd, J=8, 8 Hz, 3 H). C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>INO+H에 대한 MS 계산치: 332. 관측치: 332.

[0601]

[0602] 실시예 42: (R,S) 7-(3-메톡시페닐)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



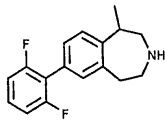
[0603]

[0604] 실시예 29와 동일한 절차에 의해, (R,S) 7-(3-메톡시페닐)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 무색의 오일로서 N-트리플루오로아세틸-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀, O-트리플루오로메탄술포네이트로부터 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (dd,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.21 (d,  $J=7$  Hz, 1 H), 7.14 (d,  $J=7$  Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.86 (d,  $J=8$  Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.2-2.9 (m, 6 H), 2.80 (m, 1 H), 2.64 (bs, 1 H), 1.38 (d,  $J=7$  Hz, 3 H).  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 268. 관측치: 268.

[0605]

[0606] 실시예 43: (R,S) 7-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



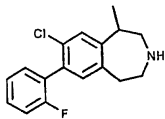
[0607]

[0608] 실시예 29와 동일한 절차에 의해, (R,S) 7-(2,6-디플루오로페닐)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 무색의 오일로서 N-트리플루오로아세틸-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀, O-트리플루오로메탄술포네이트로부터 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.10 (m, 5 H), 6.95 (dd,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 3.2-2.9 (m, 6 H), 2.79 (dd,  $J=8, 13$  Hz, 1 H), 2.70 (bs, 1 H), 1.38 (d,  $J=8$  Hz, 3 H).  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 274. 관측치: 274.

[0609]

[0610] 실시예 44: (R,S) 7-(2-플루오로페닐)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



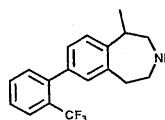
[0611]

[0612] 실시예 29와 동일한 절차에 의해, (R,S) 7-(2-플루오로페닐)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 무색의 오일로서 N-트리플루오로아세틸-8-클로로-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀으로부터 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.23 (m, 3 H), 7.19-7.09 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 3.15-2.85 (m, 7 H), 2.76 (dd,  $J=8, 13$  Hz, 1 H), 1.36 (d,  $J=8$  Hz, 3 H).  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClFN}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 290. 관측치: 290.

[0613]

[0614] 실시예 45: (R,S) 7-(2-트리플루오로메틸페닐)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0615]

[0616] 실시예 29와 동일한 절차에 의해, (R,S) 7-(2-트리플루오로메틸페닐)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아

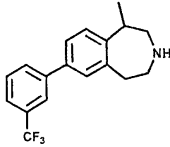
제편을 무색의 오일로서 N-트리플루오로아세틸-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀, O-트리플루오로메탄술포네이트로부터 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J=7.8 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=7.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=7 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 5 H), 2.76 (dd, J=8, 13 Hz, 1 H), 2.37 (bs, 1 H), 1.38 (d, J=8 Hz, 3 H). C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N+H에 대한 MS 계산치: 306. 관측치: 306.

[0617]

[0618]

실시예 46: (R,S) 7-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0619]

[0620]

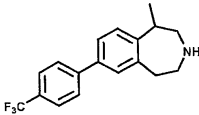
실시예 29와 동일한 절차에 의해, (R,S) 7-(3-트리플루오로메틸페닐)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 무색의 오일로서 N-트리플루오로아세틸-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀, O-트리플루오로메탄술포네이트로부터 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (s, 1 H), 7.73 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.57-7.48 (m, 2 H), 7.38 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.24 (d, J=7 Hz, 1 H), 3.16 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 6 H), 2.79 (dd, J=8, 13 Hz, 1 H), 1.38 (d, J=8 Hz, 3 H). C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N+H에 대한 MS 계산치: 306. 관측치: 306.

[0621]

[0622]

실시예 47: (R,S) 7-(4-트리플루오로메틸페닐)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0623]

[0624]

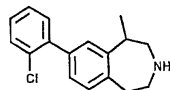
실시예 29와 동일한 절차에 의해, (R,S) 7-(4-트리플루오로메틸페닐)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 무색의 오일로서 N-트리플루오로아세틸-7-히드록시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀, O-트리플루오로메탄술포네이트로부터 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (s, 4 H), 7.38 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.24 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 5 H), 2.80 (dd, J=8, 13 Hz, 1 H), 2.48 (bs, 1 H), 1.38 (d, J=8 Hz, 3 H). C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N+H에 대한 MS 계산치: 306. 관측치: 306.

[0625]

[0626]

실시예 48: (R,S) 8-(2-클로로페닐)-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0627]

[0628]

디메틸포름아미드(2.5 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-브로모-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀(84 mg, 0.229 mmol) 용액을 2-클로로페닐보론산(43 mg, 0.275 mmol), CsF(52 mg, 0.34 mmol), 물(70 mg, 3.9 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(27 mg, 0.023 mmol)로 처리하고, 75°C에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 EtOAc(20 ml)로 희석시키고, 물(10 ml), 염수(10 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(핵산 중 10-20% EtOAc, 실리카)를 통해 36 mg의 투명한 오일을 얻었다. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>NO+H에 대한 MS 계산치: 368, 관측치: 368. 생성물(39 mg, 0.106 mmol)을 15% 수성 NaOH(2 ml)로 처리한 메탄올(2 ml) 중에

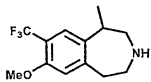
서 용해시키고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 농축시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml)로 3회 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 증발시켜 18 mg의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.35-7.17 (m, 5 H), 7.12 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 3.1-2.9 (m, 5 H), 2.79 (dd, J=7, 13 Hz, 1 H), 2.36 (bs, 1 H), 1.36 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>+H에 대한 MS 계산치: 272. 관측치: 272.

[0629]

[0630]

실시예 49: (R,S) 7-메톡시-1-메틸-8-트리플루오로메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0631]

[0632]

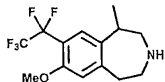
디메틸포름아미드(3 ml) 및 톨루엔(0.5 ml) 중 N-트리플루오로메틸아세틸-8-요오도-7-메톡시-1-메틸-1,2,4,5-테트라히드로-3H-3-벤즈아제핀 (135 mg, 0.327 mmol) 용액을 나트륨 트리플루오로아세테이트 (133 mg, 0.981 mmol), 요오드화구리(I) (124 mg, 0.654 mmol)로 처리하고, 톨루엔을 증류시켜 임의의 잔류수를 제거하였다. 반응 혼합물을 3.5 시간 동안 155℃에서 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 여과하고, 실리카 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc, 실리카)로 정제하여 26 mg의 무색 오일을 얻었다. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 356, 관측치: 356. 메탄올(2 ml) 중 중간체(26 mg, 0.073 mmol)를 15% 수성 NaOH(2 ml)로 처리하고, 50℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (5 ml)로 희석시키고, EtOAc (5 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 14 mg의 무색 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.1-2.9 (bm, 6 H), 2.75 (bm, 1 H), 2.23 (bs, 1 H), 1.36 (d, J=8 Hz, 3 H). C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO+H에 대한 MS 계산치: 260, 관측치: 260.

[0633]

[0634]

실시예 50: (R,S) 7-메톡시-1-메틸-8-펜타플루오로에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0635]

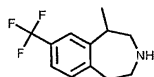
[0636]

디메틸포름아미드(3 ml) 및 톨루엔(1 ml) 중 N-트리플루오로메틸아세틸-8-요오도-7-메톡시-1-메틸-1,2,4,5-테트라히드로-3H-3-벤즈아제핀 (100 mg, 0.242 mmol) 용액을 나트륨 펜타플루오로프로피오네이트 (64 mg, 0.344 mmol), 요오드화구리(I) (92 mg, 0.484 mmol)로 처리하고, 톨루엔을 증류시켜 임의의 잔류수를 제거하였다. 반응 혼합물을 3.5시간 동안 160℃에서 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 여과하고, 실리카 상에서 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc, 실리카)로 정제하여 22 mg의 무색 오일을 얻었다. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 406, 관측치: 406. 메탄올(2 ml) 중 중간체(22 mg, 0.054 mmol)를 15% 수성 NaOH(2 ml)로 처리하고, 50℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 물(5 ml)로 희석시키고, EtOAc (5 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 14 mg의 무색 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.1-2.9 (bm, 6 H), 2.76 (bm, 1 H), 2.37 (bs, 1 H), 1.35 (d, J=8 Hz, 3 H). C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>NO+H에 대한 MS 계산치: 310, 관측치: 310.

[0637]

[0638] 실시예 51: (R,S) 8-트리플루오로메틸-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



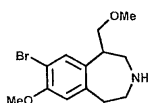
[0639]

[0640] 실시예 26과 동일한 절차에 의해, (R,S) 8-트리플루오로메틸-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 무색의 오일로서 4-트리플루오로메틸펜에틸아민으로부터 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.43 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.55-3.50 (m, 1H) 3.43-3.23 (m, 7 H), 3.13 (dd, J=16, 7 Hz, 1H), 3.0-2.91 (m, 2H), 1.36 (d, J=7 Hz, 3 H). C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N+H에 대한 MS 계산치: 230.19. 관측치: 230.4

[0641]

[0642] 실시예 52: (R,S) 8-브로모-1-메톡시메틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



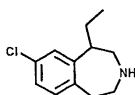
[0643]

[0644] 디클로로메탄(2 ml) 중 8-브로모-1-히드록시메틸-7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (0.075 g, 0.26 mmol) 용액을 BOC<sub>2</sub>O (0.062 g, 0.29 mmol)로 처리하고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 생성물을 실리카 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 33% EtOAc, 실리카)로 정제하여 0.034 g의 투명한 오일을 얻었다. C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>4</sub>+H에 대한 MS 계산치: 386, 관측치: 386. BOC-보호된 중간체를 디메틸포름아미드(1 ml) 중에서 용해시키고, 과량의 NAH 및 과량의 요오도메탄으로 순차적으로 처리하고 나서, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 ml)로 켄칭시키고, EtOAc (5 ml)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 염수 (5 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 0.019 g의 투명한 오일을 얻었다. C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>4</sub>+H에 대한 MS 계산치: 400, 관측치: 400. N-BOC 보호된 메틸에테르를 그 후, 디옥산(1 ml) 중 4 M HCl로 처리하고, 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시켜, 0.009 g의 원하는 생성물을 투명한 오일로서 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.30 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H) 3.5-3.1 (m, 9 H). C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>+H에 대한 MS 계산치: 300, 관측치: 300.

[0645]

[0646] 실시예 53: (R,S) 8-클로로-1-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0647]

[0648] N-크로틸, N-트리플루오로아세틸-2-요오도-4-클로로펜에틸아민

[0649] 디메틸포름아미드(350 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-2-요오도-4-클로로펜에틸아민 (6.2 g, 15.8 mmol) 용액을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.8 g, 114 mmol) 및 크로틸 브로마이드 (6.0 g, 44 mmol)로 순차적으로 처리하고, 혼합물을 16시간 동안 60℃에서 교반하고 나서, 20℃로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc (350 ml)로 희석시키고, 물 (3 x 300 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 5-15% EtOAc)를 통해 2.5 g의 투명한 오일을 얻었다.

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>INO+H에 대한 MS 계산치: 432, 관측치: 432.

[0650]

[0651] N-트리플루오로아세틸-8-클로로-1-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0652] 디메틸포름아미드(250 ml) 중 N-크로틸, N-트리플루오로아세틸-2-요오도-4-클로로펜에틸아민 (2.5 g, 5.8 mmol) 용액을 KOAc (1.07 g, 10.9 mmol), n-Bn<sub>2</sub>Et<sub>2</sub>NBr (1.33 g, 5.84 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.063 g, 0.28 mmol)로 처리

하고, 77°C에서 밤새 교반하였다. 생성물 혼합물을 20°C로 냉각시키고, 여과하고, 물 (100 ml)로 희석시키고, EtOAc (3 x 100 ml)로 추출하고, 합쳐진 유기 상들을 물 (100 ml), 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 2-20% EtOAc, 실리카)를 통해 0.339 g의 투명한 오일을 얻었다. 이중 결합 이성질체들의 혼합물로 추정되는 생성물을 Et<sub>3</sub>N (0.2 ml), 10% Pd/C (0.10 g)로 처리된 메탄올(50 ml) 중에서 용해시키고, 100 psi의 수소압 하에서 16시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 5% EtOAc, 실리카)로 정제하여 0.20 g의 흰색 고체를 얻었다.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>NO+H에 대한 MS 계산치: 306. 관측치: 306.

[0653]

[0654]

8-클로로-1-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0655]

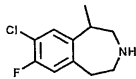
메탄올(2 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-클로로-1-에틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (63 mg, 0.207 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (2 ml)로 처리하고, 60°C에서 3.5시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 농축시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml)로 3회 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 35 mg의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.2 (m, 3 H), 3.3-3.0 (m, 7 H), 1.9-1.6 (m, 2 H), 0.91 (t, J=7 Hz, 3 H). C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClN+H에 대한 MS 계산치: 210. 관측치: 210.

[0656]

[0657]

실시예 54: (R,S) 8-클로로-7-플루오로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



[0658]

[0659]

N-트리플루오로아세틸-8-클로로-7-플루오로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0660]

1,2-디클로로에탄(15 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (2.5 g, 8.5 mmol) 용액을 셀렉트플루오르(Selectfluor) (3.9 g, 11 mmol), 트리플루오로메탄술폰산 (8 ml, 90 mmol)으로 처리하고, 75°C에서 60시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 물 (200 ml)에 붓고, EtOAc (200 ml)로 추출하고, 유기 상들을 수성 포화 NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 ml), 염수 (100 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 6 % EtOAc, 실리카)로 정제하여 1.6 g의 흰색 고체를 얻었다.

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>4</sub>NO+H에 대한 MS 계산치: 310. 관측치: 310.

[0661]

[0662]

8-클로로-7-플루오로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

[0663]

메탄올(3 ml) 중 N-트리플루오로아세틸-8-클로로-7-플루오로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (160 mg, 0.22 mmol) 용액을 15% 수성 NaOH (2 ml)로 처리하고, 25°C에서 3.5시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 농축시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) 3회 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시켜 93 mg의 투명한 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (m, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 3.05-2.95 (m, 3 H), 2.95-2.80 (m, 3H), 2.68 (m, 1 H), 2.38 (bm, 1 H), 1.31 (m, 3 H). C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClFN+H에 대한 MS 계산치: 214. 관측치: 214.

[0664]

[0665]

실시예 55 선택된 본 발명 화합물들의 거울상이성질체 분리

[0666]

20 mm x 250 mm 키랄셀(Chiralcel) OD 키랄 컬럼을 가지며, 다양한 농도의 헥산 중 이소프로판올(IPA) 중에서 0.2% 디에틸아민으로 용리하는 바리안(Varian) 프로스타(ProStar) HPLC 시스템을 사용하여 하기 화합물들을 각

각의 거울상이성질체들로 분리하였다(하기 표 2 참조). 일부 경우들에 있어서, 분리는 중간체인 트리플루오로아세트아미드 보호된 아민 상에서 수행하였다.

[표 2]

실시에	거울상이성질체	유리 아민에 대한 체류 시간 (분)	트리플루오로아세트아미드에 대한 체류 시간	조건
1	1	21.9		헥산 중 5% IPA
	2	24.5		10 mL/분
2	1	42		헥산 중 5% IPA
	2	47		9 mL/분
3	1	20.8		헥산 중 5% IPA
	2	24.2		10 mL/분
19	1	34.9		헥산 중 1% IPA
	2	39.5		9 mL/분
26	1		23.8 <sup>1</sup>	헥산 중 5% IPA
	2		29.2 <sup>2</sup>	7 mL/분
37	1		23.8 <sup>3</sup>	헥산 중 5% IPA
	2		29.2 <sup>4</sup>	7 mL/분
51	1		18.6 <sup>5</sup>	헥산 중 1% IPA
	2		21.4 <sup>6</sup>	9 mL/분
53	1		13.7 <sup>7</sup>	헥산 중 5% IPA
	2		20.2 <sup>8</sup>	10 mL/분

<sup>1</sup> 분리한 트리플루오로아세트아미드 거울상이성질체를 가수분해하여 화합물 26의 거울상이성질체 1을 얻었다.

<sup>2</sup> 분리한 트리플루오로아세트아미드 거울상이성질체를 가수분해하여 화합물 26의 거울상이성질체 2를 얻었다.

<sup>3</sup> 분리한 트리플루오로아세트아미드 거울상이성질체를 가수분해하고, 이어서 N-메틸화하여 화합물 37의 거울상이성질체 1을 얻었다.

<sup>4</sup> 분리한 트리플루오로아세트아미드 거울상이성질체를 가수분해하고, 이어서 N-메틸화하여 화합물 37의 거울상이성질체 2를 얻었다.

<sup>5</sup> 분리한 트리플루오로아세트아미드 거울상이성질체를 가수분해하여 화합물 51의 거울상이성질체 1을 얻었다.

<sup>6</sup> 분리한 트리플루오로아세트아미드 거울상이성질체를 가수분해하여 화합물 51의 거울상이성질체 2를 얻었다.

<sup>7</sup> 분리한 트리플루오로아세트아미드 거울상이성질체를 가수분해하여 화합물 53의 거울상이성질체 1을 얻었다.

<sup>8</sup> 분리한 트리플루오로아세트아미드 거울상이성질체를 가수분해하여 화합물 53의 거울상이성질체 2를 얻었다.

실시에 56

세포내 IP<sub>3</sub> 추적 분석법

HEK293 세포를 25 μl의 리포펙타민을 사용하여 16 μg의 인간 5-HT<sub>2C</sub> 수용체 cDNA의 존재 또는 부재(대조군) 하에 15 cm 멸균 디쉬에 형질감염시켰다. 그 후, 세포를 37°C/5% CO<sub>2</sub> 조건에서 3-4시간 동안 인큐베이션시키고 나서, 형질감염 배지를 제거하고, 100 μl의 DMEM으로 대체하였다. 그 후, 세포를 100 cm 멸균 디쉬 상에 플레이팅하였다. 다음 날, 세포를 55 K/0.2 ml의 밀도로 96 웰 PDL 마이크로타이터 플레이트 내에 플레이팅하였다. 6시간 후, 배지를 이노시톨이 없는 DMEM 중 [<sup>3</sup>H]이노시톨 (0.25 μCi/웰)로 교환하고, 37°C/5% CO<sub>2</sub> 조건 하에서

플레이트를 밤새 교반하였다. 다음 날, 웰을 흡인하고, 시험 화합물, 10  $\mu$ M 파르길린, 및 10 mM LiCl을 함유하는 DMEM 200  $\mu$ l를 적당한 웰에 첨가하였다. 그리고 나서, 플레이트를 3시간 동안 37°C/5% CO<sub>2</sub> 조건 하에서 인큐베이션시킨 후 흡인하고, 각 웰에 새 빙냉 종결 용액(1 M KOH, 19 mM Na-보레이트, 3.8 mM EDTA)을 첨가하였다. 플레이트를 5-10분 동안 얼음 상에 유지시키고, 웰들을 200  $\mu$ l의 새 빙냉 중화 용액(7.5% HCl)을 첨가하여 중화시켰다. 그 후, 플레이트를 추가적인 처리가 필요할 때까지 냉동시켰다. 그리고 나서, 용균액을 1.5 ml 에펜도르프 튜브 내로 옮기고, 1 ml의 클로로포름/메탄올(1:2)을 튜브에 첨가하였다. 용액을 15초 동안 볼텍싱하고, 상층을 바이오라드(Biorad) AG1-X8™ 음이온 교환 수지(100-200 메쉬)에 적용시켰다. 먼저, 수지를 1:1.25 W/V로 물로 세척하고, 0.9 ml의 상층을 컬럼 상에 로딩하였다. 그리고 나서, 컬럼을 10 ml의 5 mM 미오-이노시톨 및 10 ml의 5 mM Na-보레이트/60 mM Na-포르메이트로 세척하였다. 이노시톨 트리스 포스페이트를 2 ml의 0.1 M 포름산/1 M 암모늄 포르메이트가 있는 10 ml의 설팅 카테일을 함유하는 설팅 바이알 내로 용리시켰다. 컬럼을 10 ml의 0.1 M 포름산/3 M 암모늄 포르메이트로 세척함으로써 재생시키고, ddH<sub>2</sub>O로 2회 세정하고, 4°C에서 물 안에 보관하였다.

[0680] 몇 가지 대표적인 화합물들에 대한 IP 추적 분석에서의 생물학적 활성을 하기 표 3에 나타내었다:

[0681] [표 3]

화합물 (실시에 번호)	5-HT <sub>2C</sub> (EC <sub>50</sub> )* IP 추적 분석 (nM)
1	4.2
2	4.5
3	1.4
4	2.1
5	12.1
12	6.3
19	18
26	5.8
32	2.1

[0682]

[0683] 보고된 값들은 2번 이상 시도의 평균이다.

[0684] 다른 실시예 화합물들 대부분을 한 번 이상 시험하였고, 이들은 IP 추적 분석에서 활성이 ~1.4 nM와 ~5  $\mu$ M 사이 범위 내이었다.

[0685] 실시예 57

[0686] 음식을 박탈한 래트에서의 음식 섭취 억제

[0687] 시험 전, 수컷 스프라그-돌리 래트(250-350 g)에게 밤새 음식을 주지 않았다. 음식을 박탈하기 전에 동물들의 중량을 측정하고, 체중에 따라 그룹들을 균형화시키기 위해 처리 군들을 분리하였다. 시험일에, 동물들을 자유롭게 물에 접근할 수 있도록 하고 오전 9:00에 개개의 케이지(갈래 없음) 내에 위치시켰다. 오전 10:00에 동물들에 시험 화합물을 주입하고(p.o., i.p. 또는 s.c.), 그 후 약물 투여 후 60분(p.o.) 또는 30분(i.p. 및 s.c.) 후에 디쉬에 미리 중량을 잰 양의 음식을 제공하였다. 그 후, 음식을 제공한 지 1, 2, 4 및 6시간 후에 음식 컵의 중량을 측정함으로써 상이한 시점들에 걸친 음식 소모량을 측정하였다. 따라서, 음식 소모량은 p.o. 연구에서는 주입 후 2, 3, 5 및 7시간째에 측정되었고, i.p. 및 s.c. 연구에서는 주입 후 1.5, 2.5, 4.5 및 6.5시간째에 측정되었다.

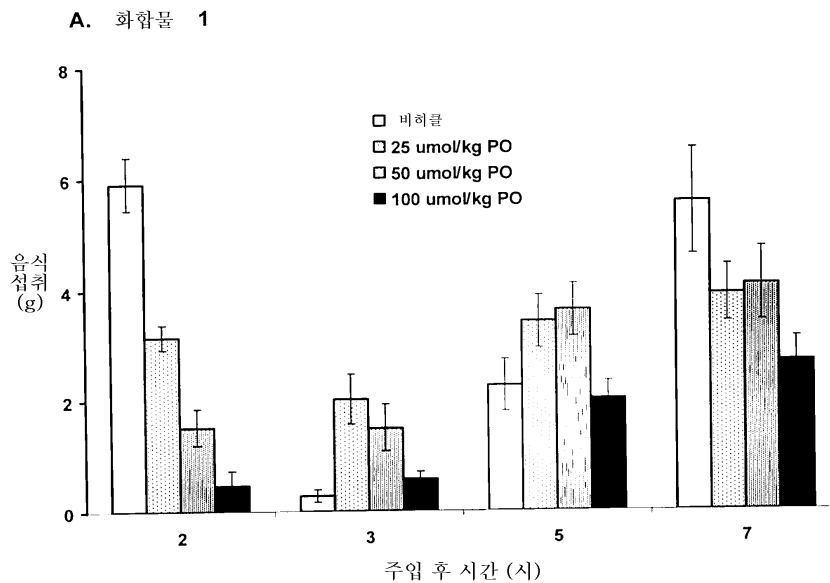
[0688] 도 1a-g는 음식을 박탈한 쥐에서의 음식 섭취에 대한 7개의 상이한 화합물들의 효과를 도시한다. 모든 화합물들은 투여량 의존적으로 음식 섭취를 억제하였다. 이 효과는 음식 제공 후 첫 번째 1시간에 걸쳐서 일관되게 가장 두드러졌다. 일부 화합물들(도 1a, 1c 및 1e)은 음식을 제공한 지 6시간 후에 비히클 처리된 대조군과 비교했을 때 음식 섭취에 대한 억제 효과를 유지하였다. 화합물들은 또한, p.o.를 포함한 모든 투여 경로에 있어서 효과적이라는 것이 보여졌다.

- [0689] 실시예 58
- [0690] 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 단독, 펜테르민 단독, 또는 두 화합물의 조합을 사용한 음식을 박탈한 래트에서의 음식 섭취 억제
- [0691] 중량이 250-275 g인 수컷 SD 래트들을 할란(Harlan)으로부터 구입하고, 일광 주기가 역으로 된 동물 시설 내에서 케이지 당 4마리를 가두었다. 2주 동안 물 및 음식물(Chow)은 임의로 이용가능하였다(랩다이어트(LabDiet) 8604). 이 기간 동안 동물들을 2가지 경우로 다루었다. 연구 중 아침에는, 동물들을 음식이나 깔개 없이 한 마리씩 가두고, 소등하기 30분 전에 1 ml/kg의 화합물 또는 비히클을 경구 투여하였다. 소등하고 나서, 동물들에게 미리 중량을 잰 양의 음식물을 제공하고, 음식 그릇 근처에 위치시켰다. 2시간 후, 남은 음식물의 중량을 측정하고, 연구를 종료하였다.
- [0692] 도 2는 선택성 5HT-2C 수용체 작용제인 8-클로로-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (화합물 A), 펜테르민, 및 그 조합이 갖는 섭식에 대한 효과를 보여준다. 8-클로로-7-메톡시-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (화합물 A)의 합성에는 본원의 실시예 2에서 찾을 수 있다.
- [0693] 실시예 59
- [0694] 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 단독, 펜테르민 단독, 또는 두 화합물들의 조합을 이용한 음식을 박탈한 래트에서의 음식 섭취 억제
- [0695] 암컷(중량 225-250 g) 및 수컷(중량 250-275 g) 스프라그-돌리(SD) 래트들을 할란(캘리포니아주 샌디에고)으로부터 구입하고, 17h/7h의 명/암 주기(오전 10:00에 소등) 하에서 온도 제어된 환경 중에서 케이지 당 4마리씩 가두었다. 2주 동안 물과 음식물은 임의로 이용가능하였다(랩다이어트 8604). 이 기간 동안 동물들을 2가지 경우로 다루었다. 연구 중 아침에는, 동물들을 음식이나 깔개 없이 개별적으로 가두고, 소등하기 30분 전에 1 ml/kg의 화합물 또는 비히클을 경구 투여하였다. 소등하고 나서, 동물들에게 미리 중량을 잰 양의 음식물을 제공하고, 음식 그릇 근처에 위치시켰다. 2시간 후, 남은 음식물의 중량을 측정하고, 연구를 종료하였다.
- [0696] 도 3은 선택성 5HT-2C 수용체 작용제인 (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (화합물 B), 펜테르민, 및 그 조합이 갖는 음식 섭취에 대한 효과를 보여준다. (R)-8-클로로-1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (화합물 B)의 합성에는 본원의 실시예 26에서 찾을 수 있다.
- [0697] 암컷 래트에서의 음식 섭취에 대한 화합물 B, 펜테르민, 및 그 조합의 효과는 도 3a에 나타나 있다. 분석을 위해, 데이터를 독립 인자로서 펜테르민 및 화합물 B를 이용한 2방식 분산분석(ANOVA)을 수행하였다. 분석 결과, 두 인자 사이에 유의한 상호작용이 있음을 발견하였다[F(1,29)=31.6, p<0.01]. 본페로니(Bonferroni) 다중 비교 시험을 이용한 사후 쌍 비교(posthoc pairways comparison)는 화합물 B + 펜테르민 조합이 다른 모든 그룹들과 유의하게 상이하다는 것을 보여주었으며(p<0.01, 도 3a 참조), 이는 음식 섭취의 억제에 대한 상승 부가적(상승적) 효과를 입증하는 것이다. 그룹들 간에 어떠한 다른 유의한 차이점도 관찰되지 않았다.
- [0698] 수컷 래트에서의 음식 섭취에 대해 화합물 B, 펜테르민, 및 그 조합이 갖는 효과는 도 3b에 나타나 있다. 분석을 위해, 데이터를 독립 인자로서 펜테르민 및 화합물 B를 이용한 2방식 분산분석(ANOVA)을 수행하였다. 분석 결과, 두 인자 사이에 유의한 상호작용이 있음을 발견하였다[F(1,29)=12.7, p<0.01]. 본페로니 다중 비교 시험을 이용한 사후 쌍 비교는 화합물 B + 펜테르민 조합이 다른 모든 그룹들과 유의하게 상이하다는 것을 보여주었으며(p<0.01, 도 3b 참조), 이는 음식 섭취의 억제에 대한 상승 부가적(상승적) 효과를 입증하는 것이다. 그룹들 간에 어떠한 다른 유의한 차이점도 관찰되지 않았다.
- [0699] 실시예 60
- [0700] 선택성 5HT-2C 수용체 작용제 단독, 펜테르민 단독, 또는 두 화합물의 조합을 이용한 음식을 박탈한 래트에서의 음식 섭취 억제
- [0701] 수컷 및 암컷 스프라그-돌리(SD) 래트들(중량 250-275 g)을 할란(캘리포니아주 샌디에고)으로부터 구입하고, 17h/7h 명/암 주기(오전 10:00에 소등) 하에서 온도 제어된 환경 중에 케이지 당 4마리씩 가두었다. 2주 동안 물과 음식물은 임의로 이용가능하였다(랩다이어트 8604). 이 기간 동안 동물들을 2가지 경우로 다루었다. 연구 중 아침에는, 동물들을 음식이나 깔개 없이 개별적으로 가두고, 소등하기 30분 전에 1 ml/kg의 화합물 또는 비히클을 경구 투여하였다. 소등하고 나서, 동물들에게 미리 중량을 잰 양의 음식물을 제공하고, 음식 그릇 근처에 위치시켰다. 2시간 후, 남은 음식물의 중량을 측정하고, 연구를 종료하였다.

- [0702] 도 4a 및 4b는 펜테르민 및 선택성 5HT-2C 수용체 작용제인 (R)-1-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-2-메틸-피페라진 (화합물 C)이 갖는 암컷(도 4a) 및 수컷(도 4b) 래트들에 있어서의 섭식에 대한 상승 부가적(상승적) 효과를 보여준다.
- [0703] 화합물 C는 본원에서 개시된 바와 같은 화학식 I에 해당하지 않는 선택성 5HT-2C 수용체 작용제이다. 화합물 C는 2-브로모-4-클로로-1-플루오로벤젠을 출발 물질로 사용하여, PCT 공보 WO 2005/016902에 설명된 바와 유사한 방식으로 제조하였다(상기 공보 중 실시예 3.2 참조)
- [0704] 본 명세서 중에 언급되거나 인용된 특허, 출원, 인쇄 문헌, 및 기타 간행된 문서들 각각은 전체로서 본원에 의해 인용되는 것으로 의도된 것이다.
- [0705] 당업자는 수많은 변경 및 변형들이 본 발명의 바람직한 실시태양에 대해 이루어질 수 있으며, 그러한 변경 및 변형들은 본 발명의 취지를 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있다는 것을 인식할 것이다. 그러므로, 첨부된 청구항들은 본 발명의 진정한 취지 및 범위 내에 드는 모든 그러한 균등한 변형물들을 포함하는 것으로 의도된 것이다.

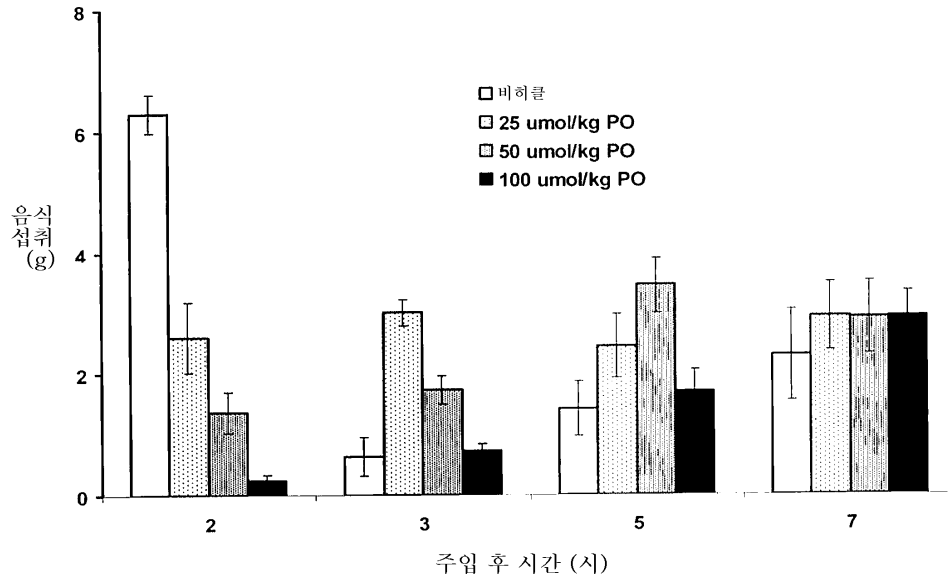
도면

도면1



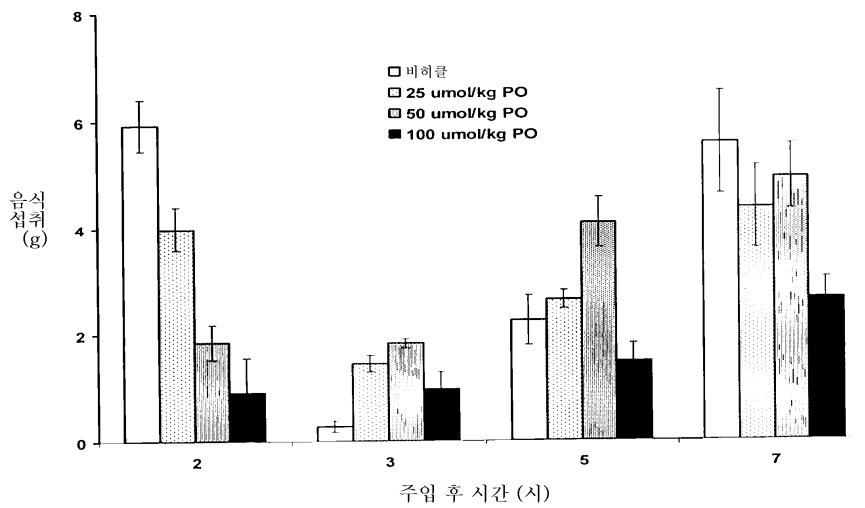
도면1b

B. 화합물 3

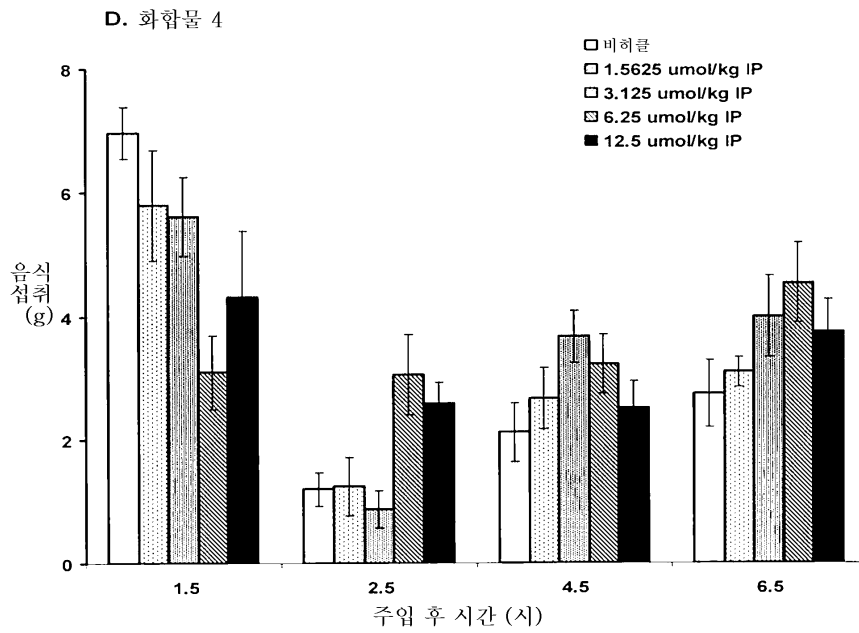


도면1c

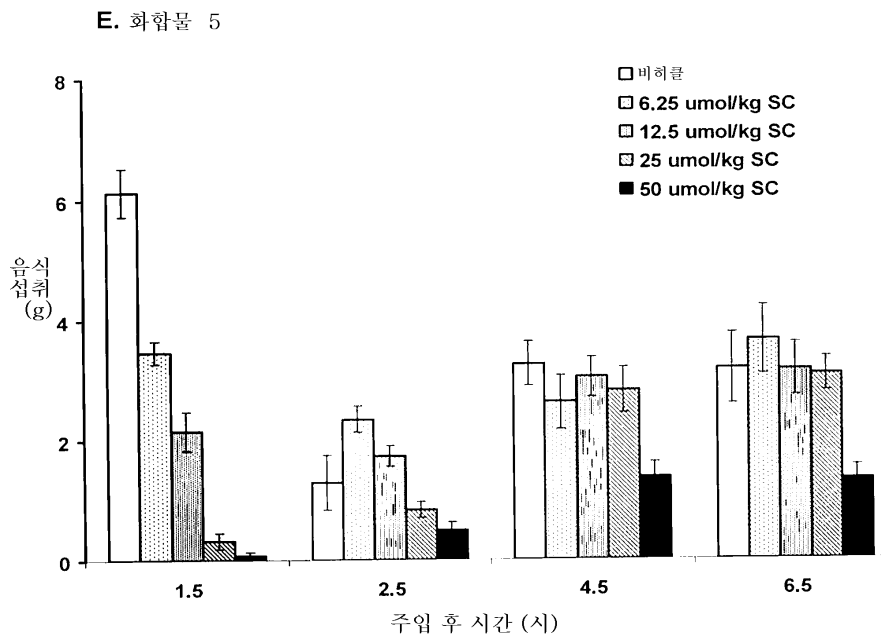
C. 화합물 2



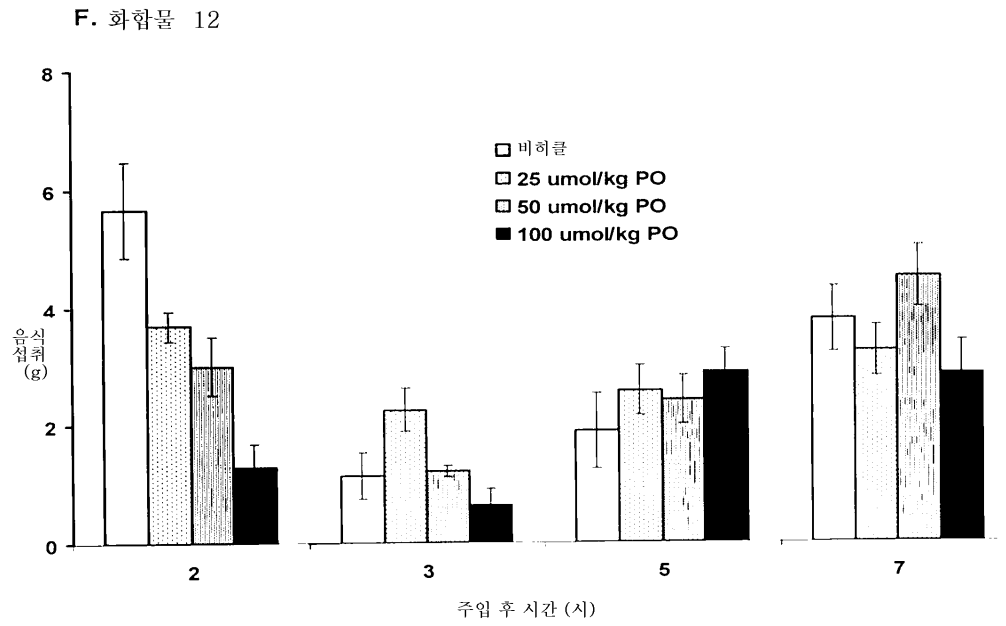
도면1d



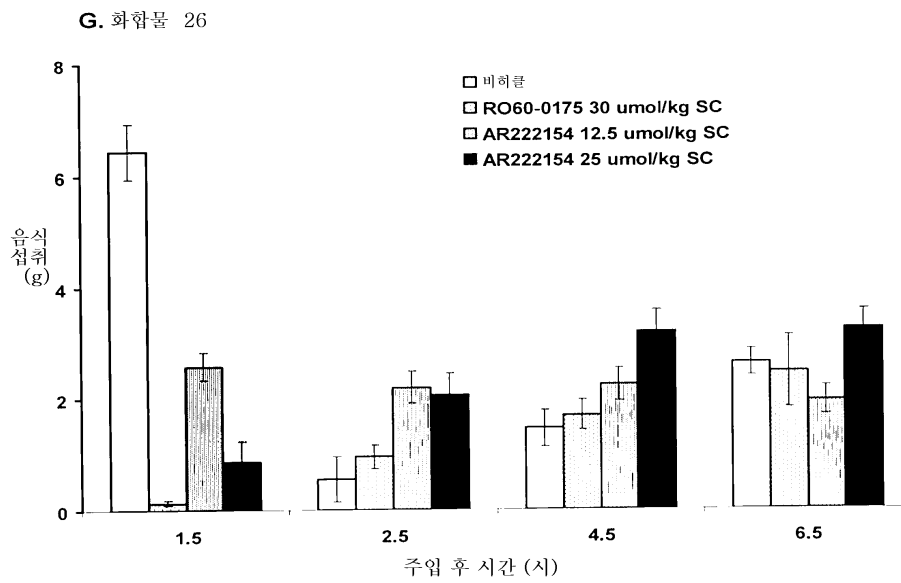
도면1e



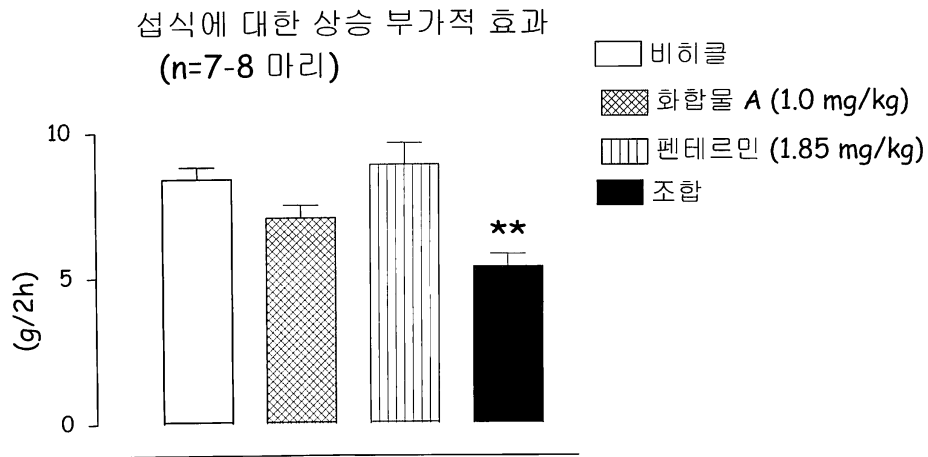
도면1f



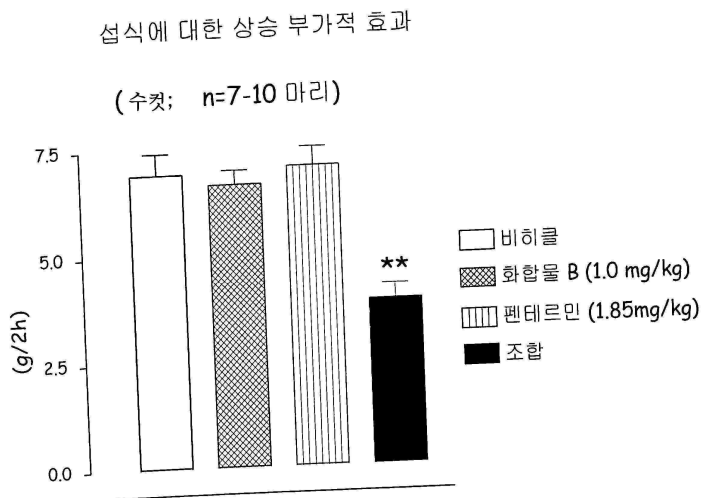
도면1g



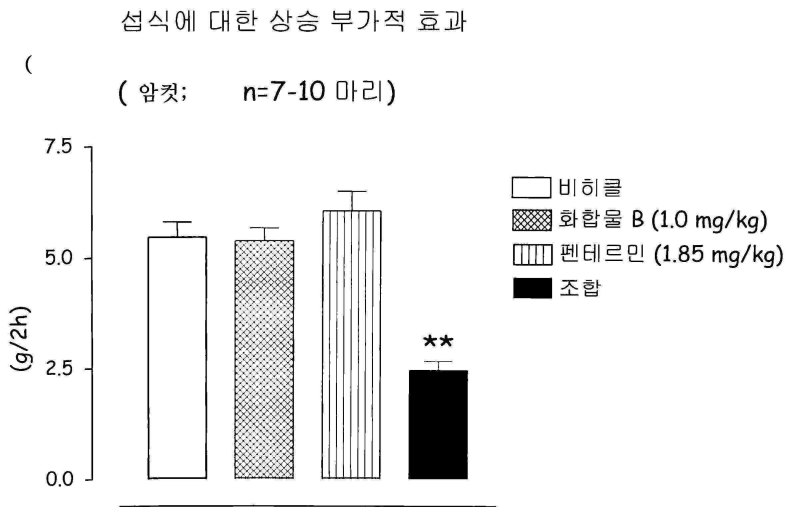
도면2



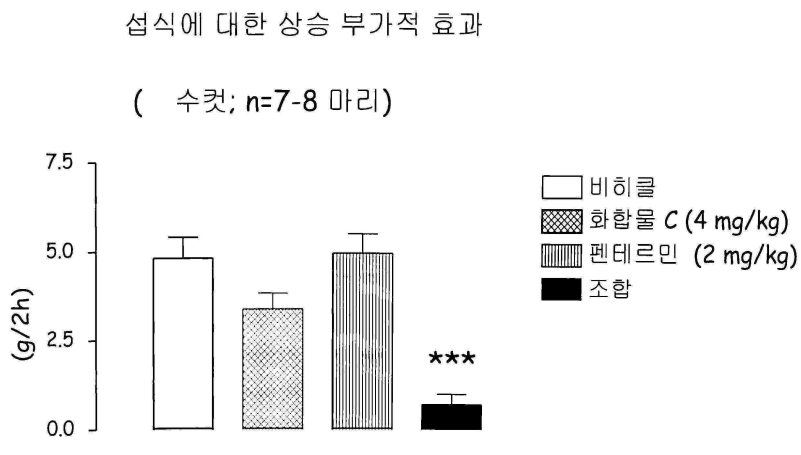
도면3a



도면3b



도면4a



도면4b

섭식에 대한 상승 부가적 효과

(수컷; n=6-8 마리)

